

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2016. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLÉ

Ajánlás a Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezeléséhez (Hungarian)

Aschermann Zsuzsanna, Dibó György, Klivényi Péter, Kovács Norbert, Kovács Tibor, Takáts Annamária, Tamás Gertrúd, Varannai Lajos
A corpus callosum agenésia viselkedéses és kognitív profilja – összefoglaló (Hungarian)

Lábadi Beatrix, Beke Anna Mária

A zonisamid helye az epilepsziával élő nők gyógyszeres kezelésében (Hungarian)

Juhos Vera

Az intravénás immunglobulin-kezelés hatásai és a betegek jellemzői Guillain-Barré-szindrómában (English)

Yeşim Guzey Aras, Osman Tanik, Belma Doğan Güngen, Dilcan Kotan
Hogyan csökkenthető a posztpunkciós fejfájás? Kérdőíves vizsgálat a lumbálpunkciós gyakorlatról (English)

Jonatan Salzer, Cecilia Rajda, Peter Sundström, Mattias Vågberg, László Vécsei, Anders Svenningsson

Idiopathiás intracranialis hipertóniás betegek diffúziós képalkotás módszerével végzett üvegtestfolyadék-diffúziójának mérése (English)

Bekir Caglı, Sedat Alpaslan Tuncel, Erdem Yılmaz, Aslan Tekatas, Veli Ermiş

Lehetséges, hogy a vörösvérsejt-eloszlás szélessége és az átlagos vérelemzke-térfogat előrejelzői lennének a lágyéki porckorongsérveknek? (English)

Yasar Dagistan, Emine Dagistan, Ali Riza Gezici, Sídika Halicioğlu, Semih Akar, Nezih Özkan, Gulali Aktas

A lefelé tekintés bénulását okozó egyoldali thalamusinfarktus Fallot-tetralógia nem korrigált formájával élő felnőttél: esetismertetés (English)

Annus Ádám, Bencsik Krisztina, Járdánházy Tamás, Vécsei László, Klivényi Péter

Ketamin alkalmazása súlyos, terápiarezisztens depressziós beteg esetében (Hungarian)

Morvai Szabolcs, Nagy Attila István, Bálint-Szőllősi Adrienn, Mór E Csaba, Berecz Roland, Frecska Ede

N-metil-D-aszpartát-receptor (NMDA-R) -ellenes antitest közvetítette encephalitis érett ovarialis teratomával (English)

Vanya Melinda, Füvesi Judit, Kovács Zoltán A., Nikos Gorgoraptis, Afram Salek-Haddadi, Kovács László, Bártfai György

Recommendation for treatment options in advanced Parkinson's disease (Hungarian)

Zsuzsanna Aschermann, György Dibó, Péter Klivényi, Norbert Kovács, Tibor Kovács, Annamária Takáts, Gertrúd Tamás, Lajos Varannai
Behavioral and cognitive profile of corpus callosum agenésia – Review (Hungarian)

Beatrix Lábadi, Anna Mária Beke

The role of zonisamide in the treatment of women with epilepsy (Hungarian)

Vera Juhos

Patient characteristics and the effects of intravenous immunoglobulin in patients with Guillain-Barre syndrome (English)

Yeşim Guzey Aras, Osman Tanik, Belma Doğan Güngen, Dilcan Kotan
How to minimize the risk for headache? A lumbar puncture practice questionnaire study (English)

Jonatan Salzer, Cecilia Rajda, Peter Sundström, Mattias Vågberg, László Vécsei, Anders Svenningsson

Vitreous humor diffusion measurements from diffusion-weighted imaging in idiopathic intracranial hypertension (English)

Bekir Caglı, Sedat Alpaslan Tuncel, Erdem Yılmaz, Aslan Tekatas, Veli Ermiş

Could red cell distribution width and mean platelet volume be a predictor for lumbar disc hernias? (English)

Yasar Dagistan, Emine Dagistan, Ali Riza Gezici, Sídika Halicioğlu, Semih Akar, Nezih Özkan, Gulali Aktas

Unilateral thalamic infarction causing downward gaze palsy in a patient with uncorrected tetralogy of fallot: a case report (English)

Ádám Annus, Krisztina Bencsik, Tamás Járdánházy, László Vécsei, Péter Klivényi

Ketamine administration in case of severe, therapy resistant depressed patient, case report (Hungarian)

Szabolcs Morvai, Attila István Nagy, Adrienn Bálint-Szőllősi, E Csaba Mór, Roland Berecz, Ede Frecska

NMDA-receptor associated encephalitis in a woman with mature cystic ovarian teratoma (English)

Melinda Vanya, Judit Füvesi, Zoltán A. Kovács, Nikos Gorgoraptis, Afram Salek-Haddadi, László Kovács, György Bártfai

L



M

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2016. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

HIVATALOS LAPJA.

www.elitmed.hu

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodosi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
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 Gosztonyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

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

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,376 (2015)
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

- Ajánlás a Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezeléséhez (Hungarian)367**
Aschermann Zsuzsanna, Dibó György, Klivényi Péter, Kovács Norbert, Kovács Tibor, Takáts Annamária, Tamás Gertrúd, Varannai Lajos
- A corpus callosum agenesia viselkedéses és kognitív profilja – összefoglaló (Hungarian)373**
Lábadi Beatrix, Beke Anna Mária
- A zonisamid helye az epilepsiával élő nők gyógyszeres kezelésében (Hungarian)381**
Juhos Vera

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Az intravénás immunglobulin-kezelés hatásai és a betegek jellemzői Guillain-Barré-szindrómában (English)389**
Yeşim Guzey Aras, Osman Tanik, Belma Doğan Güngen, Dilcan Kotan
- Hogyan csökkenthető a posztpunkciós fejfájás? Kérdőíves vizsgálat a lumbálpunkciós gyakorlatról (English)397**
Jonatan Salzer, Cecilia Rajda, Peter Sundström, Mattias Vågberg, László Vécsei, Anders Svenningsson
- Idiopathiás intracranialis hipertoniás betegek diffúziós képalkotás módszerével végzett üvegtestfolyadék-diffúziójának mérése (English)405**
Bekir Cagli, Sedat Alpaslan Tuncel, Erdem Yilmaz, Aslan Tekatas, Veli Ermiş
- Lehetséges, hogy a vörösvérsejt-cioszlás szélessége és az átlagos vérelemzke-térfogat előrejelzői lennének a lágyéki porckorongsérveknek? (English)411**
Yasar Dagistan, Emine Dagistan, Ali Riza Gezici, Sidika Halicioglu, Semih Akar, Neziha Özkan, Gulali Aktas

ESETISMERTETÉSEK

- A lefelé tekintés bénulását okozó egyoldali thalamusinfarktus Fallot-tetralógia nem korrigált formájával élő felnőttén: esetismertetés (English)415**
Annus Ádám, Bencsik Krisztina, Járdánházy Tamás, Vécsei László, Klivényi Péter
- Ketamin alkalmazása súlyos, terápiarezisztens depressziós beteg esetében (Hungarian)421**
Morvai Szabolcs, Nagy Attila István, Bálint-Szöllősi Adrienn, Mór E Csaba, Berecz Roland, Frecska Ede
- N-metil-D-aszpartát-receptor (NMDA-R) -ellenes antitest közvetítette encephalitis érett ovarialis teratomával (English)427**
Vanya Melinda, Füvesi Judit, Kovács Zoltán A., Nikos Gorgoraptis, Afram Salek-Haddadi, Kovács László, Bártfai György

REVIEW ARTICLES

- Recommendation for treatment options in advanced Parkinson's disease (Hungarian)367**
Zsuzsanna Aschermann, György Dibó, Péter Klivényi, Norbert Kovács, Tibor Kovács, Annamária Takáts, Gertrúd Tamás, Lajos Varannai
- Behavioral and cognitive profile of corpus callosum agenesia – Review (Hungarian)373**
Beatrix Lábadi, Anna Mária Beke
- The role of zonisamide in the treatment of women with epilepsy (Hungarian)381**
Vera Juhos

ORIGINAL ARTICLES

- Patient characteristics and the effects of intravenous immunoglobulin in patients with Guillain-Barre syndrome (English)389**
Yeşim Guzey Aras, Osman Tanik, Belma Doğan Güngen, Dilcan Kotan
- How to minimize the risk for headache? A lumbar puncture practice questionnaire study (English)397**
Jonatan Salzer, Cecilia Rajda, Peter Sundström, Mattias Vågberg, László Vécsei, Anders Svenningsson
- Vitreous humor diffusion measurements from diffusion-weighted imaging in idiopathic intracranial hypertension (English)405**
Bekir Cagli, Sedat Alpaslan Tuncel, Erdem Yilmaz, Aslan Tekatas, Veli Ermiş
- Could red cell distribution width and mean platelet volume be a predictor for lumbar disc hernias? (English)411**
Yasar Dagistan, Emine Dagistan, Ali Riza Gezici, Sidika Halicioglu, Semih Akar, Neziha Özkan, Gulali Aktas

CASE REPORTS

- Unilateral thalamic infarction causing downward gaze palsy in a patient with uncorrected tetralogy of fallot: a case report (English)415**
Ádám Annus, Krisztina Bencsik, Tamás Járdánházy, László Vécsei, Péter Klivényi
- Ketamine administration in case of severe, therapy resistant depressed patient, case report (Hungarian) ...421**
Szabolcs Morvai, Attila István Nagy, Adrienn Bálint-Szöllősi, E Csaba Mór, Roland Berecz, Ede Frecska
- NMDA-receptor associated encephalitis in a woman with mature cystic ovarian teratoma (English)427**
Melinda Vanya, Judit Füvesi, Zoltán A. Kovács, Nikos Gorgoraptis, Afram Salek-Haddadi, László Kovács, György Bártfai



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

AbbVie Kft (364. oldal), Valeant Pharma Magyarország Kft. (380. oldal), CSL Behring Kft. (388. oldal), Würwag Pharma Kft. (396. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (404. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (2. borítóoldal), Magyar Nemzeti Galéria (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

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

AJÁNLÁS A PARKINSON-KÓR ELŐREHALADOTT STÁDIUMÁNAK KEZELÉSÉHEZ

ASCHERMANN Zsuzsanna, DIBÓ György, KLIVÉNYI Péter, KOVÁCS Norbert, KOVÁCS Tibor, TAKÁTS Annamária, TAMÁS Gertrúd, VARANNAI Lajos

Magyar Tudományos Parkinson Társaság, Budapest



Hungarian |

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0367> |

www.elitmed.hu

RECOMMENDATION FOR TREATMENT OPTIONS IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE

Aschermann Zs, MD; Dibó Gy, MD; Klivényi P, MD; Kovács N, MD; Kovács T, MD; Takáts A, MD; Tamás G, MD; Varannai L MD

Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):367–372.

A Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezelése komoly kihívást jelent mind az orvos, mind a hozzátartozók számára. Az utóbbi évtizedekben az eszközös terápiák térhódításával a kezelés jelentősen specializálódott. A jelen összeállítás célja, hogy az előrehaladott stádium kezelésével kapcsolatos nemzetközi adatokat és ajánlásokat a magyarországi ellátásra adaptálják és ajánlásokat fogalmazzanak meg a napi gyakorlat számára.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, előrehaladott stádium, mély agyi stimuláció, jejunalis levodopaadagolás, betegkiválasztás

The treatment of advanced Parkinson's disease is challenging for both physicians and caregivers. The device-aided therapies need expertise and dedicated hospital centers. In this summary we have concluded the available data and recommendation for the treatment options in advanced Parkinson's disease and adopt them to the daily care in Hungary.

Keywords: Parkinson's disease, advanced stage, deep brain stimulation, levodopa-carbidopa intestinal gel, patient selection

Levelező szerző (correspondent): Dr. KLIVÉNYI Péter, Magyar Tudományos Parkinson Társaság; 1083 Budapest Balassa u. 6. E-mail: klivenyi.peter@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2016. október 28. Elfogadva: 2016. november 2.

A Parkinson-kór előrehaladott stádiumának definíciója

Erről a stádiumról akkor beszélhetünk, ha a beteg motoros vagy nem motoros tüneteiben fluktuációt

tapasztal, amelyek során jó és rossz időszakok váltják egymást, és ez hagyományos, orális gyógyszeres kezeléssel nem szüntethető meg. Ebben a stádiumban gyakoribbá válnak az orális levodopára rosszul vagy egyáltalán nem reagáló motoros tüne-

tek (járászavar, tartási instabilitás, nyelészavar), illetve nem motoros tünetek (dementia, vegetatív zavar, pszichiátriai tünetek).

AZ ELŐREHALADOTT STÁDIUM KIALAKULÁSÁNAK RIZIKÓFAKTORAI

- Életkor: 50–60 év között a betegség progressziója gyorsul.
- Betegségtartam: hosszabb betegségtartam nagyobb rizikót hordoz.
- Axiális tünetek megjelenése esetén gyorsabb progresszió várható.
- A szaglászavar súlyossága korrelál a kognitív deficittel és a hallucinációk megjelenésével.
- REM-alvászavar preszimptomás markere a betegségnek és jelenléte esetén súlyosabb kórlefolys várható.
- Hallucinációk és deluzív tünetek megjelenése rosszabb prognózist, magasabb mortalitást és fokozott demenciakockázatot jelentenek.
- Impulzuskontroll-zavar megjelenése súlyosabb dyskinesissel jár együtt.

A későbbi prognózis szempontjából két klinikai fenotípus észlelhető

1. 60 év feletti életkor a betegség kezdetekor:
 - a. általában akinetikus-rigid tünettan
 - b. gyorsabb progresszió
 - c. kifejezettebb hanyatlás a motoros funkciókban
 - d. kifejezettebb axiális tünetek
2. 60 alatti életkor a betegség kezdetekor:
 - a. lassabb kórlefolys
 - b. enyhébb motoros tünetek
 - c. gyakoribb motoros komplikációk (dyskinesia)
 - d. ritka a kognitív érintettség

A betegség lefolyásának követése

KLINIKAI-NEUROLÓGIAI VIZSGÁLAT

- Legalább félévente, de a gyógyszerbeállítás során szükséges gyakorisággal.
- Terápiás problémák esetén soron kívül.

KLINIKAI ÁLLAPOT ORVOSI ÉRTÉKELÉSÉHEZ

- Hoehn–Yahr-skála évente.
- MDS-UPDRS legalább félévente.
- PDQ-39 teszt félévente.

- NMS Quest évente.
- UDYkRS legalább félévente.

FAKULTATÍV TESZTEK ÉS VIZSGÁLATOK

L-dopa-teszt

Az L-dopa hatékonysága az idiopathiás Parkinson-kór megerősítő diagnosztikai kritériumai közé tartozik. Az L-dopa-tesztet (vagy ritkábban az apomorfintesztet) speciális farmakológiai működési próbaként alkalmazzák a Parkinson-betegeknél annak megállapítására, hogy a beteg tünetei visszavezethetők-e a nigrostrialis rendszer működészavarára. Korai diagnózisként és a betegség minden fázisában javallható, ha a tünetek nem egyértelműek, vagy atipikusak. Az L-dopa-tesztnek különösen nagy jelentősége van mélyagyi stimulációs műtéti alkalmasság elbírálásában. A központi dopaminerg rendszert ábrázoló képalkotó vizsgálat előtt kell elvégezni.

Az L-dopa-teszt (vagy az apomorfinteszt) végrehajtása

- Előkezelés 3×20 mg domperidonnal (nem metoklopramid) 24 órán át (de legalább 30 mg körülbelül egy órával az L-dopa beadása előtt).
- Dopaminagonista kezelés legalább 48 órával, míg a levodopakezelés legalább 12 órával (általában az éjszakai időszakban) történő elhagyását követően javasolt az OFF állapot súlyosságának felmérése MDS UPDRS-skálával.
- A korábban alkalmazott reggeli dózis 1,5-szeresének megfelelő L-dopa és DDCI (dopa-dekarboxiláz-gátló) per os beadása, de novo betegeknél 200 mg L-dopa/DDCI adását követően az ON állapota kialakulása után a motoros funkciók ismételt felmérése MDS UPDRS-skálával.
- Másik lehetőségként apomorfინinjekció is lehetséges (50 µg/testsúlykg cubcutan) Ezt a mellékhatások miatt csak tapasztalt orvos végezze.
- A levodopatesztet ajánlott osztályos körülmények között elvégezni az esetleges komplikációk (például súlyos dystonia, akinetikus krízis) veszélye miatt.

Az L-dopa-teszt vagy az apomorfinteszt értékelése
Mérési paraméterként az MDS-UPDRS skála III. részét vesszük alapul a gyógyszer bevétele előtt, a beteg és az orvos véleménye szerint legjobb „ON”, illetve a legrosszabb OFF időszakban.

Az értelmezéshez kapcsolódó megjegyzések

- A pozitív teszt (az MDS-UPDRS-III pontszám >24%-os javulása) alátámasztja az idiopathiás

Parkinson-kór klinikai diagnózisát, de nem bizonyítja minden kétséget kizáróan. Nagymértékű javulás (>50%) esetén nagy valószínűséggel feltételezhetjük a Parkinson-kórt.

– A tremor mint tünet nem kell, hogy ilyen arányban reagáljon a L-dopa-teszt során, annak ellenére, hogy Parkinson-kór fennállhat.

– A de novo betegek esetében a negatív L-dopa-teszt nem zárja ki teljesen a huzamosabb ideig tartó L-dopa-kezelés hatásosságát – a negatív előrejelzés értéke <80%.

– Mély agyi stimulátor beültetés (kivéve a gyógyszeres kezelésre nem reagáló tremordomináns formákat) legalább 30% javulás elérése esetén javasolt.

Az előrehaladott stádium gyógyszeres kezelésének szempontjai

Alapvetően ez a szakasz szokott a leghosszabb lenni a beteg életében.

A gyógyszerek kombinációjának a fázisa: dopaminagonista, levodopa és a korábban beállított MAO-B-gátló amantadin adásával.

Ebben a szakaszban rendszerint a nem motoros tünettan is erősödik, amely a nem dopaminerg terápia alkalmazásának szélesebb körét is igényli.

Gyakran a motoros és nem motoros tünetek együtt fluktuálnak és a beteg életében a „jó nap-szak” egyre rövidül.

A beteg az előrehaladott stádiumban a fenti gyógyszeres kezeléssel már nem tartható megfelelő szinten, az életminőség nem biztosítható.

Ebben a stádiumban kerülnek előtérbe az eszközös terápiák.

Az előrehaladott stádiumban lévő Parkinson-kórban szenvedő betegek eszközös kezelése

DUODOPA-KEZELÉS

A jejunumba – egyénileg programozható – motoros pumpa segítségével folyamatosan bejuttatott levodopa/carbidopa csökkenteni tudja a motoros komplikációk súlyosságát. A Duodopát általában monoterápiában alkalmazzuk, kivételes esetekben egyéb antiparkinson szerekkel is együttadható.

Előrehaladott Parkinson-kórban 12 hetes Duodopa-kezelés mellett az OFF időszak átlagosan napi négy órával csökkenthető, míg az ON időszak átlagosan napi 4,1 órával növelhető, ami jelentősen

meghaladja a hagyományos gyógyszeres kezeléssel elérhető változást. Ezzel párhuzamosan szignifikáns javulás érhető el az életminőségben – a PDQ-39 összesített index 10,9 pontos csökkenését észlelték 12 hetes Duodopa-kezelés után.

Indikációi

– súlyos motoros fluktuáció zavaró dyskinesiakal

– súlyos nem motoros fluktuáció fájdalommal és dysphoriával az „off” órákban

– töredezett alvás az „off”-ban fellépő fájdalom, éjjeli dystonia miatt

– amennyiben mély agyi stimuláció nem javallt vagy a beteg nem egyezik bele

Ellenjavallatok

– Szűk zugú glaucoma.

– Súlyos szívelégtelenség, súlyos szívritmuszavar, akut stroke.

– Nem szelektív MAO-gátlók, valamint szelektív MAO-A-gátlók együttes alkalmazása Duodopával ellenjavallt. Ezeknek a gátlószereknek az alkalmazását legalább két héttel a Duodopa-terápia megkezdése előtt le kell állítani.

– Olyan állapotok, amelyekben ellenjavallt az adrenerg szerek alkalmazása, például pheochromocytoma, hyperthyreosis és Cushing-kór.

Mivel a levodopa melanoma malignumot aktiválhat, a Duodopa nem alkalmazható, ha a beteg bőrén gyanús, nem diagnosztizált bőrelváltozások láthatók, vagy melanoma szerepel a kórelőzményében.

A mellékhatások a levodopára jellemzőek, de számolni kell az eszköz meghibásodásából származó technikai hibákkal is, ezért technikai háttérként képzett személyzet 24 órás elérhetősége indokolt.

A Duodopa-rendszer alkalmazása során többek között hányinger és dyskinesia jelentkezhet gyakori, gyógyszerfüggő mellékhatásként.

A Duodopa-rendszer alkalmazásakor gyakran előforduló, az eszközzel és a beavatkozással összefüggő mellékhatások többek között: hasi fájdalom, az eszköz behelyezésének szövödményei, túlzott mértékű sarjszövetképződés, bőrpír a bemetszés helyén, posztoperatív sebfertőzés, váladékozás a beavatkozás után, a beavatkozás fájdalmassága, reakció a beavatkozás helyén.

Ezeknek a mellékhatásoknak a zömét a vizsgálatok korai szakaszában jelentették, a percutan endoszkópos gastrostomia elvégzését követő első 28 napon belül.

Beválasztási kritériumok

1. Idiopathiás Parkinson-betegség fennállása (BNO kód: G20H0).

2. Legalább ötéves, orvosi dokumentációban követhető betegség tartam.

3. Orvosilag dokumentált az L-dopa-kezelés hatásossága a kórlefordulás során. A levodopaszubsztitúció időtartama legalább négy év kell, hogy legyen. A testsúlykg-ra vonatkoztatott dózist meg kell adni. A pumpa esetében nem javasolt feltétlenül levodopateszt, a motoros fluktuáció önmagában jelzi a hatékonyságot. A nasojejunalis Duodopatesztelés pótolja a levodopatesztet, és azt a célt szolgálja, hogy a klinikai hatékonyságot megítéljük.

4. Orvosilag dokumentáltan legalább egy éve fennálló motoros és nem motoros komplikációk/fluktuációk optimalizált gyógyszeres kezelés (levodopa, COMT-gátló, dopaminagonista kombináció) mellett (UDysRS-pontszám 40 felett) is fennállnak. A fluktuációt betegnaplóval dokumentálhatjuk.

5. A beteg mély agyi stimulációs műtetre nem alkalmas, vagy nem egyezik bele.

6. Életminőséget, vagy életkilátásokat jelentősen befolyásoló társbetegségek nincsenek. Daganatos megbetegedés esetén onkológus egyetértésével, az életkilátásokat és az életminőséget figyelembe véve a kezelés megfontolható.

7. Támogató hozzátartozója/gondozója van.

8. Nincs súlyos gastrointestinalis betegsége, súlyos látászavara (visus <0,2-nél rosszabb mindkét szemén) vagy súlyos demenciája (MMSE: <15/30 pont).

Kizárási kritériumok

1. Súlyos szellemi hanyatlás (MMST<15 pont).

2. Ismert, nem dopaminerg gyógyszer kiváltotta, az alapkezeléssel összefüggést nem mutató, tartós pszichiátriai tünetek megléte.

3. Súlyos látászavar.

4. Súlyos gastrointestinalis betegség.

5. A kórelőzményben szereplő melanoma malignum.

6. Ha a beteg a tesztvizsgálatok során képtelen együttműködni.

7. Ha a beteg szóban vagy írásban elutasítja a kezelést.

A kezelés megszüntetése a rendszeres betegkontrollok során észlelték alapján

1. Bármikor, ha a beválasztási kritériumok megváltoznak.

2. Bármikor, ha kizárási kritériumok valamelyike jelentkezik.

3. Ha olyan mellékhatás jelentkezik, amely alapján a kezelés megszüntetése javasolt.

4. Ha a beteg vagy törvényes gondviselője ezt írásban kéri.

FUNKCIONÁLIS IDEGSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK

A Parkinson-kór kezelésére szolgáló idegsebészeti eljárások alapvetően két típusra sorolhatók, az ablatív (roncsolásos) és a mély agyi stimulációs eljárásokra.

Ablatív műtétek

Az ablatív műtétek során hő-, rádiófrekvenciás vagy ultrahangos módszerrel a pallidum belső szegmensének (pallidotomia) vagy a thalamus ventralis intermedius magcsoportjának (thalamotomia) irreverzibilis és szelektív roncsolását végzik. A féloldali pallidotomia levodopakezelés kiegészítéseként hatékony az ellenoldali motoros tünetek javítására és az ellenoldali motoros komplikációk (dyskinesia, fluktuáció) tüneti kezelésére (I. szintű evidencia). A féloldali thalamotomia valószínűleg hatékony az ellenoldali motoros tünetek (főleg tremor) kezelésére. Az ablatív műtétek megfelelő intraoperatív monitorizálás mellett biztonságos eljárásnak tekinthetők. Az ablatív műtétekkel jelentős fokú, több évig tartó, tüneti javulás érhető el, azonban kétoldali ablatív beavatkozások végzése nem javasolt magas morbiditás (nyelészavar, dysarthria, paraesthesia és ataxia) miatt. Bár jelenleg nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálatok irreverzibilis jellege és a kétoldali műtéteknél jelentkező fokozott morbiditás kockázata miatt, az ablatív műtétek alkalmazása háttérbe került és elsősorban a mély agyi stimuláció elvégzése javasolható. Azonban bizonyos egyedi esetekben a féloldali pallidotomia és thalamotomia továbbra is alkalmazható.

Mély agyi stimuláció

A mély agyi stimuláció egy olyan funkcionális idegsebészeti kezelési eljárás, mely hatását bizonyos agyi központok elektromos ingerlésén, az úgynevezett neuromoduláción keresztül fejt ki. Az ablatív (roncsolásos) műtétekkel szemben a mély agyi stimuláció alkalmazása korszerűbb és a klinikai gyakorlat alapján kevesebb mellékhatással járó eljárás. Kétoldali stimuláció biztonságosan alkalmazható; számos mellékhatás a stimulációs paraméterek állításával megszüntethető vagy csökkenthető. Hatása reverzibilisen módosítja az idegsejtek működését, a tünetek súlyosságától függően a stimulációs paraméterek változtathatók.

Irányvonal a mély agyi stimuláció alkalmazásához
Három műtéti célpont stimulációja javasolt Parkinson-kórban.

Subthalamicus mag

A kétoldali subthalamicus mély agyi stimuláció (STN DBS) a bradykinesia, a rigiditás, a tremor, a mozgásindítási nehezítettség és a motoros komplikációk javulását eredményezi. Az STN DBS-kezelés mellett OFF stádium tünetei átlagosan 50–70%-kal csökkenthetők, míg az ON időszak átlagosan hat órával megnövelhető.

Az STN DBS-kezelés egyik előnye, hogy általában körülbelül 50%-kal csökkenthető a korábban szedett antiparkinson gyógyszerek mennyisége is, és ez hozzájárul a levodopa indukálta dyskinesia csökkentéséhez, megszűnéséhez. Néhány tünet, mint a járászavar vagy a Parkinson-kórra jellemző dysarthria, a műtét után fokozódhat. Az első 10 éven át tartó követéses vizsgálat a nucleus subthalamicus (STN-) stimuláció tartós hatását igazolta (III. szintű evidencia).

Pallidalis stimuláció

A pallidum belső szegmensének ingerlése (GPi DBS) aktívan képes a hyperkinesisek csökkentésére. Valószínűleg egyenrangúan hatásos a rigor és bradykinesia csökkentésében, mint az STN-stimuláció, a tremort viszont jelentősen nem csökkenti. Alkalmazásával kapcsolatban azonban kevesebb hosszú távú adat áll rendelkezésre. A pallidalis stimulációs kezelés mellett az alkalmazott antiparkinson gyógyszerelés gyakran nem csökkenthető számottevően.

Thalamusstimuláció

A thalamus nucleus ventralis intermedius mag stimulációja szinte kizárólag a tremort csökkenti, a Parkinson-kór egyéb tüneteire hatása mérsékelt. Speciális esetekben alkalmazzák, például ha idős betegnek izolált, gyógyszeres kezelésre nem reagáló tremora van, és STN-stimuláció nem alkalmazható.

Annak ellenére, hogy Parkinson-kórban a leggyakrabban az STN DBS-kezelés használatos, az optimális műtéti célpont kiválasztása a beteg egyéni tünete alapján történik.

A műtéttel kapcsolatos halálozás vagy maradandó károsodás kialakulásának esélye centrumonként 0,5–3% között változik. A műtéttel összefüggő reverzibilis komplikációk előfordulási esélye 5%. Pszichiátriai, rendszerint átmeneti mellékhatások a műtét után megjelenhetnek, de megfelelő posztoperatív gondozással megszüntethetők. A Parkinson-kórra jellemző frontális dysexecutiv szindróma a műtét után súlyosabbá válhat.

Három kontrollált vizsgálat igazolta, hogy előrehaladott Parkinson-kórban, motoros fluktuáció fennállásakor, a mély agyi stimuláció nagyobb mértékben javíthatja az életminőséget, mint a gyógyszeres terápia.

DBS-kivizsgálás során kötelezően elvégzendő vizsgálatok

- Fizikális vizsgálat.
- UK Brain Bank és/vagy az MDS Task Force Parkinson-kórra vonatkozó kritériumrendszernek való megfelelés vizsgálata. Mivel az eddigi rendelkezésre álló tapasztalat alapján a mély agyi stimuláció hatástalan egyéb Parkinson-szindrómában (például MSA, PSP stb.), így ezeknek a betegcsoportoknak a műtéti kezelése nem ajánlott.
- Koponya-MR (amennyiben kontraindikált koponya-CT).
- Neuropszichológiai vizsgálatok (depresszió, neurokognitív teljesítmény).
- Levodopateszt (MDS-UPDRS alapján rögzítve). Az MDS-UPDRS skálán legalább 25%-os javulás elérése szükséges a műtét elvégzéséhez.
- Betegnapló (ON állapot, ON enyhe dyskinesiaival, ON súlyos dyskinesiaival, OFF állapot, alvással töltött idő jelölése félóránként legalább 24 óráan keresztül).

DBS műtét elvégzése indokolt

- Gyógyszeresen nem kezelhető, az életvitelt zavaró mértékű tremor (IA evidencia).
- Előrehaladott Parkinson-kórban az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló motoros fluktuáció. Olyan gyógyszeresen nem kezelhető és súlyos fokú fluktuáció, mely esetében a Parkinson-kór legalább öt éve fennáll és a levodopateszten legalább 30%-os javulás észlelhető a UPDRS motoros részében (vagy 25%-os javulás az MDS-UPDRS III részében) (IA evidencia).
- Munkaképességet vagy az életvitelt zavaró mértékű (UPDRS-II >6 pont) korai fluktuáció (<3 év) esetében 60 évnél fiatalabb, aktív életvitelt folytató, H-Y <3 stádiumú betegeknél, amennyiben a Parkinson-kór legalább négy éve fennáll és a levodopateszten legalább 50%-os javulás észlelhető a UPDRS motoros részében (IB evidencia).
- Kivételes esetekben, egyéni elbírálás alapján műtéti indikációt képezhet, ha a beteg nem kezelhető megfelelően per os dopaminerg gyógyszerekkel (például felszívódási zavar esetében, C evidencia).
- Kivételes esetekben, egyéni elbírálás alapján műtéti indikációt képezhet, ha a per os a gyógyszeres terápia impulzuskontroll zavar miatt nem állítható be optimálisan (C szintű evidencia).

DBS műtét elvégzése kontraindikált

– UK Brain Bank és/vagy az MDS Task Force kritériumrendszer alapján a Parkinson-kór diagnózisa klinikailag nem állatható fel.

– Levodopakezelésre nem reagáló tünettan (kevesebb mint 25%-os javulás a MDS-UPDRS III. részében).

– Súlyos kognitív teljesítményromlás esetén, ami egyaránt történhet az alábbiak alapján:

a. dementia diagnózisa felállítható a DSM-IV-TR vagy a Parkinson-kór Dementiakritériumok alapján,

b. a major neurokognitív zavar diagnózisa felállítható a DSM-5 alapján, mely felállításához szükséges neurokognitív tesztek iskolázottságtól függő magyarországi Parkinson-betegekre vonatkozó határértékei adtak.

– Súlyos fokú, gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető depresszió (Beck-II pontszám >20 pont megfelelő pszichiátriai és vagy pszichológiai kezelés mellett).

– Pszichotikus tünetek (például zavartság, érzécsalódások, téveszmék) jelenléte. A korábban észlelt és egyértelműen a dopaminerg kezelés által indukálnak tartható pszichotikus epizód nem feltétlenül képez kontraindikációt, amennyiben a beteg neurokognitív teljesítménye normális, az antipar-

kinson gyógyszeres kezelés módosítását követően a pszichotikus tünetek teljesen remisszióban vannak és a beteg nem igényel tartós antipszichotikus kezelést.

– Koponya-MR-vizsgálaton észlelt bármely eltérés, mely a DBS-műtét elvégzésével interferál vagy fokozott morbiditási kockázatot jelent.

– Életkilátást jelentősen csökkentő társbetegség jelenléte.

– Együttműködés olyan fokú hiánya, ami a kezelés eredményességét negatívan befolyásolja.

A DBS műtét indikációjának, illetve kontraindikációjának megítélése a fenti vizsgálatok dokumentálását követően egy mozgászavarok kezelésében jártas munkacsoport feladata. A neurológusokból és idegsebészekből álló csoport a beteg tünetei alapján individuálisan határozza meg az optimális műtéti célpontot és az alkalmazandó stimulátor típusát. Speciális tapasztalattal rendelkező neurológus-munkacsoport végzi a stimulátor beállítását, és a továbbiakban segíti a gondozó orvosok munkáját.

A beültetés után évente részletes kontrollkivizsgálás javasolt a DBS Centrumban, mely magába foglalja a neuropszichológiai tesztelést, UPDRS vagy az MDS-UPDRS és betegnapló felvételét, a terápia hatékonyságának és a betegség progressziójának nyomon követését.

IRODALOM

1. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl3):S2-41. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23829>
2. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:5-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>
3. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
4. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060281>
5. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4)
6. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
7. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-84. [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<572::AID-MDS1005>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::AID-MDS1005>3.0.CO;2-C)
8. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011;68:1550-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.182>
9. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. *Neurologia* 2013;28:558-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.002>
10. Nyholm D, Odin P, Johansson A, et al. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients. *Am Assoc Pharmacol Sci J* 2013;15:316-23. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-012-9439-1>
11. Olanow CW, Kiburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70293-X)
12. Duodopa alkalmazási előírás 2016.05.12.

A CORPUS CALLOSUM AGENESIA VISELKEDÉSES ÉS KOGNITÍV PROFILJA – ÖSSZEFOGLALÓ

LÁBADI Beatrix¹, BEKE Anna Mária²

¹Pécsi Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Pszichológia Intézet, Pécs

²Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0373>

www.elitmed.hu

BEHAVIORAL AND COGNITIVE PROFILE OF CORPUS CALLOSUM AGENESIA – REVIEW

Lábadi B, PhD, Beke AM, MD, PhD

Ideggogy Sz 2016;69(11–12):373–379.

Bevezetés – A corpus callosum agenesia (AgCC) viszonylag gyakran előforduló, veleszületett agyi malformáció, mely jelentheti a kérgestest dysplasiáját, teljes, illetve részleges hiányát, mely előfordulhat izoláltan, valamint más agyi anomáliákkal, fejlődési zavarokkal együtt. Az izoláltan megjelenő corpus callosum agenesia esetében a viselkedéses jellemzők és az értelmi képesség prognózisa kedvezőbb, általában kisebb mértékű fejlődési viselkedéses és kognitív lemaradás várható, leginkább a magas szintű kognitív funkciók és a szociális készségek sérülnek, még jó színvonalú intellektus mellett is. Jelen tanulmány célja az izolált corpus callosum hiány viselkedésben és társas-kognitív képességekben megmutató hatásainak kritikai áttekintése.

Módszer – Internetes adatbázisokban történt keresés a corpus callosum agenesiával élő személyekkel végzett neurológiai közlemények témájában.

Eredmény – A keresési feltételeknek 57 angol nyelvű tanulmány felelt meg. A közlemények szisztematikus elemzése szerint az izolált corpus callosum agenesia esetében leírható egy ez idáig csupán feltételezett általános tünetegyüttes, mely elsősorban a nyelvi, a társas kognitív és érzelmi területet érinti, melyet összefoglalóan elsődleges corpus callosum szindróma elnevezéssel illetnek.

Megbeszélés – Az eredmények alapján kimondható, hogy az izolált corpus callosum agenesia társas-kognitív (érzelmi, mentalizációs és pragmatikai) deficittel társul. A szociális képességek hiánya viselkedéses zavarokban manifesztálódik, a kérgestest fejlődési rendellenessége rizikófaktort jelent az autizmus vagy az autisztikus traitek és a figyelemhiányos hiperaktivitás kialakulásának.

Kulcsszavak: corpus callosum agenesia, fejlődési rendellenesség, szocioemocionális deficit, viselkedéses problémák

Introduction – Agnesis of corpus callosum is a relatively frequent congenital cerebral malformation including dysplasia, total or partial absence of corpus callosum. The agnesis of corpus callosum can be occurred in isolated form without accompanying somatic or central nervous system abnormalities and it can be associated with other central nervous system malformations. The behavioral and cognitive outcome is more favorable for patients with isolated agnesis of corpus callosum than syndromic form of corpus callosum. The aim of this study is to review recent research on behavioral and social-cognitive functions in individuals with agnesis of corpus callosum. Developmental delay is common especially in higher-order cognitive and social functions.

Methods – An internet database search was performed to identify publications on the subject.

Results – Fifty-five publications in English corresponded to the criteria. These studies reported deficits in language, social cognition and emotions in individuals with agnesis of corpus callosum which is known as primary corpus callosum syndrome.

Discussion – The results indicate that individuals with agnesis of corpus callosum have deficiency in social-cognitive domain (recognition of emotions, weakness in paralinguistic aspects of language and mentalizing abilities). The impaired social cognition can be manifested in behavioral problems like autism and attention deficit hyperactivity disorder.

Keywords: corpus callosum agenesis, developmental impairments, social-emotional deficits, behavioral problems

Levelező szerző (correspondent): Dr. LÁBADI Beatrix, Pécsi Tudományegyetem, Pszichológia Intézet; 7624 Pécs, Ifjúság u. 6. Telefon: (06-72) 501-516, fax: (06-72) 501-516, e-mail: labadi.beatrix@pte.hu
<http://orcid.org/0000-0002-2866-1340>

Érkezett: 2016. július 4. Elfogadva: 2016. augusztus 9.

A kérgestest a legnagyobb kapcsolati struktúra az Agyban, melynek rostjai homológ és heterológ területeket is összekapcsolnak a két agyfélteke között¹. Anatómiai helyzetéből adódóan a kérgestest elsődleges funkciója a két agyfélteke működésének koordinálása, és az összeköttetés biztosítása a szenzoros, motoros, vizuomotoros kérgi területek között, valamint az egyszerűbb és a magasabb szintű kognitív funkciók információs kapcsolatainak megteremtése¹. A korai fejlődés megszakadása a kérgestest részleges vagy teljes hiányát, illetve displasiáját eredményezi. A corpus callosum agenesia (AgCC) viszonylag gyakran előforduló agyi malformáció² (1:4000), amely megjelenhet izoláltan más rendellenességektől teljesen függetlenül, valamint más agyi anomáliákkal, genetikai szindrómákkal, fejlődési rendellenességekkel társultan is (agyai strukturális anomáliák, neurológiai diszfunkciók, kromoszóma-anomália, vírusinfekció, toxikus szindrómák, metabolikus zavarok). A corpus callosum rendellenesség okai sokfélék lehetnek, egyaránt eredményezheti genetikai és környezeti faktor is³, illetve az idegrendszeri fejlődés bármely szakaszának kimaradása létrehozhatja a tipikustól eltérő fejlődést (celluláris proliferáció, migráció; axonális növekedés és a gliasejtek kialakulásának zavara). A rendellenesség okai ugyanakkor csak az esetek 30–45%-ában azonosíthatóak, melynek közel 10%-a kromoszóma-rendellenességgel függ össze, a további 20–35%-nál azonosítható valamilyen genetikai szindróma³. Utóbbi esetben strukturális anomáliák is megfigyelhetők, gyakori a polymicrogyria, pachygyria és az anterior commissura rendellenességek. A fennmaradó 55–70%-ban nem ismeretek a kérgestest fejlődését akadályozó okok, miközben a strukturális probléma gyakran izoláltan, más rendellenességektől függetlenül jelenik meg. A fejlődés korai megszakadása következtében a callosum-rendellenesség már a második trimeszterben (18–20. héttől) diagnosztizálható ultrahanggal, aminek anatómiai strukturálási hátterét további képalkotó eljárásokkal (mágnesesrezonancia-vizsgálat, MRI) tisztázzák prae-, illetve postnatalisan⁴.

Az izoláltan megjelenő kérgestest hiánya jól illusztrálja a neuralis plaszticitást és a magasabb szintű megismerő funkciók sérülékenységét a fejlődő idegrendszerben. Izolált AgCC-személyeknél még a teljes callosalis kapcsolat hiányában is megfigyelhető az intakt funkcionális bilaterális agyi hálózat nyugalmi állapotban⁵. Ugyanakkor az interhemisphaericus funkcionális kapcsolat minősége kognitív funkcióként változik. Az acallosalis személyeknél tipikusan lassabb az interhemisphaericus transzfer és kevésbé kifejezett a nyelvi lateralizáció⁶. Habár ennek ellentmondanak olyan vizsgálá-

tok⁷, ahol a beszédprodukción és a beszédpercepción feladatokat funkcionális mágnesesrezonancia-vizsgálat (fMRI) kontrollja alatt végezték el, és a jól funkcionáló AgCC-személyeknél normális aszimmetrikus aktivációt találtak, bizonyítva a tipikus nyelvi lateralizáció megtartottságát. Ezenfelül az AgCC-személyek képesek összevetni az eltérő oldali vizuális mezőre érkező vizuális ingereket, valamint az egyszerű bimanuális feladatokat is meg tudják oldani⁸, ami arra utal, hogy az egyszerű fogalmi és motoros információk megoszthatók a féltekék között, például olyan alternatív útvonalat használva, mint az anterior commissura⁹. Miközben az összetett, nehezen verbalizálható ingerek esetében az interhemisphaericus transzfer igénylő feladatoknál a feladatmegoldás lelassul és pontatlanná válik. Mindemellett megjegyzendő, hogy az AgCC-személyeknél megfigyelhető agyféltekék közötti kapcsolat korlátozottsága nem azonos a callosotomián átesett személyekével, és nem okoz olyan jelentős kognitív deficitet.

A teljes és a részleges kérgestesthiány összehasonlítását elvégző tanulmányok eredményei ellentmondó eredményekre jutottak. A korábbi vizsgálatok rosszabb kimenetet valószínűsítettek a teljes callosumhiány esetén¹, míg az utóbbi időben publikált vizsgálatok nem találtak konzekvens különbséget sem viselkedésbeli, sem medikális faktorokban a két állapot között. A corpus callosum agenesia viselkedéses és kognitív prognózisa nem csupán a malformáció strukturális jellemzőivel függ össze, jelentős hatása van a társult szindrómáknak és fejlődési rendellenességeknek. Ez utóbbiak rosszabb fejlődési kimenetet jelentenek, jelentősebb fejlődési lemaradást, gyenge értelmi színvonalat, neurológiai deficitet és nagyobb egészségügyi kockázatot^{4,10}. A kérgestesthiány mértékétől függetlenül az izolált AgCC-személyek általában kisebb mértékű fejlődési viselkedéses és kognitív lemaradást mutatnak, leginkább a magas szintű kognitív funkciók és a szociális készségek sérülnek, még jó színvonalú intellektus mellett is. Közleményünkben az izolált corpus callosum agenesiához köthető viselkedéses és társas-kognitív képességeket vizsgáló tanulmányokból származó kutatási adatokat tekintjük át.

Módszer

A corpus callosum agenesia viselkedéses és kognitív területeket érintő következményeit tárgyaló kutatások forráselemzéséhez internetes keresést végeztünk a MEDLINE, a PUBMED, a Web of Knowledge, a Science Direct és a PsychINFO oldalak felhasználásával 2016 májusáig bezárólag.

A keresési kifejezések alapján (corpus callosum agenesis, agenesis of corpus callosum, social cognition, cognitive, mentalization, theory of mind, emotion, behavior) azonosított absztraktokból válogattuk ki a téma szempontjából releváns közleményeket, melyek szisztematikus elemzését végeztük el. Az elemzésből kizártuk a corpus callosum agenesis szindrómákhoz társult típusait. A mintába bekerült tanulmányokat tematikusan dolgoztuk fel.

Eredmények

A keresési kulcsszavak alapján 182 angol nyelvű, eredeti közleményt találtunk 1969 és 2016 között. Az absztraktok alapján értékeltük a keresési eredményeket, azokat a közleményeket válogattuk be az elemzési mintába, melyek izolált corpus callosum hiánnyal élő személyeket vizsgáltak, eredeti közleményként jelentek meg (vizsgálat vagy esettanulmány), tematikus vizsgálatokat végeztek kontrollált körülmények között a következő területeken: intelligencia, memória, nyelvi és kommunikációs készség, figyelem, végrehajtó funkció, társas-emozionális készségek és viselkedészavarok (autizmus, figyelemhiányos hiperaktivitás). Az áttekintett közlemények közül 57 tanulmány felelt meg a kritériumainknak, ezek értékelését a jobb áttekinthetőség végett tematikusan tárgyaljuk.

ÉRTELMI SZÍNVONAL

A kérgestesthiánnyal élő gyermekek és felnőttek intelligenciája széles spektrumon mozog az értelmi fogyatékostól egészen a magas intelligenciaszintig, bár általában alacsonyabb IQ pont jellemzi őket, mint ahogy azt a családi háttér alapján elvárhatnánk¹⁰. *Siffredi* és munkatársai¹¹ 47 tanulmányból származó 110 AgCC-személy intelligenciaértékét elemezték szisztematikus metaanalízissel. Az eredményük alátámasztja azt a korábbi vélekedést, miszerint az izolált AgCC-személyek általános intelligenciája az átlagos intelligenciaszint alsóbb övezete felé tolódik el. Az intelligenciaérték megoszlását tekintve a személyek 21%-a értelmi fogyatékos sávba (IQ < 70 pont), 13%-uk határeseti övezetbe tartozik (70–80 közötti IQ), 21%-uk az átlagos intelligencia alsó övezetébe esik (80–90 IQ), 38%-uk átlagos 90–109 IQ közötti értéket ér el, míg a magas átlagos és a kiemelkedő intellektus övezetében csupán az esetek 6%-a kerül. Ez a tanulmány azt az ellentmondásos eredményt is megpróbálta tisztázni, hogy vajon a verbális vagy a performációs intelligencia túlsúlya figyelhető meg az AgCC-sze-

mélyeknél, ugyanis a kiegyenlítetlen intelligenciahányados igen gyakori jelenség. Az általános intellektuális színvonal befolyásolja, hogy az intelligencia verbális vagy performációs típusa kerül-e túlsúlyba. A 80 IQ alatti személyeknél jellemzően a verbális intelligencia fölénye figyelhető meg, ezzel szemben az átlagos intellektuális színvonalal rendelkező személyek inkább a performációs feladatokban teljesítenek jobban. Az általános intelligencia-színvonal meghatározása mellett területspecifikus sérülések is kialakulnak a callosalis zavarok következtében. Az AgCC-személyeknél általában nehézségek jelenhetnek meg az absztrakt gondolkodás¹², az általános problémamegoldó gondolkodás¹³, a kategória fluencia¹⁴ és az általánosítási képesség területén. A normál intelligencia övezetbe tartozó izolált AgCC-gyermekeknek általában jobb fejlődési kimenet várható és a neurológiai vizsgálatok eredményei is negatívak¹⁰.

NYELVI ÉS KOMMUNIKÁCIÓS KÉSZSÉGEK

Nyelvi területen a callosum-rendellenesség hatása kifejezettebben jelenik meg gyermekkorban, mint felnőtteknél. Számos esettanulmány talált bizonyítékot mind az expresszív, mind a receptív nyelvi képesség megkésett fejlődésére¹⁵, ami arra utal, hogy a fejlődés későbbi szakaszában korrekció várható a nyelvi területen. Felnőttekkel végzett vizsgálatok eredményei valóban azt mutatják, hogy az általános megnevezés, megértés, lexikális olvasási képesség csak csekély mértékű eltérést mutat a tipikusan fejlődő személyekhez viszonyítva. Agyi képzőanyag eljárások megerősítették, hogy a nyelv tipikus bal oldali lateralizációja megtartott¹⁶ callosumhiány mellett is. Gyermekeknek és felnőtteknek a szókincs nagysága átlagos, nem mutat jelentős lemaradást vagy sérülést¹⁷. Callosumhiánnyal élő személyeknél a leggyakoribb zavar a pragmatikai képességekben jelentkezik⁵. Általában problémát jelent a hallott vagy olvasott szöveg nem szó szerinti értelmezése, ezért a humor, az idiómák, és a vokális prozódia megértése nehézséget okoz¹. Például callosumhiánnyal élő személyek nem értik meg a vicc poénját, és hajlanak a szó szerinti értelmezésre. A pragmatikai probléma nem függ más kognitív képességtől, vagy az intellektus színvonalától, ezért még a jó intellektussal rendelkező személyeknél is minden olyan nyelvi kifejezés értelmezése nehézséget okozhat, ahol szükség van a szó szerinti jelentéstől való elvonatkoztatásra (például ironia), vagy a helyzet értelmezése megkívánja a kontextus használatát¹⁸. Ez a pragmatikai zavar globálisan érinti a hallott és az írott szöveg értelmezését, de még az expresszív nyelvi készséget és az érzelmek

nyelvi kifejezését is. Szülői beszámolók utalnak rá, hogy gyermekeknél gyakoriak az adott kontextusba nem illő megjegyzések vagy monológok¹⁹. A nyelvi megértés problematikája kiterjed a prozódiaira, a nyelv érzelmi összetevőire, például az AgCC-személyek nehezen tudják értelmezni a beszéd érzelmi hangsúlyait, ezt bizonyítja a gyenge teljesítmény a prozódia-teszten (L A Prosody Test)¹⁸.

MEMÓRIAFUNKCIÓK

A callosummalformáció tanulási és memóriefolyamatokat befolyásoló hatásáról ez idáig kevés tudásunk van, és a rendelkezésünkre álló AgCC-személyek memóriáját vizsgáló kutatások eredményei sem konzisztensek. Például verbális visszahívást igénylő feladatokban az AgCC-személyeket átlagos és átlag alatti teljesítmény jellemezte^{20, 21}. A vizuális-motoros memória feladatokban szintén gyengébb teljesítményt mutattak a teljes AgCC-személyek²². Miközben újabb, nagyobb mintán elvégzett vizsgálat is megerősítette, hogy az AgCC-személyeknél a verbális memória sérül²³. A hosszú távú memória sérülésére kevés bizonyíték van, a vizsgálatok általában átlagos vagy az átlagot közelítő hosszú távú emlékezeti funkciókról számolnak be²² mind a részleges, mind a teljes AgCC-személyeknél. A vizuális hosszú távú memória funkció sérülését csak néhány tanulmány tudta alátámasztani²⁰, eszerint arcok emlékezetből való előhívása jelenthet nehézséget.

FIGYELEMI FUNKCIÓK

Az általános figyelemi teljesítmény korlátozottságára sem gyermekeknél⁴, sem felnőtteknél^{20, 22} nem találtak bizonyítékot, még más agyi anomáliával vagy epilepsziával társult kórképnél sem. Csupán néhány tanulmány említi a kognitív figyelemi probléma megjelenését részleges és teljes AgCC-gyermekeknél. Miközben a viselkedéses figyelemi problémák előfordulása AgCC-gyermekek körében viszonylag gyakoriak²³, különösen, ha tipikusan fejlődő társaikkal vetjük őket össze. A viselkedésben megmutatkozó figyelemi zavarok hátterében a figyelem hosszú távú fenntartásának problémája, az impulzivitás, és az impulzivitás gátlásának hiánya áll, ez magyarázza, hogy a figyelemhiányos hiperaktivitás nagyobb arányban fordul elő az AgCC-gyermekeknél.

VÉGREHAJTÓ FUNKCIÓ

A callosumhiánnyal élő személyekkel végzett vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, ugyanis a

tanulmányok egy része átlagos pontszámról számolt be²², miközben más tanulmányok sérült végrehajtó funkciót találtak, bár ezek az esetek nem izolált AgCC-mintából származtak. Fluenciát mérő teszteken (új ötletek létrehozása, generalizálása) mért teljesítmény szintén átlag alatti, vagy átlagos eredményt mutatnak az AgCC-személyek, de például a London torony teszten (tervezést, művelési anticipációt mérő eljárás) nem tapasztaltak teljesítménycsökkenést, hasonlóan a Wisconsin-kártyaszortírozás-teszten sem²⁴.

TÁRSAS ÉS ÉRZELMI KÉSZSÉGEK

AgCC-gyermekek szülei gyakran számolnak be gyenge érzelmi reaktivitásról és a társas kapcsolatok hiányáról, ami a hétköznapiakban sokszor vezet társas konfliktusokhoz. Az érzelmi és a társas problémák ezenfelül együtt járnak gyenge önreflektivitással²⁴, ami tovább nehezíti a társas szituációk adekvát megértését. Például érzelmi felhívójelleggel ellátott képek bemutatásánál az AgCC-személyek történeteiből hiányzik a logikus narratív tartalom és a társas viszonyok megértésére utaló leírás²⁵. Ezzel összefüggésben problémát okoz számukra, hogy felismerjék a képek társas-érzelmi jellemzőit, leginkább a képek negatív valenciáját szokták alulértékelni, vagyis kevésbé tartják kellemetlennek a mások számára komoly szorongást keltő képeket. Az érzelmek fotókról történő azonosítása szintén nehézséget jelent²⁶, különösen pontatlan a haragot és a félelmet kifejező arcok azonosítása. A gyenge teljesítményt magyarázza, hogy az AgCC-személyek a képeket atipikus módon tapogatták le, szemmozgásuk passzív és a normál kontrollhoz viszonyítva a szem körüli régiót kerülik, hasonlóan az autizmus spektrum zavarral diagnosztizált személyekhez, bár a vizsgálatok szerint az érzelemfelismerés zavara független az autisztikus vonásoktól.

Az utóbbi néhány évben a tisztán corpus callosum hiánnyal tulajdonítható társas-érzelmi deficitet egy megkülönböztethető szindrómaként határozták meg, amit *elsődleges AgCC-szindrómának* neveztek el²⁷, és kizárólag olyan esetekre vonatkoztatják, ahol a kérgestesthiányon kívül más idegrendszeri anomália nem áll fenn. A társas emocionális deficit megmutatkoznak a társas kapcsolatteremtés nehézségeiben, a gyenge, alexythymiához hasonlatos érzelmkifejezésben és a mentalizációs nehézségekben²⁷. Az AgCC-szindrómások naivak, kevésbé önreflexívek, mérsékelt tudással rendelkeznek saját maguk értelmezéséhez. Ezenfelül a történetleírásokban a szereplők cselekvéseinek bemutatásához csekély számú mentalizációs kifejezést

(például „gondol”, „érez”, „vélekedik”) használnak. Ezzel összhangban a kérdőíves szülői értékelésen alapuló vizsgálatok hasonló társas problémát tártak fel AgCC-gyermekeknél, és ezek a tünetek idősebb korban sem szűnnek meg, éppen ellenkezőleg, még kifejezettebbé válnak.

Az AgCC-személyeknél tapasztalható szocio-kognitív nehézségek idegrendszeri mechanizmusa még nem tisztázott. Lehetséges, hogy a nyelvhasználat érzelmi és társas deficitje a duális nyelvi pályák sérült koordinációjából ered. A nyelv kettős útvonal modellje szerint a szintaktikai és a szemantikai folyamatokra a bal féltekei lateralizáció jellemző, míg a nyelven keresztül kifejezett érzelmi tónus, prozódia és a tágas értelmezett szemantika a jobb féltekében lateralizálódik. A kérgestest ebben a folyamatban kritikus szereplő, mivel a lateralizált információkat integrálja és koordinálja, hiányában sérülhetnek a lingvisztikai folyamatok, különösen a nyelv érzelmi-társas aspektusainak kifejezése és megértése.

AUTIZMUS ÉS A CORPUS CALLOSUM AGENESIA

Az autizmus és a corpus callosum közötti kapcsolat több szempontból is felmerül. Egyrészt a szocio-kognitív területeken autista gyermekeknél és kérgestesthiánnyal élő személyeknél nagyon hasonló viselkedéses és kognitív tünetek jelennek meg. Másrészt több bizonyíték is arra utal, hogy az autizmus hátterében megfigyelhető a kérgestest tipikustól eltérő fejlődése. Autizmussal diagnosztizált személyek volumenvizsgálatai azt mutatják, hogy a kérgestestük konzisztensen kisebb²⁸. Az AgCC-személyek körében az autizmus prevalenciáját becsülő tanulmányok klinikai diagnózisra és a szülői beszámolókra, kérdőívekre támaszkodnak, melyek módszertana és érzékenysége eltérő. A legnagyobb mintán (n=733) elvégzett kérdőíves kutatás szerint az AgCC-gyermekek 9,5%-a érte el az autizmus spektrumzavar kritikus szintjét²⁹. Viszont ez a vizsgálat nem szisztematikusan kategorizálta az autizmusvonásokat. Később ugyanezt a mintát újravizsgálták az úgynevezett Gyermek Viselkedés Kérdőívvel jól funkcionáló 6–11 éves korosztályban. Így már a gyerekek 39%-át jellemezte társas viselkedési probléma, és 48%-uk figyelmi nehézséggel küzdött. Ezen túl számos tanulmány megerősíti, hogy még a jól funkcionáló callosumhiánnyal élő személyeknek is nehézséget okoz az érzelmek felismerése, a szarkazmus, az ironia megértése és a szöveges instrukciók értelmezése. *Lau* és munkatársai³⁰ AgCC-személyeknél (n=106) AQ-szűrőtesztrel megállapított autisztikus vonások megjelenésének mértékét vizsgálva arra jutottak,

hogy a gyerekek 45%-a, a serdülők 35%-a és felnőttek 18%-a érte el az autizmus kritikus értékét. Az AgCC-mintában előforduló autizmus spektrum zavar egyharmados arányát további kvalitatív elemzés is megerősítette. Ugyanakkor, ha az autizmus diagnózis összes kritériumát figyelembe vették, akkor az AgCC-személyek csupán 10%-át érintette a zavar, akik ezenfelül komolyabb pervazív kommunikációs problémákkal is küzdöttek.

Összefoglalva, bár a korábbi szülői értékelésen alapuló tanulmányok az AgCC-személyek mintegy 10%-át vélték érintettnek az autizmus spektrum zavar szempontjából, az újabb vizsgálatok ezt az arányt alulértékeltnek vélik, és jelentősebb mértékűnek tartják az autizmus előfordulását az AgCC-személyeknél. Gyermekek és serdülők esetében 35–50%-os, míg a felnőtteknél 20–30%-os arányt⁶⁹ várnak, attól függően, hogy milyen diagnosztikus kritériumokkal állapítják meg az autizmus spektrum zavart. A kérgestest fejlődési rendellenessége komoly rizikófaktort jelent az autizmus vagy az autisztikus vonások kialakulásának a gyermekkor alatt, aminek manifesztálódása 6–10 év között a legvalószínűbb.

Megbeszélés

Az agyi malformációk között a viszonylag gyakori corpus callosum agenesia fejlődési kimenete széles spektrumon mozog, a jól funkcionáló, normálövezetbe tartozó intellektustól az értelmileg akadályozott viselkedéses problémákkal nehezített állapotokig terjed. A rendelkezésünkre álló kisebb mintán és esettanulmányokon alapuló vizsgálatok heterogén eredményeiből kirajzolódni látszik egy specifikusabb profil, ami általában jellemzi az AgCC-személyeket. Az elsődleges AgCC-szindrómát izolált corpus callosum hiánnyal született személyekre vonatkoztatjuk, ahol jellemzően sérülnek a társas-emocionális és a társas-kognitív képességek. Az AgCC-személyeknek nehézségük lehet az érzelmek felismerésével és kifejezésével, nehezebben értik meg a másik személy szándékát, érzelmeit, ironiáját vagy a beszédmód által kifejezett érzelmeket. Az alapvető szocioemocionális folyamatok sérülése hatással van a társas kapcsolatok kialakulására, bár általában az AgCC-gyermekek motiváltak a társas bevonódásra, a készségek hiánya miatt mégis akadályokba ütköznek. A viselkedéses zavarok közül az autizmus spektrum zavar és a figyelemhiányos hiperaktivitás előfordulása gyakoribb.

A corpus callosum zavarok kutatása az utóbbi időben egy új fejezethez érkezett, a korábbi leíró esettanulmányokon alapuló megállapításoktól el-

mozdulás figyelhető meg az összetettebb, nagyobb mintát longitudinális módon vizsgáló, és funkcionális agyi képalkotó eljárásokat (fMRI, DTi) is alkalmazó kutatások felé. A kutatások ezen irányba lehetőséget teremt, hogy megértsük és közelebb jussunk a callosumhiány heterogén tüneteinek megértéséhez, miért lehetséges, hogy azonos strukturális hiány (AgCC) vezet tüneti szinten a spektrum két végletéhez, milyen kompenzáló mechanizmus-

ok működnek az egyik esetben, amik a másokban nem. Ebben a folyamatban a legnagyobb kihívást a callosalis rostok atipikus kapcsolódásainak feltérképezése jelentheti, ami magyarázhatja a tüneti sokszínűséget.

TÁMOGATÁS

A cikk szerzője, Lábadi Beatrix, 2013-tól OTKA PD – 109597 támogatásával dolgozik.

IRODALOM

1. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:287-99. <http://doi:10.1038/nrn2107>.
2. Glass H, Shaw G, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2495-500. <http://doi:10.1002/ajmg.a.32418>
3. Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegrini A, Garghentino RR, Battaglia MA, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006;34:186-93. <http://doi:10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008>
4. Sztriha L. Spectrum of corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol* 2005;32(2):94-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.007>.
5. Tyszka JM, Kennedy DP, Adolphs R, Paul LK. Intact bilateral resting-state networks in the absence of the corpus callosum. *J Neurosci* 2011;31:15154-62. <http://doi:10.1523/JNEUROSCI.1453-11.2011>
6. Brown WS, Jeeves MA, Dietrich R, Burnison DS. Bilateral field advantage and evoked potential interhemispheric transmission in com-missurotomy and callosal agenesis. *Neuropsychologia* 1999;37:1165-80.
7. Pelletier I, Paquette N, Lepore F, Rouleau I, Sauerwein et al. Language lateralization in individuals with callosal agenesis: A fMRI study. *Neuropsychologia* 2011; 49(7):1987-95. <http://doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.028>.
8. Mueller KLO, Marion SD, Paul LK, Brown WS. Bimanual motor coordination in agenesis of the corpus callosum. *Behav Neurosci* 2009;123:1000-11. <http://doi:10.1037/a0016868>
9. Hsu YT, Duann JR, Chen CM, Yang YW, Tsai CH, Lu MK. Anatomical and electrophysiological manifestations in a patient with congenital corpus callosum agenesis. *Brain Topogr* 2013;26:171-6. <http://doi:10.1007/s10548-012-0247-9>.
10. Szabó N, Gergev G, Kóbor J, Bereg E, Túri S, Sztriha L. Corpus callosum anomalies: Birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 2011;44(6):420-6. <http://doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.002>.
11. Siffredi V, Anderson V, Leventer RJ, Spencer-Smith MM. Neuropsychological profile of agenesis of the corpus callosum: a systematic review. *Dev Neuropsychol* 2013;38(1):36-57. <http://doi:10.1080/87565641.2012.721421>
12. Sauerwein HC, Nolin P, Lassonde M. Cognitive functioning in callosal agenesis. In: Lassonde M, Jeeves MA, editors. *Callosal agenesis: a natural split brain?* New York: Plenum Press; 1994.
13. Brown LN, Sainsbury RS. Hemispheric equivalence and age-related differences in judgements of simultaneity to somatosensory stimuli. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22:587-98. <http://doi:10.3758/BF03194737>
14. Aalto S, Näätänen P, Wallius E, Metsähonkala L, Stenman H, Niemi, PM, Karlsson H. Neuroanatomical substrata of amusement and sadness: PET activation study using film stimuli. *Neuroreport* 2002;13:67-73.
15. Lamonica DAC, Abramides DVM, Maximino LP, Gejão MG, da Silva G K, Ferreira AT, et al. Possible new syndrome: Left ventricular noncompaction, partial agenesis of the corpus callosum, and developmental delay in a Brazilian child. *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):1041-5. <http://doi:10.1002/ajmg.a.32787>
16. McAndrews MB. Language representation and sensory-motor mapping absent a corpus callosum. *Neuroimage* 2001;13:S816. [http://doi:10.1016/S1053-8119\(01\)92158-5](http://doi:10.1016/S1053-8119(01)92158-5)
17. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, et al. Agenesis of corpus callosum: Prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):471-6. <http://doi:10.1007/s00381-003-0781-6>
18. Brown WS, Symington M, Vanlancker-Sidtis D, Dietrich R, Paul LK. Paralinguistic processing in children with callosal agenesis: emergence of neurolinguistic deficits. *Brain Lang* 2005;93:135-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2004.09.003>
19. O'Brien G. The behavioral and developmental consequences of callosal agenesis. In: Lassonde M, Jeeves MA, editors. *Callosal agenesis: a natural split brain?* New York: Plenum Press; 1994. http://doi:10.1007/978-1-4613-0487-6_24
20. Paul LK, Erickson RL, Hartman AJ, Brown WS. Learning and memory in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 2016;25(86):183-92. <http://doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.013>
21. Simon A, Walterfang M, Petralli C, Velakoulis D. First-episode 'coenesthetic' schizophrenia presenting with alien hand syndrome and partial agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychobiology* 2008;58(3-4):118-22. <http://doi:10.1159/000170392>
22. Reddy RP, Jamuna R, Hemchand L. Integrated cognitive retraining in agenesis of corpus callosum: A single case study. *Neuropsychological Trends* 2010;7:29-36.

23. Erikson RL, Paul L, Brown WS. Verbal learning and memory in agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 2014;60:121-30.
<http://doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.003>
24. Brown WS, Paul L. Cognitive and psychosocial deficits in agenesis of the corpus callosum with normal intelligence. *Cogn Neuropsychiatry* 2000;5:135-57.
<http://doi:10.1080/135468000395781>
25. Paul LK, Schieffer B, Brown WS. Social processing deficits in agenesis of the corpus callosum: narratives from the Thematic Apperception Test. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:215-25.
[http://doi:10.1016/S0887-6177\(03\)00024-6](http://doi:10.1016/S0887-6177(03)00024-6)
26. Bridgman MW, Brown WS, Spezio ML, Leonard MK, Adolphs R, Paul LP et al. Facial emotion recognition in agenesis of the corpus callosum. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2014;6:32.
<http://doi:10.1186/1866-1955-6-32>
27. Symington SH, Paul LK, Symington MF, Ono M, Brown WS. Social cognition in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Soc Neuroscience* 2010;5:296-308.
<http://doi:10.1080/17470910903462419>
28. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 2009;66(10):935-41.
<http://doi:10.1016/j.biopsych.2009.07.022>
29. Badaruddin DH, Andrews GL, Bölte S, Schilmoeller KJ, Schilmoeller G, Paul LK, et al. Social and behavioral problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007;38:287-302.
<http://doi:10.1007/s10578-007-0065-6>
30. Lau Y, Hinkley L, Bukshpun P, Strominger Z, Wakahiro M, Baron-Cohen S, et al. Autism traits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *J Autism Dev Disord* 2013;43(5):1106-18.
<http://doi:10.1007/s10803-012-1653-2>

A ZONISAMID HELYE AZ EPILEPSZIÁVAL ÉLŐ NŐK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN

JUHOS Vera

Epihope Nonprofit Kft., Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0381> | www.elitmed.hu

THE ROLE OF ZONISAMIDE IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH EPILEPSY

Juhos V, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):381–386.

Az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszereknek hatása lehet a fertilitásra, nőgyógyászati betegségek kialakulására, szexuális problémák előfordulására, számos „kozmetikai” problémát okozhatnak és befolyásolják a biztonságos fogamzásgátlási módszer kiválasztását is. Számos antiepileptikumnak veleszületett fejlődési rendellenességet okozó hatása lehet vagy befolyásolja a születendő gyermek pszichomotoros, kognitív fejlődését, így a várandósság alatt különös körültekintéssel kell kezelni az epilepsziával élő nőket. Az epilepsziák többsége egész életen át elkíséri a beteget, mivel a nők életük közel harmadát a menopauza után töltik el betegségükkel, így – a társuló betegségek kialakulása miatt – ezen életszakasz szintén speciális. A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) 2013-as ajánlása alapján, felnőttkori fokális epilepsziában elsőként választandó antiepileptikumok közé sorolták a zonisamidot. Összefoglaló közleményemben ezért a női epilepszia kezelésének kérdéskörét a zonisamid alkalmazásának szemszögéből tekintem át.

Kulcsszavak: epilepszia, zonisamid

The antiepileptic drugs can affect fertility, development of gynecological diseases and occurrence of sexual problems. They can cause a number of “cosmetic” problem and also influence the selection of safe contraceptive method. Many antiepileptic drugs can cause congenital malformations or affect the new-born child’s psychomotor and cognitive development, therefore during pregnancy should be treated with extreme caution in women with epilepsy. Most types of epilepsies accompany the patient through their whole life. Women spend almost the third of their lives after menopause and – due to the formation of associated diseases as well – this period is also special. According to the 2013 recommendation of International League Epilepsy (ILAE), zonisamide is one of the first-line antiepileptic drugs in focal epilepsy. In my review I discuss women’s epilepsy in the viewpoint of the application of zonisamid.

Keywords: epilepsy, zonisamide

Levelezési cím (correspondence): Dr. JUHOS Vera, Epihope Nonprofit Kft.;
1026 Budapest, Szilágyi Erzsébet fasor 17–21. E-mail: epilepszia.juhos@gmail.com

Érkezett: 2016. szeptember 4. Elfogadva: 2016. október 24.

A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) 2013-as ajánlása alapján, felnőttkori fokális epilepsziában elsőként választandó antiepileptikumok közé sorolták a zonisamidot¹. Az epilepszia diagnózisának felállításakor és kezelésének elindításakor sokszor egy életre szóló döntést hozunk betegeink számára. Fontos, hogy a terápia választása egyénre szabott legyen, az epilepszia típusán, a rohamok fajtáján kívül figyelemmel legyünk a

beteg nemére, egyéni adottságaira is. Felmerül a kérdés, hogy miben különbözik az epilepsziás nők kezelése a férfiakétól. A ciklikus hormonális ingadozás (menstruációs ciklus) a kora pubertástól a változókorig befolyásolja a nők összes szervrendszerének működését. Ezenkívül a nők számos életszakaszában (hormonális fogamzásgátlás megkezdése, várandósság, szoptatás, menopauza) meghatározó hormonális változások következnek be². Jól

ismert, hogy az ovarialis szteroidhormonoknak speciális hatása van a központi idegrendszer görcskészségére. Az állatkísérletes adatok alapján, az ösztrogén mind strukturálisan, mind funkcionálisan változást okoz a hippocampus és az amygdala neuronjaiban és hálózati elrendezésében. Nő a dendritikus nyúlványok száma a hippocampus CA1 régió piramissejtjeiben, nő az excitatoros szinapszisok száma a CA1 régióban, nő az N-metil-D-aszpartát (NMDA) -receptorok glutamátkötő képessége, ezáltal csökken az LTP (long-term potentiation) küszöbe, és a feszültségfüggő kalciumcsatorna ellenállása³, az ösztrogénhatás így növeli a roham iránti érzékenységet. A progeszteron ezzel szemben antikonvulzív és szedatív hatása a hippocampalis (gamma-aminovajsav A) GABA A-receptorok érzékenységének növelésén keresztül érvényesül. A várandósság során termelődő humán koriogonadotropin (hCG), humán korioszomatotropin és oxitocin az ösztrogénhez hasonlóan szintén prokonvulzív⁴. Az endogén és exogén szteroidhormonok metabolizmusával is tisztában kell lennünk ahhoz, hogy ismerjük az epilepszia kezelésére használt gyógyszerek női szervezetre kifejtett hatásait. Az endogén és exogén ösztrogént először a CYP2C9 enzim metabolizálja etinil-ösztradiollá, majd a CYP3A4-en keresztül bomlik tovább. Ezt követően minden ösztrogénszármazék glükuronizálódik és szulfatálódik. A progeszteron szintén a CYP3A4-en keresztül metabolizálódik, kivéve a dezogesztrel, mely csak a CYP2C9-et használja. Az endogén és exogén szexuálszteroidok fehérjekötődése magas, az affinitásuk nagy a fehérjékhez, ezért a metabolikus interakciókon kívül a kompetitív interakciókkal is számolnunk kell, amennyiben olyan AE-val adjuk együtt, melynek magas a fehérjekötődése. Az enziminduktor (CYP3A4, CYP2C9, UGT1A1) AE-k jelentősen megnövelik az endogén és exogén ösztrogén bontását, így nőgyógyászati betegségek kialakításához vezethetnek és veszélyeztetik a biztonságos fogamzásgátló hatás kialakulását orális hormonális fogamzásgátló (OAK) alkalmazása esetén. Mindez fordítva is igaz, hisz a szexuálszteroidok enzimeffektusai következtében az OAK-k is befolyásolhatják az AE-k hatékonyságát. A változókor a nők életének tartós (10–15 év) szakasza, átmenet a nemi teljesség és az öregkor között. A klimaktérium időszakában fokozatosan csökken az ovarium által termelt progeszteron és ösztrogén mennyisége, mely miatt a hypophysis felszabadul a gátlás alól és fokozott mértékben termel gonadotropint (az FSH-szint a 10–20-szorosára, az LH-szint az 5–10-szeresére emelkedik). A klimaktérium hormonális változásai következtében a társbetegségek megjelenése gyakoribbá válik. Fiatal felnőttkorban,

amikor az első választandó AE beállításra kerül egy epilepsziás nő kezelésére, mindezeket szem előtt kell tartanunk⁵.

Az első antiepileptikum-választás szempontjai

Mindig felmerül a kérdés: „Melyik az ideális, elsőként választandó antiepileptikum a betegünk kezelésére?”⁶ Az ideális AE-nak jó felszívódási tulajdonságai vannak, kiváló a biohasznosulása, nem kötődik szérumszintjéhez, nincs hepaticus enzimeffektusa (kombinált terápia esetén alacsony az interakciós potenciálja), a vesén át változatlan formában ürül, hosszú a felezési ideje, lineáris a farmakokinetikája, kevés mellékhatása van, különös tekintettel a cukor- és csontanyagcserére. A zonisamid a fenti szempontok többségének megfelel⁷. 100%-os biohasznosulása mellett közepes (40–50%) mértékben kötődik szérumszintjéhez, elenyésző az enzimeffektusa a citokrom P450 enzimrendszeren [csekély mértékben (<25%) gátol]. Nem befolyásolja az OAK hatását és a cukor-, valamint a csontanyagcserét. Egyharmad részben bomlik májon (CYP3A4) keresztül, 2/3 részben változatlan formában vesén át ürül, felezési ideje 60 óra (napi egyszeri adagolás elegendő), farmakokinetikája lineáris. A P-glikoprotein gyenge inhibitora, így annak szubsztrátjait (digoxin, kinidin) szedő betegek kezelése esetén körültekintően kell eljárni. *A zonisamid ideális antiepileptikumnak tűnik a női epilepszia kezelésére is, hisz semmilyen káros hatással sincs a női szervezet hormonális egyensúlyára*⁸. *Az egyetlen nyitott kérdés, a családtervezés.*

Nőgyógyászati betegségek, fertilitási problémák

Menstruációs zavarok a nem epilepsziával élő női populációban 13–27%-ban fordulnak elő, epilepsziás nőbetegeknél közel 30%-ban³. A gyakran előforduló anovulációs ciklusok következtében a későbbiekben reproduktív zavar, akár meddőség is kialakulhat. Antiepileptikumot nem szedő epilepsziás betegekben magasabb a reproduktív zavarok előfordulási gyakorisága, mint az egészséges populációban, mely arra utal, hogy maga az epilepsziabetegség is szerepet játszik a nőgyógyászati rendellenességek kialakulásában. Az alap kutatásokból ismert, hogy az epilepsziás rohamok után átmenetileg megváltozik több hormon koncentrációja is a vérben⁴. *Mindezeket figyelembe véve válik igen fontos szemponttá, hogy a zonisamid nem befolyásolja a női*

hormonális anyagcserét, nem okoz nőgyógyászati betegséget, fertilitási problémát.

Hormonális fogamzásgátlás és az antiepileptikum együttes alkalmazása

Az életminőség teljességéhez hozzá tartozik a családtervezés, a gyermekvállalás és a fogamzásgátlás kérdésköre. Az OAC-k bonyolult metabolizmusa még nem teljesen tisztázott, azonban a fő utak a máj citokróm P450 (CYP2C9, CYP3A4) enzimrendszeréhez és a glükuronil-transzferázokhoz (UGT) kötöttek. A szexuáliszteroidok magas fehérjekötődése miatt szintén számolnunk kell különböző gyógyszer-interakciók lehetőségével⁵. *A zonisamid ideális antiepileptikum orális hormonális fogamzásgátlási módszer együttes alkalmazása esetén, hisz nem befolyásolja a máj citokróm P450 enzimrendszerét és közepes a fehérjekötődése is, így megbízható az együttes alkalmazás mind fogamzásgátlási, mind rohamkontroll szempontjából.*

Szexuális diszfunkció

Az egészséges szexuális élet kialakulásában a megfelelő neuronális és endokrin funkciók összehangolt és harmonikus működésén kívül pszichés tényezők is szerepet játszanak. A nem epilepsziás populációban közel 10-15%-ban fordul elő valamilyen szexuális diszfunkció. A különböző vizsgálatok azt mutatják, hogy az epilepsziás betegeknél magasabb (30%) az előfordulási gyakoriság⁹. Az epilepsziával élőknel a libidó és a potencia egyaránt csökkenhet, melyben pszichológiai és hormonális faktorok egyaránt szerepet játszhatnak. A pszichológiai tényezők közé soroljuk az epilepsziás populációban gyakrabban előforduló önértékelési zavarokat, szorongást, depressziót. A hormonális hatások közé pedig – a korábban már említett –, az epilepsziás működészavar következtében kialakult, megváltozott endogén szexuáliszteroidhormon-szintet⁹. A hepaticus enziminduktor AE-k alkalmazása tovább csökkenti az endogén szexuáliszteroidhormonok szintjét, így elősegítheti a szexuális zavar kialakulását⁵. *A zonisamid nem befolyásolja a hormonális tényezőket, ezáltal nincs szerepe a szexuális diszfunkció kialakulásában.*

Katameniális epilepszia

Katameniális epilepsziának hívjuk a női menstruációs ciklus-függő rohamgyakoriság-emelkedést,

mely az endogén szexuáliszteroidhormonok élettani szintingadozása következtében alakul ki. Nincs kontrollált vizsgálat az irodalomban a katameniális rohamok kezelésére vonatkozóan, azonban a terápia ajánlások⁸ az *első választandó gyógyszerként minden esetben az acetazolamid intermittáló alkalmazását javasolják. Az acetazolamid karboanhidráz enziminhibitor, a zonisamidnak szintén van ilyen hatása.* Szórványos irodalmi hivatkozások vannak arra vonatkozóan¹⁰, hogy zonisamid beállítását követően a korábban meglévő katameniális rohamszám-szaporulat mérséklődött vagy megszűnt.

Családtervezés, szoptatás

Az epilepsziával élő nők gyermekvállalása esetén számtalan kérdést kell végiggondolnunk, hogy megfelelően biztosíthassuk mind az édesanya, mind a születendő gyermek teljes testi és szellemi egészségét. Figyelemmel kell lenni az alkalmazott gyógyszer teratogén potenciáljára, a folsavpótlás mennyiségére, az alkalmazott gyógyszer optimális mennyiségének beállítására, a beállított mennyiség folyamatos monitorozására, a rohamfrekvencia esetleges változására, a szülés és szoptatás körülményeire és nem utolsósorban az alkalmazott gyógyszer hatására a fejlődő idegrendszerre. *A zonisamid jelenleg hatályos alkalmazási előírásában¹¹ a fogamzóképes korú epilepsziás nők kezelése esetén megbízható fogamzásgátlási módszer javasolt, mivel az állatkísérletes adatok alapján a hatóanyag egérben és patkányban vesetoxicitást, testtömegcsökkenést és tanulási-képesség-romlást okozott, majmoknál fertilitási zavarokat és embrióelhalást váltott ki. A zonisamid átmegy az anyatejbe, azonban hatásosságát és biztonságosságát csak hat évnél idősebb gyermekeknél vizsgálták, így a szoptatás is ellenjavallt.* Az alkalmazási előírás megjelenése óta azonban már valamivel többet tudunk a zonisamid humán alkalmazásáról a három nagy nemzetközi terhesregiszter adataiból [International Lamotrigine Pregnancy Registry, European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP), North American Antiepileptic Drugs Pregnancy Registry (NAAPR)].

TERATOGENITÁS, INTRAUTERIN HALÁLOZÁS

Irodalmi adatokból ismert, hogy az egészséges populációban a major congenitalis malformációk (MCM) előfordulási gyakorisága 1,6–3,2% között van. Epilepsziás betegeknél, monoterápiás kezelés esetén ez az arány 2,8–3,2%, míg politerápia alkal-

mazásakor ez a ráta megemelkedik 6–15%-ra. Az MCM előfordulási gyakorisága 1-2%-kal csökken megfelelő ideig és mennyiségben alkalmazott folsavpótlás esetén. Tomson T és munkatársai 2015-ben egy részletes prospektív vizsgálatról számoltak be¹² az EURAP adataiból az intrauterin halálozásról. 7055 terhességet vizsgáltak öt év alatt. Az egészséges populációban a méhen belüli halálozási ráta 8–11%, míg az epilepsziás populációban, monoterápiás kezelés esetén ez az arány 7,9%-nak bizonyult. *Zonisamidra vonatkozóan mindmáig nem jelent meg humán adat az intrauterin halálozás szempontjából.* 2011-ben jelent meg az első európai adat¹³ a zonisamid humán teratogenitására vonatkozóan. Akkor 26, EURAP-ban regisztrált, zonisamidterápiában (22 monoterápiában, négy politerápiában) részesülő terhes adatairól számoltak be a szerzők. Két esetben találtak major congenitalis malformációt (MCM) a politerápiás csoportban. 2014-ben Hernandez-Diaz és munkatársai a topiramát és zonisamid hatását vizsgálták a születési súlyra¹⁴. Háromszáznegyvenhét topiramátot és 98 zonisamidot szedő terhes újszülöttjének születési súlyát hasonlították össze azonos számú, lamotrigin-monoterápiában részesülő terhes újszülöttjének súlyadataival. *Átlagosan 200-220 g-mal alacsonyabb születési súlyt találtak (12,2%) a vizsgált csoportban, azonban megemlítené, hogy nem találtak egy esetben sem MCM-et.* 2016 májusában jelent meg egy átfogó irodalmi áttekintés¹⁵, melyben a három nagy terhesregiszter adatait (10 061 059 szülést vizsgáltak 16 év alatt) összegezték. Kilencvenhét, zonisamid-monoterápiában részesülő terhességről számoltak be, nem találtak MCM-re utaló adatot.

Mindezek alapján megállapítható, hogy zonisamidkezelés mellett nincs humán adat MCM kialakulására és az intrauterin halálozásra, az alacsonyabb születési súlyra vonatkozóan vannak csak szórványos adatok.

AZ ANTIPILEPTIKUM-KEZELÉS OPTIMALIZÁLÁSA A TERHESSÉG ALATT

Irodalmi munkákból igen jól ismert adat, hogy bármely antiepileptikum alkalmazása esetében a lehető legalacsonyabb, hatékony dózis beállítására kell törekedni a várandósságot megelőzően. A terhességet megelőző kilenc hónap alatti rohammentesség 80-90%-os esélyt nyújt arra, hogy a graviditás kilenc hónapja is panaszmentesen teljen el. A várandósság 40 hete alatt – számtalan élettani változás következtében – az antiepileptikumok szérumszintje változik. Ezért a graviditás 20., 26., 32. hetében, valamint a szülést követően két héten belül minden

esetben ellenőrizni kell az alkalmazott gyógyszer vérszintjét. Túl magas AE-szint mellett a teratogén kockázat és a kognitív deficit kialakulásának a veszélye nő, míg túl alacsony szint esetén a rohamrecidíva előfordulása nagyobb a terhesség és a szülés környékén. A graviditás alatti rohamszám-szaporulatnak csak az egyik oka a nem megfelelő dózisú AE-kezelés. A neuroaktív ovarialishormonszint-növekedés, a víz- és nátriumretenció, valamint a krónikus alvásmegvonás szintén prokonvulzív hatású. Az AE-szint változásának a várandósság alatt számtalan élettani oka van, a felszívódás elégtelenségétől kezdve, az eloszlás és metabolizmus változásain keresztül az elimináció növekedéséig. *Zonisamid esetében a szérumszintváltozás főleg a veseclareance emelkedése miatt jelentős, 40-50%-os csökkenéssel kell számolnunk a 27. graviditási héttől. Az irodalmi adatokat áttekintve nincs szisztematikus vizsgálat a zonisamid kinetikájáról terhesség alatt, két irodalmi munka alapján^{16, 17} 50%-os dóziskorrekciónak lehet szükség.*

SZOPTATÁS

A zonisamid és szoptatás kérdéskörét az elmúlt 15 év során összesen négy irodalmi tanulmány érinti^{11, 18–20}, nincs humán szisztematikus vizsgálat. A zonisamid átmegy az anyatejbe, az esetismertetések alapján az anyatej koncentrációja 70–90%-a az anyai vér zonisamidkoncentrációjának. A zonisamid felezési ideje felnőttnél 60 óra körül van, újszülöttre vonatkozóan nincsenek megbízható adatok. Mivel a zonisamid metabolizációja során csak 1/3-a bomlik májon keresztül, a 2/3-a változatlan formában vesén keresztül ürül, így valószínűsíthető, hogy nem alakul ki kumuláció az újszülöttnél. Az elmúlt 10 év széles körű vizsgálati a humán kognitív fejlődésre vonatkozóan, antiepileptikum-expozíció mellett, nem terjedt ki a zonisamidra. Topiramát esetében – mely hatásmechanizmusában a legközelebb áll a zonisamidhoz – tudjuk, hogy állatkísérletekben 50 mg/kg dózis alatt nem okoz kognitív deficitet, míg magasabb dózisokban vizuális, motoros, viselkedés és kognitív paraméterekben is enyhe, de nem szignifikáns csökkenést igazoltak a humán vizsgálatok²¹.

A klimaktérium időszaka és az osteoporosis

Miután számos epilepsziatípus egész életen át tart, így az epilepsziát gondozó orvosnak ismernie kell a klimaktérium életszakasz meghatározó problémáit is⁵.

A vegetatív idegrendszeri változások és a pszichés egyensúly felborulása a klimaktérium alatt a női nemi hormonok szintjének csökkenésével függ össze. A menopauza alatt a leggyakoribb tünet a hőhullám és az izzadás, az általános fáradékonyság, ingerlékenység, depresszió, feledékenység és az alvászavar. Mindezen panaszok mellett a pszichés instabilitást fokozza az öregedéstől való aggodalom, a szexuális élet elvesztésétől való szorongás is. Ezt az érzést erősítheti az elhízás, mely szintén gyakori (a petefészkek-működés csökkenése elősegíti) kísérő tünet. Az alvászavar elalvási nehézségből, korai ébredésből – ezáltal részleges REM-depriváció kialakulásából –, illetve a gyakori éjszakai felébredésekből tevődik össze. Mindezek következtében az alvás mind mennyiségében, mind minőségében (felszínesebb) elégtelenné válik, ami prokonvulzív hatású. *A zonisamid egyszeri, esti adagolása mellett jól kihasználható enyhe álmosító mellékhatása klimaktérium alatt.*

CUKORBETEGSÉG

A változás korában emelkedik az időskori (NIDDM) cukorbetegség előfordulási gyakorisága, melynek részben a klimaktérium alatti elhízás az oka. *A zonisamid testsúlycsökkentő mellékhatása kifejezetten kedvező lehet ebben az életszakaszban.*

CSONTBETEGSÉGEK

A posztmenopauzális osteoporosis keletkezésében több tényező is szerepet játszik, mint az ösztrogénhiány, androgénhiány, kalcium-anyagcserezavar, a katabolikus faktorok felszaporodása, a fokozott csontreszorpció, a kalcitonin csökkenése. A 60 év feletti nők közül minden negyedik osteoporosisban szenved. Ez a szám megduplázódik a korábban vagy folyamatosan enziminduktor AE-val kezelt epilepsziás populációban²². Az enziminduktor vegyületek az összes jelentős csontépítő és csontle-

bontó fázisban ellenkező irányú hatást fejtenek ki, mint az a fiziológias csontmetabolizmus fenntartásához szükséges lenne, ezáltal egyértelműen előidézik az osteoporosis kialakulását. *A zonisamid nem rendelkezik hepaticus enzimeffektussal, így nem befolyásolja a csontanyagcserét.*

A fentieket figyelembe véve, klimaktérium alatt ideális AE-választás a zonisamid alkalmazása, hisz számos mellékhatását ebben az életszakaszban kedvezőnek ítéljük. Az alacsony interakciós potenciálja mellett a társbetegségek (cardiovascularis, lipid-, szénhidrát-, csontanyagcsere) kezelése egyszerűbben kivitelezhető.

A zonsiamidterápia az epilepsziával élő nők kezelésére – a családtervezés időszakát kivéve – biztonságosan alkalmazható, mivel a gyógyszer nem befolyásolja kedvezőtlenül a női hormonális egyensúlyt. Ideális farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik, OAK mellett megbízhatóan alkalmazható, hatékony katameniális rohamszám-szaporulat esetén. Nem idéz elő nőgyógyászati rendellenességet, nem okoz menstruációs zavart és nincs szexuális diszfunkciót okozó mellékhatása. Álmosító mellékhatása – napi egyszeri, esti adagolás mellett – kedvezően kihasználható a klimax időszakában, amikor gyakoribbá válnak az alvászavarok. A zonisamid étvágycsökkentő, fogyasztó mellékhatása számtalan életszakaszban kedvezően kihasználható az epilepsziával élő nők kezelése során. A családtervezés időszakában azonban nem javasolt a zonisamid alkalmazása, mivel jelenleg nem áll rendelkezésünkre megfelelő számú, kontrollált humán vizsgálati adat.

TÁMOGATÁS

A közlemény létrejöttét a Valeant Pharma Magyarország Kft. támogatta. A közlemény tartalma a szerző eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Valeant Pharma Magyarország Kft. szakmai vagy egyéb tájékoztatásának vagy állásfoglalásának. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. Glauser T, Ben-menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12074>
2. Shafer PO, Herzog AG. Epilepsy and the menstrual cycle. In: Morrell MJ, Flynn KL (eds.) *Women with epilepsy*.

Vol.12. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 119-30.

<http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511545030.012>

3. Penovich PE. The effects epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. *Epilepsia* 2000;41:53-61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01524.x>
4. Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001;42:20-1.

- <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3020.x>
5. *Morrell MJ*. Hormones and epilepsy through the lifetime. In: *Morrell MJ, Flynn KL* (eds.) *Women with epilepsy*. Vol.12. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 549-61.
<http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511545030>
 6. *Glauser T, Ben-menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al*. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x>
 7. *Janszky J, Horváth R, Komoly S*. Zonisamid: One of the first-line antiepileptic drugs in focal epilepsy. *Ideggyogy Sz* 2015;68(5-6):149-53.
<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0149>
 8. Magyar Epilepszia Liga. Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról. Hivatalos értesítő – a Magyar Közlöny Melléklete 30. szám, 2010. április 29. p. 6384-430.
 9. *Morrell MJ*. Sexual dysfunction in epilepsy. In: *Morrell MJ, Flynn KL* (eds.) *Women with epilepsy*. Vol.12. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 152-63.
<http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511545030.015>
 10. *Reimers A*. New antiepileptic drugs and women. *Seizure* 2014;23(8):585-91.
 11. Zonogran alkalmazási előírás. Forrás: www.ema.europa.eu, Hyperlink: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000577/WC500052431.pdf (Letöltés ideje: 2016. szeptember 04.)
 12. *Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, et al*. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology* 2015;85(7):580-8.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001840>
 13. *Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, et al*. Dose-dependent risk of malformation with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7):609-17.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70107-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7)
 14. *Hernandez-Diaz S, Hendorf RM, Smith CR, et al*. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):21-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000018>
 15. *de Jong J, Garne E, et al*. The risk of specific congenital anomalies in relation to newer antiepileptic drugs: A literature review. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3(2):131-43.
 16. *Kawada K, Hok S, Kusaka T, et al*. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain Dev* 2002;24:95-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00407-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00407-7)
 17. *Oles KS, Bell WL*. Zonisamid concentration during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008;42:1139-41.
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.1L052>
 18. *Ando H, Matsubara S, Oi A, et al*. Two nursing mothers treated with zonisamid: should breast-feeding be avoided? *Obstet Gynecol Res* 2014;40:275-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/jog.12143>
 19. *Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K*. Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method. *Biomed Chromatogr* 1997;13:370-2.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0801\(199908\)13:5<370::AID-BMC900>3.0.CO;2-5](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0801(199908)13:5<370::AID-BMC900>3.0.CO;2-5)
 20. *Tomson T, Landmark CJ, Battino D*. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013;54(3):405-14.
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12109>
 21. *Inoyama K, Meador KJ*. cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Res* 2015;114:89-97.
 22. *Drezner MK*. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy and Behav* 2004;S41-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.028>

PATIENT CHARACTERISTICS AND THE EFFECTS OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME

Yeşim GUZEY ARAS, Osman TANIK, Belma DOĞAN GÜNGEN, Dilcan KOTAN

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Adapazarı, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0389> | www.elitmed.hu

AZ INTRAVÉNÁS IMMUNGLOBULIN-KEZELÉS HATÁSAI ÉS A BETEGEK JELLEMZŐI GUILLAIN-BARRÉ-SZINDRÓMÁBAN

Guzey Aras Y, MD; Tanik O, MD; Güngen BD, MD; Kotan D, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(11-12):389-395.

Purpose – The purpose of this study is to determine the diagnosis- and treatment-related characteristics in Guillain-Barré syndrome (GBS) and to evaluate the effects of early intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment on disability, mortality and prognosis.

Materials and methods – Adult patients who were diagnosed with GBS in our clinic between January 2000 and January 2014 were retrospectively scanned. While the patients undergoing IVIg treatment were included in the study, the other neuropathic diseases were excluded. Patients were divided into two groups based on the administration time of the IVIg treatment; Group 1 (<7 days) and Group 2 (≥ 7 days) Group 1 consisted of patients undergoing IVIg treatment within 7 days after presentation of symptoms and Group 2 consisted of patients undergoing IVIg treatment on and after 7th day following presentation of symptoms. The scores from Hughes Functional Grading Scale (HFGS) on admission and one month later were recorded in all patients in order to evaluate the disability and prognosis in terms of demographic and clinical laboratory characteristics.

Results – In this study, 49 GBS patients were included (31 patients in Group 1 and 18 patients in Group 2). Demyelinating form of GBS was determined in 22 (44.8% patients). While there was no difference between both groups ($p=0.288$, $p=0.762$, $p=0.693$ respectively) in terms of intensive care and rehabilitation requirement and progression, only 2 patients in Group 1 died. While HFGS mean score on admission in all the patient groups was 3.27 ± 0.974 , their HFGS mean score at month 1 was 2.53 ± 1.226 . There was no difference between the groups in terms of HFGS mean scores on admission and at month 1. Within each groups, there was a significant improvement between initial (on admission) HFGS scores and HFGS scores acquired at month 1.

Célkitűzés – A vizsgálat célja a Guillain-Barré-szindrómában (GBS) szenvedő betegek diagnózis- és kezelésfüggő jellemzőinek meghatározása, továbbá a korai szakaszban alkalmazott intravénás immunglobulin (IVIg) -kezelés állapotalakulásra, mortalitásra és prognózisra gyakorolt hatásának értékelése.

Betegek és módszerek – Klinikánkon 2000 januárja és 2014 januárja között diagnosztizált, GBS-ben szenvedő felnőttek adatainak retrospektív áttekintését végeztük el. Az IVIg-kezelésben részesülteket bevontuk a vizsgálatba, kizártuk viszont az egyéb neuropathiás betegségeken szenvedőket. A résztvevőket az IVIg-kezelés alkalmazásának időtartama alapján két csoportba soroltuk: az 1. csoport <7 napon át kapta, a 2. csoport hét vagy több napig. Az első csoport olyanokból állt, akik az IVIg-kezelést a tünetek jelentkezésétől számított hét napon belül kapták, míg a 2. csoport betegeinél a 7. napon vagy később kezdődött el a kezelés. A kórházi felvételtől, majd egy hónappal később ismét feljegyzett HFGS- (Hughes Functional Grading Scale) pontszám alapján értékeltük az állapotalakulást és a prognózist, a demográfiai és a laboratóriumi jellemzők figyelembevételével.

Eredmények – Összesen 49 GBS-beteget vontunk be (31 fő az 1. csoportban, 18 fő a 2. csoportban). A GBS demielinizáló formáját 22 betegnél (44,8%) állapítottuk meg. A két csoport között nem volt különbség az intenzív ellátás ($p=0,288$), a rehabilitációs kezelés iránti igény ($p=0,762$) és a progresszió ($p=0,693$) között, halálest csak az 1. csoportban történt két fő esetében. A felvételtől a HFGS-pontszám összes betegre vonatkozó átlagértéke $3,27 \pm 0,974$ volt, egy hónap elteltével pedig $2,53 \pm 1,226$. A csoportok között nem mutatkozott különbség a HFGS-pontszám átlagában sem a felvételtől, sem 1 hónap elteltével. Mindkét csoportban szignifikáns mértékű javulást észleltünk a kezdeti (felvételtől rögzített) és az 1 hónappal későbbi HFGS-pontszám között.

Correspondent: Dr. Yeşim GUZEY ARAS, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı Turkey. E-mail: yesimguzeyaras@hotmail.com

Érkezett: 2015. október 21. Elfogadva: 2016. február 1.

Conclusion – In this study, demyelinating form was more frequent than axonal form. A total of 2 g/kg dose of IVIg treatment administered for 5 days as a standard in GBS patients ensured a significant improvement on both disability and early and late administration and early administration of the treatment does not lead to any difference in intensive care unit and rehabilitation requirements.

Keywords: *Guillain-Barré syndrome; intravenous immunoglobulin; mortality; disability*

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an inflammatory polyneuropathy that is characterized by rapidly progressive symmetrical muscle weakness and the loss of deep tendon reflexes¹. It can be observed in every age group from childhood to the advanced age and its incidence is 0.6-4/100.000 in population². Numerous studies investigating the etiopathogenesis of GBS have revealed that this disease arises from cross immune reactions, developing against peripheral nerves, through immune-mediated mechanisms after the infections. Viral infections, bacterial infections, parasitic infections, systemic diseases and vaccination play important role in the pathogenesis of this clinical picture³.

Although the term GBS is used as synonymous with acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP), it has different forms that can be distinguished from each other with its clinical aspects and laboratory characteristics such as AMAN (acute motor axonal neuropathy), AMSAN (acute motor – sensory axonal neuropathy) and Miller-Fisher syndrome. Although diagnosis of GBS is established according to the clinical criteria, nerve conduction changes (NCS) and determination of albuminocytological dissociation (absence of pleocytosis despite high protein level) in the cerebrospinal fluid (CSF) examinations are supportive findings for diagnosis⁴. NCS findings vary based on the sub-types. In AIDP-which is the most frequent form-, long-latency and low-persistence or unrecordable F responses and multiple A waves are typical, while median and ulnar nerve sensory action potentials are unrecordable, sural nerve action potentials are available and temporal dispersion and conduction blocks in the motor nerve responses can be observed⁵.

In GBS patients, plasma exchange (PE) and intravenous immunoglobulin (IVIg) treatments, as two main treatment methods considering the autoimmune aetiology of the disease, are the meth-

Következtetés – Vizsgálatunkban a GBS demielinizáló formája gyakoribb volt az axonális formánál. A GBS-ben szenvedőknek standard kezelésként 2 g/kg összdózisban, öt napon át adott IVIg-kezelés szignifikáns mértékben javította az állapot alakulását mindkét formában, és mindkét (korai és késői kezdetű) alkalmazási mód esetén. A kezelés korai megkezdése nem eredményezett különbséget az intenzív kezelési és a rehabilitációs igények tekintetében.

Kulcsszavak: *Guillain-Barré-szindróma, intravénás immunglobulin, mortalitás, állapotalakulás*

ods showing efficiency when applied in the first weeks of the disease. Despite IVIg is more expensive than plasma exchange, the reasons such as administration of plasma exchange at specific centres, difficulty of administration, presence of complication risk restrict its use⁶. It is shown that IVIg treatment, having efficacy at the same level, has shortened the recovery period and has reduced mortality and morbidity. However there is no prospective study that compares the early and late administrations of IVIg treatment since the disease has severe morbidity and mortality risk. The results of the existing limited number of retrospective studies are inconsistent with each other or report that these studies have not determined any difference⁵. The purpose of this retrospective study was to determine the diagnosis- and treatment-related characteristics of the patients with GBS and to evaluate the effects of early IVIg treatment on disability, mortality and prognosis.

Materials and methods

Medical records of adult patients who applied to neurology clinic between January 2000 and January 2014 and were diagnosed with GBS were retrospectively reviewed. The patients, who had a final diagnosis of GBS based on their anamnesis, neurological examination, NCS and CSF findings and underwent IVIg treatment, were included in the study. (The other neuropathic diseases were excluded.) Patient data were processed in such a way to provide the patient privacy. The approval of the ethics committee was received.

All the patients were primarily subject to a general assessment in order to determine the characteristics of GBS. The GBS patients age, gender, clinical sub-types, previous infections, distribution based on the seasons, start time of the treatment,

hospitalisation duration, and HFGS at admission and month 1 for evaluating the disability and prognosis as well as rate of patients transferred to the intensive care unit (ICU), rate of patients undergoing intubation, disability and mortality situations were recorded.

Then, the patients were divided in two groups based on the administration time of IVIg treatment in order to evaluate the effects of IVIg treatment on disability, mortality and prognosis; Group 1 consisted of patients undergoing IVIg treatment within 7 days after presentation of symptoms and Group 2 consisted of patients undergoing IVIg treatment on and after 7th day following presentation of symptoms. A total of 2 g/kg dose of IVIg treatment for 5 days as a standard was administered to all the patients. In addition, according to HFGS disability scale, the patients are divided in two groups; the patients having a score less than 4 and the patients having a score more than 4.

Hughes Functional Grading Scale (HFGS), which was used in our study, was originally developed by *Hughes* to assess the efficacy of steroid treatment in GBS patients and then its validity study was conducted by *Kleyweg* et al. In this 7-point scale, higher scores signify negative results and lower scores signify positive results⁷.

HFGS is categorized as 0: healthy state, 1: minor symptoms, 2: able to walk 10 m without assistance, 3: able to walk 10 m with help, 4: bed-ridden or chair bound, 5: intubated, 6: dead.

STATISTICAL ANALYSIS

The SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for the statistical analysis of the data. The data were analysed whether they were normally distributed or not. If there were normally distributed data in the comparison of data of two independent groups, t-test was used; if not, Mann-Whitney U test was used. Chi-square test was used for the comparison of numerical data groups. The $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

As a result of retrospective review, 49 adult patients diagnosed with GBS were determined. Gender distribution of the patients with GBS was as follows; 25 males (51%) and 24 females (49%). When the seasonal distribution of the patients was examined,

13 of them had an illness in winter (26.5%), 17 in spring (34.7%), 15 in summer (30.6%), and 4 in autumn (8.2%). When the infections experienced before the disease were examined, upper respiratory tract infection (urti) was reported in 20 patients (40.8%), gastrointestinal tract infection (gti) in 10 patients (20.5%), vaccination history in 1 patient (2%) and there was no feature in 18 patients (36.7%). While 12 (37.5%) of the patients undergoing rehabilitation had the demyelinating form of GBS, 8 (61.5%) had the axonal form of GBS. There was no significant difference between the groups with regard to the rehabilitation rates ($p: 0.075$). Progression was observed in 8 patients (16.4%) during the follow-ups. While twenty patients (40.8%) required rehabilitation, 28 patients (57.2%) did not undergo rehabilitation. Relapse occurred in 8 patients after the treatment (16.4%). There were also 10 patients requiring ICU (20.4%) and 4 patients (8.2%) requiring intubation. Two patients (4.1%) died. When electrophysiological findings were examined, 44.8% (22) had the demyelinating form of GBS. According to the electrophysiological examination results of 49 patients, AIDP was 65.5%, AMAN was 14.2%, AMSAN was 12.2% and Miller-Fisher syndrome was 4% (**Table 1**).

In the CSF findings of the patients, excess protein (88.63 ± 67 mg/dl) and cell deficiency (6.9 ± 8.41 cell/mm³) was present. While 49 patients were included in the analysis, 31 of them were in Group 1 (11 females, 20 males) and 18 (13 females, 5 males) were in Group 2. Among 49 patients with an average age of 45.47 ± 18.65 , the average age of 25 male patients was 46.12 ± 18.718 and the average age of 24 female patients was 44.79 ± 18.964 . No difference was found between both groups in terms of age and gender ($p: 0.097$ and $p: 0.013$ respectively).

All the patients underwent IVIg treatment. The administration time of IVIg treatment was average 9.74 ± 10.47 by taking all the patients into consideration. While this time was 5.03 ± 4.94 in Group 1, it was 18.06 ± 12.48 in Group 2 ($p: 0.000$). Hospitalisation duration was between 6 and 90 days (average 17.55 ± 17.064 days). This period was 16.93 ± 15.40 in Group 1 and 18.56 ± 19.87 days in Group 2 ($p: 0.669$). The onset of clinical recovery was between 3 and 30 days (average 6.83 ± 4.601 days). This period was 6.89 ± 2.66 in Group 1 and 7.00 ± 6.57 in Group 2 ($p: 0.117$) (**Table 2**).

13 patients from Group 1 (41.9%) and 7 patients from Group 2 (38.8%) required rehabilitation. While 8 patients (25.8%) from Group 1 required ICU, 2 patients died (6.4%). While 2 patients from Group 2 (11.1%) required ICU,

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the GBS patients

Characteristics of the Patients (n=49)		
Variables		n (%)
Gender	Female	24(49%)
	Male	25 (51%)
Seasons	Winter	13 (26.5%)
	Spring	17 (34.7%)
	Summer	15 (30.6%)
	Autumn	4 (8.2%)
Infection prior to disease	Uruti	20 (40.8%)
	gti	10 (20.5%)
	Vaccination	1 (2%)
Rehabilitation	No	18 (36.7%)
	Yes	20 (40.8%)
	Unknown	1(2%)
Intensive Care Unit	Yes	10 (20.4%)
	No	39 (79.6%)
Intubation	Yes	4 (8.2%)
	No	45(91.8%)
AIDP		32(65,5%)
AMAN		7(14,2%)
AMSAN		6(12,2%)
Miller-Fisher Syndrome		2(4%)
Others		2(4%)
Death	Yes	2(4.1%)
	No	47(95.9%)
Progression	Yes	8 (16.3%)
	No	41 (83.7%)

nobody died. This situation was associated with severity of clinical pictures of the patient in Group 1 at admission. Two patients from both groups required intubation (6.4% and 11.1%, respectively). However, low number of patients did not allow the analysis. While 6 patients from Group 1 (19.3%) showed progression, progression was observed only in 2 patients (11.1%) in Group 2 (**Table 2**). No significant correlation was found between Group 1 and Group 2 in terms of state of requiring ICU, post-treatment rehabilitation requirement, and disease progression (p: 0.288, p: 0.762, p: 0.693 respectively).

Total mean score of HFGS at admission was 3.27 ± 0.974 . HFGS mean score was 3.45 ± 0.81 in Group 1 and 2.94 ± 1.162 in Group 2 and no difference was observed between both groups (p: 0.131). Total mean score of HFGS at month 1 was 2.53 ± 1.226 . HFGS mean score was 2.77 ± 1.14 in Group 1 and 2.11 ± 1.27 in Group 2 and no difference was observed between both groups (p: 0.064) (**Table 2**).

In both groups, there were 20 patients with HFGS scores of 4 (immobile patient group) at

admission; whereas, there were 8 patients at the end of 1st month. While 14 of these 20 patients (45.1%) were in Group 1, 6 were (33.3%) in Group 2. While the number of the patients with HFGS scores of 4 (immobile patient group) at month 1 was 6 (19.3%) in Group 1, number of the patients in this category was 1 in Group 2 at month 1 (5.53%). 47% of the patients was disabled at the end of 1st month. 16.4% had severe disability (**Table 2**).

Within each group, there was a significant improvement in HFGS from admission to 1 month (p=0.0004 and p=0.0001) (**Table 3**).

Within each group, there was a significant improvement in terms of HFGS scores at admission and at month 1 and thus disability situations (p=0.0004, p=0.0001) (**Table 3**). Recovery rates in both groups were similar. Early and late IVIg treatment had a significant contribution in the improvement determined in the prognosis of the disease.

Discussion

In this study it was aimed to determine diagnosis- and treatment-related characteristics of Guillain-Barré Syndrome (GBS) and the effects of early intravenous immunoglobulin (IVIg) on disability, mortality, and prognosis. While a total 2 gr/kg dose of IVIg treatment administered to all the patients for 5 days as the standard had a positive effect on disability and prognosis, no significant difference was observed in the disability and prognosis of the patients regarding early or late administration.

Even though the studies conducted on GBS that is an immune disease involving peripheral nervous system, autonomous nervous system and cranial nerves report that there is no gender difference, there are also studies reporting that the disease is encountered more in men⁸. In our patient group, gender distribution was generally found as equal. Although GBS can be seen at every age, it is observed more frequently in young adults and elderly people⁹. The patients of advanced age comes with worse symptoms and the disease progresses more severely. In our study, the average age of the patients was in 3rd and 4th decades and the effect of age on prognosis was not determined. Previous studies, comprehensive epidemiological studies and data of the studies published in Turkey report that history of previous infection, especially uruti, is positive in approximately two third of GBS patients¹⁰. In line with the literature data, 40.8% and 20.5% of our patients had a history of uruti or gti, respectively, prior to GBS.

According to numerous studies; GBS is a spo-

Table 2. Demographic and clinical characteristics of both groups

		Group 1	Group 2	P value
Age	Female	50.0±16.03	40.38±20.719	0.223
	Male	48.20±18.56	37.80±18.887	0.276
	Total	48.84±17.45	39.67±19.707	0.097
Administration Time of the IVIg (day)	5.03±4.94	18.06±12.48	0.000	
Clinical recovery (day)	6.89±2.66	7.00±6.57	0.117	
Hospitalisation duration (day)	16.93±15.40	18.56±19.87	0.669	
HFGS at admission	3.45±0.81	2.94±1.162	0.131	
HFGS at month 1	2.77±1.14	2.11±1.27	0.064	
Gender	Female	11 (35.4%)	13 (72.2%)	0.013
	Male	20 (64.5%)	5 (17.8%)	
Season	Winter	12 (38.7%)	1 (5.5%)	
	Spring	8 (25.8%)	9 (50%)	
	Summer	8 (25.8%)	7 (38.8%)	
	Autumn	3 (9.6%)	1 (5.5%)	
Infection prior to disease	Urti	14 (45.1%)	6 (33.3%)	
	Gti	5 (16%)	5 (27.7%)	
	Vaccination	1 (3.2%)	–	
	No	11 (35.3%)	7 (38.8%)	
Rehabilitation	Yes	13 (41.9%)	7 (38.8%)	0.762
	No	17 (54.8%)	11 (61%)	
	Unknown	1 (3.2%)	–	
ICU	Yes	8 (25.8%)	2 (11.1%)	0.288
	No	23 (74.2%)	16 (88.8%)	
Intubation	Yes	2 (6.4%)	2 (11.1%)	–
	No	29 (93.6%)	16 (88.8%)	
Progression during treatment	Yes	6 (19.3%)	2 (11.1%)	0.693
	No	25 (81.7%)	16 (88.8%)	
Death	Yes	2 (6.4%)	–	–
	No	29 (93.6%)	18 (100%)	
HFGS at admission	0	–	–	
	1	–	2 (11.1%)	
	2	4 (12.9%)	5 (27.7%)	
	3	11 (35.3%)	4 (22.2%)	
	4	14 (45.1%)	6 (33.3%)	
	5	2 (6.4%)	1 (5.53%)	
	6	–	–	
HFGS at month 1	0	–	1 (5.53%)	
	1	4 (12.9%)	6 (33.3%)	
	2	9 (29%)	4 (22.2%)	
	3	10 (32.2%)	5 (27.2%)	
	4	6 (19.3%)	1 (5.53%)	
	5	–	1 (5.53%)	
	6	2 (6.4%)	–	

radic disease and it does not show a seasonal clustering. However in some studies, the number of cases in spring is reported to be higher. Also in a limited number of studies, a statistically significant seasonal trend was determined¹¹. In our study, while the disease was most frequently seen in spring in general, it was most frequently observed

in winter in Group 1 and in spring in Group 2. In a previous study, it was determined that the worst severity of the symptoms was specified as 7.9 days¹². In our patient group, the severity of symptoms increased to the maximum level in 8.4 days. No statistically significant difference was found between the hospitalisation periods according to the

Table 3. Comparison of the groups in terms of HFGS mean score at admission and HFGS mean score at month 1

Groups	HFGS mean score at admission		HFGS mean score at month 1		p
	n	Mean	n	Mean	
Group 1	31	3.452±0.81	31	2.774±1.146	0.004
Group 2	18	2.944±1.162	18	2.111±1.278	0.000

GBS sub-types and distribution of Group 1 and Group 2. In the study of Cea et al., it was found that the demyelinating form was more common¹³. Also in our study, the demyelinating form was higher.

There are numerous studies evaluating the disability in the patients with GBS. In the study conducted by de Jager et al. with 57 patients, they specified that 35% of the patients completely recovered and 30% had severe disabilities. Also while 60% of the patients returned to work, 25% started to work in lighter duties, and 15% could not return to work¹⁴.

Previous studies determined that 27% of the patients required ICU and the average period of intubation was 15.2 days. Mortality rate in these series varied between 3% and 8%¹⁵. In our study, ICU requirement in all the patients was 21.2% and mortality rate was 4.1% and these findings are in line with the literature. In our study, no significant difference was observed between the early and late IVIg administered groups in terms of ICU requirement, rehabilitation requirement, and progression during treatment. While two of the patients in Group 1 died, there was no mortality in Group 2. It was thought that this situation was associated with the fact that Group 2 consisted of patients applying with more minor complaints. Again, the rate of improvement in GBS score among patients receiving IVIg treatment was similar, with significant effect of IVIg therapy on the rate of improvement. In the general GBS scores of the patients undergo-

ing IVIg; significant recovery rates between scores obtained at admission and at month 1 were similar and it was shown that this had made a significant contribution to prognosis.

Although several studies reported that IVIg therapy had a positive effect on prognosis and a shortened duration of hospitalisation compared to PE, others have failed to observe such an effect¹⁵. The dose of IVIg in GBS was administered as totally 2 g/kg for 5 days in a number of studies¹⁶. In our study, all patients received a total of 2 g/kg dose of IVIg treatment for 5 days with the average hospitalisation duration of 18 days. In previous studies, there were differences in the administration time of IVIg therapy in these patients. For instance, Vajsar et al., initiated the treatment averagely 8.1 days after admission¹⁷. In our patient group, administration time of IVIg therapy was averagely 9.74 days.

Conclusions

In our study; when a standard dose 2 g/kg of IVIg treatment was administered within the first 7 days and on and after the 7th day in the patients with GBS, no difference was found in terms of their ICU and rehabilitation requirements. IVIg treatment provided a significant improvement in Hughes Functional Grading Scale scores obtained at admission in both early and late administrations.

REFERENCES

- Varkal MA, Uzunhan TA, Aydın N, Ekici B, Çalı kan M, Özmen M. Pediatric Guillain-Barré syndrome: Indicators for a severe course. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18(1): 24-8.
- Nachamkin I, Arzarte Barbosa P, Ung H, Lobato C, Gonzalez Rivera A, Rodriguez P, et al. Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology* 2007;69(17):1665-71. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000265396.87983.bd>
- Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorrām H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S, et al. Guillain Barré syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci* 2015;13:Doc16.
- Yadegari S, Nafissi S, Kazemi N. Comparison of electrophysiological findings in axonal and demyelinating Guillain-Barre syndrome. *Iran J Neurol* 2014;13(3):138-43.
- Ma YM, Liu TK, Wong V. Guillain-Barre syndrome in southern Chinese children: 32 year experience in Hong Kong. *Pediatr Int* 2010;52(1):13-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02951.x>
- Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski Jr C. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Services Research* 2011;11:101. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-11-101>
- Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver

- agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/mus.880141111>
8. *Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW*. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123-33.
<http://dx.doi.org/10.1159/000324710>
 9. *Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis AP, Lagos G*. Guillain-Barré syndrome in northwest Greece. *Acta Neurol Scand* 2007;115(3):167-73.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00731.x>
 10. *Lyu RK, Tang LM, Cheng SY, Hsu WC, Chen ST*. Guillain-Barré syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(4):494-500.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.63.4.494>
 11. *González-Suárez I, Sanz-Gallego I, Rodríguez de Rivera FJ, Arpa J*. Guillain-Barré Syndrome: Natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. *BMC Neurology* 2013;13:95.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-95>
 12. *Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, Perkin RM*. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 1997;12(6):376-80.
<http://dx.doi.org/10.1177/088307389701200607>
 13. *Cea G, Jara P, Quevedo F*. Características epidemiológicas del síndrome de Guillain-Barré en población chilena: e estudio hospitalario en un período de 7 a-os. *Rev Med Chile* 2015;143:183-89.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000200005>
 14. *deJager AE, Minderhoud JM*. Residual signs in severe Guillain-Barré syndrome: analysis of 57 patients. *J Neurol Sci* 1991;104(2):151-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(91\)90304-P](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(91)90304-P)
 15. *van der Meché FG, Schmitz PI*. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1123-29.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199204233261705>
 16. *Winer JB*. An Update in Guillain-Barré syndrome. *Autoimmune Diseases Volume 2014*, Article ID 793024, 6 pages.
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/793024>
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/793024>
 17. *Vajsar J, Sloane A, Wood E, Murphy EG*. Plasmapheresis vs intravenous immunoglobulin treatment in childhood Guillain-Barré syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(11):1210-12.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170110096019>

HOW TO MINIMIZE THE RISK FOR HEADACHE? A LUMBAR PUNCTURE PRACTICE QUESTIONNAIRE STUDY

Jonatan SALZER¹, Cecilia RAJDA², Peter SUNDSTRÖM¹, Mattias VÅGBERG¹, László VÉCSEI²,
Anders SVENNINGSSON¹

¹Umeå University, Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Section for Neurology Umeå, Sweden
²University of Szeged, Department of Neurology, Szeged, Hungary



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0397> | www.elitmed.hu

HOGYAN CSÖKKENTHETŐ A POSZTPUNKCIÓS FEJFÁJÁS? KÉRDŐÍVES VIZSGÁLAT A LUMBÁLPUNKCIÓS GYAKORLATRÓL

Salzer J, MD, PhD; Rajda C, MD, PhD; Sundström P, MD,
PhD; Vågberg M, MD; Vécsei L, MD, DsC;
Svenningsson A, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):397–402.

Background – To lower the risk for post lumbar puncture (LP) headache the American Academy of Neurology (AAN) recommended using small bore atraumatic needles together with stylet reinsertion in a report from 2005. It is unclear whether these recommendations are followed or not.

Objectives – To investigate the diagnostic LP preferences with respect to the AAN guidelines among neurologists by use of a short online questionnaire, and to review previously published literature on the subject.

Results – A total of 284 respondents who performed diagnostic LPs completed the questionnaire. Almost half (41%) answered that they always use atraumatic needles. The most common reason (73%) for not using atraumatic needles was that these were not available. Less than half of the respondents who performed LPs had knowledge about the AAN guidelines for diagnostic LPs, and 48–76% agreed with the different recommendations therein. Five previously (1998–2015) published studies investigating LP practice among neurologists were identified. The reported frequency of atraumatic needle use (always/routinely) varied between 2 and 16%.

Discussion – Atraumatic needle use was more common in this study compared with previous publications. There is still skepticism regarding some of the AAN recommendations, and needle availability appears to be the most important factor preventing atraumatic needle use. To increase the use of atraumatic needles we may perform additional studies investigating their potential benefits, and arrange training sessions for neurologists to increase their awareness and level of comfort with the atraumatic LP technique.

Keywords: lumbar puncture, LP, questionnaire, AAN guidelines, post lumbar puncture headache

Háttér – Az Amerikai Neurológus Társaság (American Academy of Neurology, AAN) 2005-ben a posztpunkciós fejfájás csökkentésére kis átmérőjű, atraumatikus lumbálpunkciós (LP) tűk használatát javasolta a mandrin visszahelyezéssel. Nincsenek pontos adatok arra vonatkozólag, hogy ezeket az ajánlásokat a neurológusok alkalmazzák-e.

Célkitűzés – A neurológusok LP-s szokásainak felmérését tűztük ki célul az AAN-ajánlások tükrében, melyet rövid online kérdőív kitöltésével követtünk, valamint áttekintettük a legújabb szakirodalmat a témában.

Eredmények – Összesen 284 diagnosztikus LP-t végző válaszadó töltötte ki a kérdőívet. Majdnem a fele (41%) azt válaszolta, hogy mindig atraumatikus tűt használ. A leggyakoribb ok, hogy nem atraumatikus tűvel történt a beavatkozás (73%), a tű elérhetetlensége volt a munkahelyen. Az LP-t végző megkérdezettek kevesebb mint fele ismerte az AAN-ajánlásokat, és 48–76%-a egyetértett az ott szereplő különböző javaslatokkal. Öt korábbi (1998–2015) közleményt találtunk, mely a neurológusok LP-s technikáját vizsgálta. Az atraumatikus tűk (állandó/rutinszerű) használatának gyakorisága 2 és 16% között váltakozott.

Megbeszélés – Az atraumatikus tűk használatát gyakoribbá találtuk kérdőívünk alapján, mint azt a korábbi közleményekben leírták. Míg az AAN-ajánlásoknak továbbra is szkeptikus a fogadtatása, az atraumatikus tűk használatának legnagyobb kerékkötője a tűk elérhetetlensége az adott munkahelyeken. Az atraumatikus tűk használatának előmozdítására kiegészítő vizsgálatok szükségesek, melyek tanulmányozzák a potenciális előnyeiket, valamint továbbképzések szervezésével felhívhatjuk a neurológusok figyelmét az atraumatikus tűk használatára és a technikai jártasság megszerzésével az új módszer kényelmesebben illeszthető a napi rutinba.

Kulcsszavak: lumbálpunkció, LP, kérdőív, AAN ajánlás, posztpunkciós fejfájás

Correspondent: Cecília RAJDA MD, PhD, Department of Neurology, University of Szeged; 6725 Szeged, Semmelweis u. 7., Hungary. Phone +36 62 545-348, fax +36 62 545-597, e-mail: rajda.cecilia@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2016. augusztus 23. Elfogadva: 2016. szeptember 2.

Pencil point (atraumatic) lumbar puncture needles reduce the risk of post lumbar puncture headache (PLPHA) by approximately 50% compared with cutting needles¹. The American Academy of Neurology (AAN) Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee recommended using pencil point needles in an assessment report (Level A recommendation)² which was an update of an earlier report³. Despite this, only 2–16% of neurologists stated that they routinely used atraumatic needles when performing a diagnostic lumbar puncture (LP)^{4–8}. One study found that reinserting the stylet before withdrawing a pencil point needle decreased the risk of PLPHA, and this advice is incorporated in the AAN reports^{2, 3, 9}. This has not been seen when using cutting needles¹⁰. According to the latest of the AAN reports discussed above, the focus should now be implementation of the recommendations to increase the use of atraumatic needles. One such implementation study showed that neurology residents can successfully adopt the use of pencil point needles given the right training and guidance¹¹.

This study was designed to investigate LP preferences among physicians performing diagnostic LPs, mainly neurologists, and to review previous publications regarding LP practice.

Methods

STUDY SUBJECTS

An international (English language) online questionnaire was opened April 4th 2014⁸. A second Hungarian version was opened June 11th 2014. Both closed March 31st 2015. E-mail invitations (no reminders) were sent throughout the period to all listed national neurological societies contact persons at the World Federation of Neurology website (wfneurology.org), the members of The Association of British Neurologists, The Society of Cameroonian Neurologists and The Cameroon Neurosurgical Society, Hungarian Neuroimmunology Society in Hungary and a subset of neurologists in Poland, Serbia, Denmark, Romania, Germany and India, The European Association of Neurology Subspecialty Scientific Panel General Neurology and to all the Subspecialty Scientific Panel Chairs for dissemination among their members. Also, a link to survey was added to the Swedish Association of Neurology website and the European Association of Young Neurologists and Trainees Facebook site. The link and invitation were also available in a recent publication on the subject⁸.

ABBREVIATIONS

AAN: American Academy of Neurology
ABN: Association of British Neurologists
G: Gauge
IQR: inter-quartile range
LP: lumbar puncture
PLPHA: post lumbar puncture headache
RCT: randomized controlled study
VAS: visual analogue scale

Several other potential disseminators of the survey were contacted but declined to participate. As this survey did not involve patients or personal or confidential data, we did not seek ethical permission.

REVIEW OF THE LITERATURE

To find previous studies assessing the use of pencil point needles among neurologists we searched PubMed with no time restraints using the phrase “atraumatic lumbar puncture survey”. This search identified four relevant publications^{5–8}. The reference lists of these were also hand searched, which identified one additional study not found in the PubMed search⁴.

STATISTICAL ANALYSES

Statistical analyses were performed with SPSS ver. 22. Data were expressed as n (%) or median (inter-quartile range – IQR). Chi-square tests were used to compare differences between proportions. Correlations were analysed with Spearman’s rank correlation. Alpha was set at 0.05.

Results

PARTICIPANTS

Two-hundred and ninety-eight physicians responded the questionnaire and among these, n=284 responded that they currently perform diagnostic LPs during clinical practice. The majority of these respondents, 91% (259/284), were neurologists, the others were paediatrician neurologists, infectious disease physicians, internal medicine physicians, geriatricians, neurosurgeons, general practitioners or emergency medicine physicians. The median number of LPs per month was 3 (IQR 1–5). It was not possible to calculate a response rate due to the methods of invitation. The respondents came from

Hungary (n=73), Sweden (n=34), Serbia (n=20), United Kingdom (n=17), Denmark (n=17), Italy (n=12), Turkey (n=9), Switzerland (n=9), Belgium (n=8), Austria (n=6) and n=5 or less from various other countries in Europe, Asia, Africa and South and North America. The majority of the respondents, 88% (249/284) were from Europe, some, 7% (20/284) were from Asia and few, 2% (5/284), 2% (5/284) and, 1% (3/284) were from North America, South America and, Africa respectively.

LP PRACTICES

Almost half of the respondents who performed LPs answered that they always use atraumatic needles (**Figure 1**). The most common reason, 73% (118/162), for not using atraumatic needles was that these were not available. Fifteen per cent (24/162) stated that atraumatic needles have too few advantages compared with cutting needles, and 12% (20/162) stated that the use of atraumatic needles was prevented by lack of training or the needles being too complicated to use. The two most common needle sizes were 22G (0.7 mm), 41% (116/284) and 20G (0.9 mm), 33% (93/284). Reinserting the stylet before withdrawing the needle was common, 71% (203/284), also among users of cutting needles, 64% (79/123). Less than half of the respondents who performed LPs, 39% (111/284) claimed they had knowledge about the AAN guidelines for diagnostic LP. The respondents' views on the AAN guidelines are shown in **Figure 2**. No meaningful comparisons between respondents from Europe, Asia, North America, South America and Africa could be performed due to the low numbers of respondents from outside of Europe. However, the general patterns regarding the above results were similar across different geographical areas. The number of non-neurologists were too few to analyse separately.

MINI-REVIEW

The search for similar studies as this one identified five studies investigating the LP preferences among neurologists (**Table 1**). The studies were performed in Europe and the USA, published between 1998 and 2015. There was no correlation between year published and proportion always or routinely using atraumatic needle ($r=0.4$; $p=0.49$, $n=5$). This was true also after adding the current study to the correlation analysis ($r=0.6$; $p=0.21$, $n=6$).

Factors associated with reduced use of atraumatic needles in the reports were: Increasing seniority and unavailability of atraumatic needles⁸, lack of

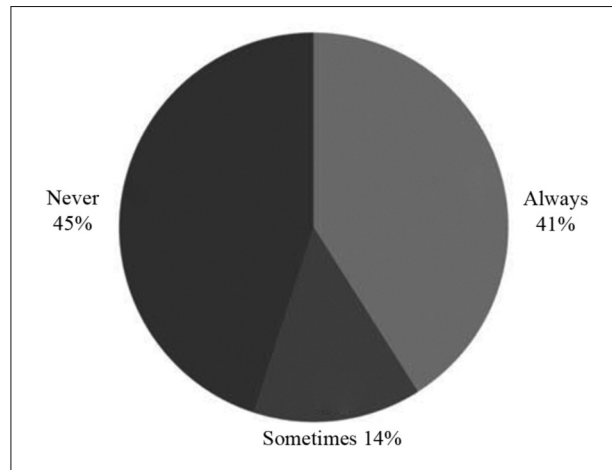


Figure 1. Frequency of atraumatic needle use among $n=275$ respondents ($n=9$ respondents did not answer this question and are not included in the figure)

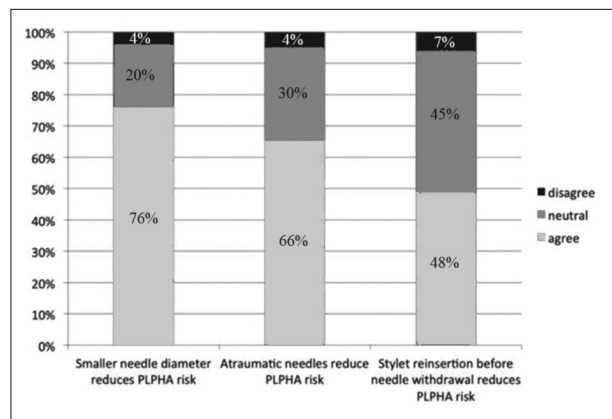


Figure 2. The respondents' views on the AAN recommendations for diagnostic LP ($n=236$ respondents are included in the figure as $n=48$ did not answer these questions)

AAN: American Academy of Neurology. PLPHA: Post lumbar puncture headache.

training and higher cost⁷, and low numbers of LPs per month^{5,8}. Response rates were low in most studies (38% *Salzer* 2015, 51% *Stendell* 2012, 50% *Birnback* 2001, 65% *Serpell* 1998).

Discussion

COMPARISON WITH PREVIOUS REPORTS

This international questionnaire study investigated LP practice among neurologists, mainly in Europe. Atraumatic needle use was higher than in previous

Table 1. Studies investigating lumbar puncture practice among physicians

Study/ reference	Location(s)	Categories	n	Atraumatic needle use	Study design
Salzer et al. 2015 ⁸	Sweden	Neurology residents, specialists and senior specialists	174	14% (always)	Mailed questionnaire to all Swedish neurologists
Davis et al. 2013 ⁷	United Kingdom	Neurology trainees and consultants	74	16% (routinely)	On-site survey at the ABN 2012 meeting
Stendell et al. 2012 ⁶	Denmark	Neurology residents, first junior and consultants	150	8% (routinely)	Mailed/e-mailed survey to all Danish Neurologists
Birnbach et al. 2001 ⁵	United states of America	Neurologists (AAN members)	2287	2% (routinely)	Mailed questionnaire to all AAN members
Serpell et al. 1998 ⁴	United Kingdom	Neurologists and neurosurgeons	71*	14% (routinely)	Mailed questionnaire to the senior registrar of departments of neurology and neurosurgery

*71 senior registrars responded on behalf of their departments.

ABN: Association of British Neurologists

AAN: American Association of Neurology

reports⁴⁻⁸. This may be due to an increasing awareness of the benefits of atraumatic needles in recent years. It is also possible that the method of recruiting respondents in this study induced a selection of respondents with a more positive attitude towards atraumatic needle use. Some of the previous studies, although having low response rates, may be more generalizable to the neurologic community in the area in which they were performed as the invitations were sent personally to all practicing neurologists in some studies⁵⁻⁸, to the senior registrars in one⁴, and in some instances with reminders sent to non-responders^{5,6}.

IMPLEMENTATION OF THE ATRAUMATIC LP TECHNIQUE

One important factor hindering the implementation of atraumatic LP appears to be availability of needles. Although changing needle purchase to pencil point needles may seem like an easy way around this, there may be additional underlying factors adding complexity. Such factors may be the higher cost of atraumatic needles, although a recent health-economic calculation came out in benefit of pencil point needles⁷, but also lack of motivation, training and experience with atraumatic needles. To increase the use of pencil point needles at the Neurology department at Umeå University Hospital, and to further evaluate their efficacy in lowering PLPHA frequency, an ongoing RCT was initiated at the break of 2013/2014. The RCT has six arms: three needle types are used (22 G and 25 G atraumatic needles, and a 25 G cutting needle) and all

patients are also randomized regarding stylet reinsertion. All patients undergoing a diagnostic LP deemed able to answer the 5-day follow up questions regarding PLPHA are invited to participate, and results are expected during 2017. The doctors at the clinic were educated regarding the atraumatic needle benefits, and LP technique was discussed and practiced before implementation. A short questionnaire with visual analogue scale (VAS) responses was answered by 12 doctors (out of 21) at the clinic approximately one year after study initiation and the results showed that most of the respondents were positive to the changed routines (mean VAS score 87%), believed that patients benefit from using atraumatic needles (mean VAS score 70%) and felt comfortable with the pencil point needles (mean VAS score 72%). Another implementation strategy was recently reported showing that neurology residents successfully adopted atraumatic needles as a standard of care for LPs after training sessions including an LP simulator¹¹.

WHAT IS LACKING?

The scientific evidence behind the recommendation to use smaller bore needles and atraumatic needles to reduce the risk of PLPHA is convincing^{1-3, 12-15}. However, only one study has shown an association between stylet reinsertion and decreased risk of PLPHA⁹. This may be what is reflected in **Figure 2**, which shows that most respondents agree that smaller and atraumatic needles are effective in reducing the risk of PLPHA, but fewer agree that

stylet reinsertion has the same effect. One interpretation of this may be that additional studies are required to gain acceptance for the recommendations. Interestingly, although there are no data to support stylet reinsertion when using cutting needles, more than half of the respondents who used such needles reinserted the stylet. This habit may or may not be beneficial for patients and needs to be investigated further.

STUDY WEAKNESSES

This study has some weaknesses. Although aimed at neurologists world-wide, mainly European neurologists were reached and responded to the questionnaire. The greater number of Hungarian and Swedish participants might be due to the availability of the questionnaire in their native language. Also, as discussed above, a selection towards more atraumatic needle-positive respondents may have been induced by the method of invitation, e.g. those already interested in the subject may have a lower threshold for responding to the invitation, and reminders and personal invitations may have lowered the risk for such a bias in previous studies. Although it is the second largest study investigating LP preferences among neurologists, the small study size is another weakness. Gaining access to member directories of more national and international neurologic communities/associations could have increased the recruitment base.

SUMMARY/CONCLUSIONS

In summary, this study shows that atraumatic needle use is more common among the responders of this questionnaire compared with previous publications. There is still skepticism regarding the AAN recommendations for diagnostic LP, especially for the recommendation to reinsert the stylet before atraumatic needle withdrawal, and needle availability appears to be the most important factor preventing pencil point needle use.

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully thank Miss Josie Shew, administrative secretary at The Association of British Neurologists, Prof. Alfred K. NJAMNSHI president of The Society of Cameroonian Neurologists, The Cameroon Neurosurgical Society, The European Association of Neurology Subspecialty Scientific Panel General Neurology, all the European Association of Neurology Subspecialty Scientific Panel Chairs, the Swedish Association of Neurology, MD PhD Tünde Csépany, President of the Hungarian Neuroimmunology Society and MD Viktória Papp, treasurer of the European association of Young Neurologists and Trainees and MD PhD Luisa Maria Villar, University hospital Ramón y Cajal for their help in disseminating the link and invitation to this survey. This work was supported by the Hungarian Brain Research Program (Grant No. KTIA_13_NAP-A-II/18).

REFERENCES

1. Strupp M, Schueler O, Straube A, Von Stuckrad-Barre S, Brandt T. "Atraumatic" Sprotte needle reduces the incidence of post-lumbar puncture headaches. *Neurology* 2001;57:2310-2.
2. Armon C, Evans RW, Therapeutics, Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of N. Addendum to assessment: Prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:510-2. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/01.wnl.0000173034.96211.1b>
3. Evans RW, Armon C, Frohman EM, Goodin DS. Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2000;55:909-14.
4. Serpell MG, Haldane GJ, Jamieson DR, Carson D. Prevention of headache after lumbar puncture: questionnaire survey of neurologists and neurosurgeons in United Kingdom. *BMJ* 1998;316:1709-10.
5. Birnbach DJ, Kuroda MM, Sternman D, Thys DM. Use of atraumatic spinal needles among neurologists in the United States. *Headache* 2001;41:385-90.
6. Stendell L, Fomsgaard JS, Olsen KS. There is room for improvement in the prevention and treatment of headache after lumbar puncture. *Dan Med J* 2012;59:A4483.
7. Davis A, Dobson R, Kaninia S, Espasandin M, Berg A, Giovannoni G, et al. Change practice now! Using atrauma-

- tic needles to prevent post lumbar puncture headache. *Eur J Neurol* 2014;21:305-11.
<http://dx.doi.org/doi:10.1111/ene.12307>
8. *Salzer J, Sundstrom P, Vagberg M, Svenningsson A.* Lumbar puncture preferences among Swedish neurologists. *Neurological Research* 2015;37:92-4.
<http://dx.doi.org/doi:10.1179/1743132814Y.0000000442>
 9. *Strupp M, Brandt T, Muller A.* Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: a randomized prospective study of 600 patients. *Journal of Neurol* 1998;245:589-92.
 10. *Sinikoglu NS, Yeter H, Gumus F, Belli E, Alagol A, Turan N.* Reinsertion of the stylet does not affect incidence of post dural puncture headaches (PDPH) after spinal anesthesia. *Braz J Anesthesiol* 2013;63:188-92.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.bjane.2012.03.007>
 11. *Tung CE.* Education research: changing practice. Residents' adoption of the atraumatic lumbar puncture needle. *Neurology* 2013;80:e180-2.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e31828f1866>
 12. *Castrillo A, Taberero C, Garcia-Olmos LM, Gil C, Gutierrez R, Zamora MI, et al.* Postdural puncture headache: impact of needle type, a randomized trial. *Spine J* 2015; 15(7):1571-6.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.spinee.2015.03.009>
 13. *Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, Weissman A, Segal D, Avivi I.* Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology* 2006;67: 1492-4.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/01.wnl.0000240054.40274.8a>
 14. *Thomas SR, Jamieson DR, Muir KW.* Randomised controlled trial of atraumatic versus standard needles for diagnostic lumbar puncture. *BMJ* 2000;321:986-90.
 15. *Kleyweg RP, Hertzberger LI, Carbaat PA.* Significant reduction in post-lumbar puncture headache using an atraumatic needle. A double-blind, controlled clinical trial. *Cephalalgia* 1998;18:635-7; discussion 591.

VITREOUS HUMOR DIFFUSION MEASUREMENTS FROM DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING IN IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION

Bekir CAGLI¹, Sedat Alpaslan TUNCEL¹, Erdem YILMAZ¹, Aslan TEKATAS², Veli ERMIS¹

¹Department of Radiology, Trakya University School of Medicine, Edirne, Turkey

²Department of Neurology, Trakya University School of Medicine, Edirne, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0405> | www.elitmed.hu

IDIOPATHIÁS INTRACRANIALIS HYPERTONIÁS BETEGEK DIFFÚZIÓS KÉPALKOTÁS MÓDSZERÉVEL VÉGZETT ÜVEGTESTFOLYADÉK-DIFFÚZIÓJÁNAK MÉRÉSE

Cagli B, MD; Tuncel SA, Yilmaz E, MD; Tekatas A, MD; Ermis V, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):405–410.

Background – Idiopathic intracranial hypertension is a disease with uncertain etiology. It is not caused by an intracranial mass lesion or hydrocephalus and is characterized by abnormal elevation of intracranial pressure and normal composition of the cerebrospinal fluid. The orbita and intracranial area are closely related anatomically. Elevated intracranial pressure can be transmitted to the orbita through the cerebrospinal fluid around the optic nerve sheath changes at the vitreous humor on diffusion-weighted imaging have not been systemically studied in idiopathic intracranial hypertension.

Purpose – The purpose of this study was to investigate diffusion changes in the vitreous humor in patients with intracranial hypertension.

Methods – In this retrospective study, 25 patients with papilledema and who had been definitively diagnosed with idiopathic intracranial hypertension and 20 control participants were evaluated. Control subjects and patients were scanned with a 1.5 Tesla magnetic resonance imaging. Apparent diffusion coefficient maps were obtained from diffusion-weighted imaging with a b value of 1000 s/mm² and apparent diffusion coefficient values were automatically calculated. These images were obtained by a radiologist who was blinded to the details of the study for center of each vitreous humor and the body of lateral ventricle. The mean apparent diffusion coefficient values of each vitreous humor and the body of the lateral ventricle were calculated for each group (control group and patients) and quantitative comparisons were performed.

Háttér – Az idiopathiás intracranialis hypertonia etiológiája nem ismert. Nem koponyaúri laesio és nem is hydrocephalia okozza, de normális összetételű cerebrospinalis folyadék melletti rendellenes intracranialis nyomásfokozódás jellemzi. A szemüreg és a koponyaúri terület anatómiailag szorosan összefüggnek. Az emelkedett koponyaúri nyomás a látóideg hüvelye körüli cerebrospinalis folyadékon keresztül a szemüregbe átjut. Az üvegtestfolyadékot ez idáig még diffúziós képalkotó módszerrel szisztematikusan nem tanulmányozták.

Célkitűzés – A vizsgálat célja, hogy idiopathiás intracranialis hypertoniában szenvedő betegeknél tanulmányozzák az üvegtestfolyadék diffúziós változásait.

Módszer – Ebben a retrospektív vizsgálatban 25 papilloedemában szenvedő, idiopathiás intracranialis hypertonia egyértelmű diagnózisával rendelkező beteget értékelték, és 20 kontrollrésztevőt. A kontrollalanyokról és a betegekről 1,5 Tesla mágneses rezonanciás képalkotó eljárással készítették szkenfelvételeket. A diffúziós képalkotó eljárással látszólagos diffúziós koefficiens térkép készült 1000 s/mm² b-értékkal, és a látszólagos diffúziós koefficiens értékeit automatikus számolással nyerték. A felvételeket független radiológus készítette, aki vakosítva volt a vizsgálat részleteit tekintve, vagyis az egyes üvegtestfolyadékok közepére és az oldalsó agykamra testére nézve. Az egyes üvegtestfolyadékok és az oldalsó agykamra testének látszólagos diffúziós koefficiens értékeinek átlaga az egyes csoportokra (kontroll és beteg) kiszámításra került, melyekkel kvantitatív összehasonlítást végeztek.

Correspondent: Asst. Prof. Bekir CAGLI, Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Radiology; 22030 Edirne, Turkey. Phone: + 90-284-2357553, fax: + 90-284-2352730, e-mail: bcagli2002@gmail.com

Érkezett: 2016. április 14. Elfogadva: 2016. május 30.

Results – There were no statistically significant differences in mean apparent diffusion coefficient values of the right vitreous humor, left vitreous humor and the body of the lateral ventricle between the patients with idiopathic intracranial hypertension and the control group ($p=0.766$, $p=0.864$, $p=0.576$, respectively).

Discussion – Vitreous humor is a closed system and has no direct relationship with the cerebrospinal fluid or cerebral tissue and although morphological changes occur in the orbital structures, including the optic disk and optic nerve in idiopathic intracranial hypertension, the indirect effects of these changes on the vitreous humor may be too subtle to measure.

Conclusion – We did not find a significant difference in the mean apparent diffusion coefficient value of the vitreous humor between the patients with idiopathic intracranial hypertension and the control group. However, future studies will be necessary to determine if changes in the vitreous humor can be used to diagnose intracranial hypertension.

Keywords: *diffusion-weighted imaging; apparent diffusion coefficient; idiopathic intracranial hypertension; vitreous humor*

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is a disease with uncertain etiology. IIH is not caused by an intracranial mass lesion or hydrocephalus and is characterized by abnormal elevation of intracranial pressure (ICP) and normal composition of the cerebrospinal fluid (CSF). The primary signs of IIH are headache and papilledema. IIH occurs most frequently in obese females^{1,2}.

The vitreous humor (VH) is composed largely of water, but also includes small amounts of structural macromolecules³. Almost all of the VH is made up of transparent gel consisting of extracellular matrix tissue. Age-related changes increasing liquefaction are seen in VH, and these changes occur due to break down of collagen fibrils⁴.

Image contrast in diffusion-weighted imaging (DWI) is determined by random motion of water protons⁵. In DWI, apparent diffusion coefficient (ADC) maps can be created by calculating ADC.

The structure of tissue, interactions between tissue compartments and physiopathologic processes affect the motion of water protons⁵. The orbita and intracranial area are closely related anatomically. Elevated ICP can be transmitted to the orbita through the CSF around the optic nerve sheath^{1,6}.

The clinical presentation of IIH is quite variable. Therefore, diagnosis may be delayed. If the disorder is not treated, it can cause substantial visual morbidity¹. Revised modified Dandy criteria are used in the diagnosis of IIH².

Eredmények – Statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a jobb, a bal üvegtestfolyadékban és az oldalsó agykamra testének látszólagos diffúziós koefficiens átlagértékeit tekintve az idiopathiás intracranialis hypertoniás betegek és a kontrollcsoport között ($p=0,766$, $p=0,864$, $p=0,576$, vonatkozólag).

Megbeszélés – Az üvegtestfolyadék egy zárt rendszer és nincs közvetlen kapcsolata a cerebrospinalis folyadékkal, sem az agyszövettel és bár morfológiai változások megjelennek a szemüregi képletekben, beleértve a látóidegfőt és a látóideget idiopathiás intracranialis hypertonia esetén, e változások közvetett hatásai az üvegtestfolyadékra valószínűleg túl aprók, hogy mérhetőek legyenek.

Következtetés – Nem találtunk szignifikáns különbséget az üvegtestfolyadék látszólagos diffúziós koefficiens átlagértékei között idiopathiás intracranialis hypertoniás betegek és a kontrollcsoport között. Azonban további vizsgálatok szükségesek, hogy megállapítsák, hogy az üvegtestfolyadék változásai alkalmasak-e intracranialis hypertonia diagnosztizálására.

Kulcsszavak: *diffúziós képalkotó módszer, látszólagos diffúziós koefficiens, idiopathiás intracranialis hypertonia, üvegtestfolyadék*

Magnetic resonance imaging (MRI) findings in the orbita related with IIH (such as optic nerve sheath distention, optic nerve tortuosity, posterior globe flattening, and shortening axial length of the eye globes^{7,8}, and hyperintensity of the optic nerve head (ONH) on DWI in patients with papilledema⁹, and a significant correlation between papilledema grade and ONH hyperintensity on DWI has been reported¹⁰. Many studies have shown that there is a significant correlation between intraocular pressure (IOP) and ICP^{6,11}. This relationship may cause diffusion changes in the VH at elevated ICP.

Normative data and age-related changes of the VH on DWI have been reported in normal individuals¹². However, changes at the VH on DWI have not been systemically studied in IIH. The purpose of this study was to investigate diffusion changes of the VH on DWI in patients with IIH.

Methods

This was a retrospective study approved by the local ethics committee; informed consent was obtained from all subjects. This study was conducted on consecutive patients seen at the neurology clinic between March of 2014 and January of 2016. A total of 25 patients who underwent routine cranial MRI and DWI, whose lumbar puncture (LP) CSF opening pressure was more than 25 cm H₂O in

lateral decubitus and papilledema, and who were definitively diagnosed with IIH [according to the revised diagnostic criteria for IIH²] and 20 control participants were included in this study. Afterwards the demographic, clinical, and radiological data were collected for the two groups.

The patient exclusion criteria were age less than 18 years, uncontrolled hypertension, history of glaucoma or orbital surgery, motion artifacts, increased eye diameter, eye deformity, or asymmetry between the two eyes.

Control participants were selected using archive data from patients who were examined for concerns not associated with IIH and who were completely normal in terms of cranial MRI and DWI. The control subjects were matched with IIH patients in terms of age-, sex-, and body-mass index (BMI).

All patients underwent routine cranial MRI and DWI before LP. Conventional cranial MRI and DWI of the control subjects and all patients were performed using a 1.5 Tesla MRI (Signa HDxt Excite II; GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA) and the signals were obtained through an eight-channel head/neck coil. The ADC maps were obtained from DWI with b value of 1000 s/mm² and ADC values were automatically calculated. These processes was performed by a radiologist who was blinded to the study details (B.C.) at two different times, region of interest (ROI) using 60±5 mm² the for center of each VH and the body of the lateral ventricle [(LV), (right or left, not contain choroid plexus or ventricle wall)]. The mean ADC values of each VH and the body of the LV for each group (control and patients) were calculated, and quantitative comparisons between the groups were performed.

The cranial MRI findings and the quality of DWI of control subjects and patients were assessed by two radiologists (B.C., S.A.T) with 10 years of experience. VH images with normal MRI signal characteristics and minimal susceptibility artifacts and ghosting on DWI were selected by consensus for further analysis.

For the DWI, axial single-shot spin echo echo planar imaging sequence was performed using b-value (1000 s/mm²) [(repetition time (TR)/echo time (TE) = 5300/100 ms, slice thickness = 5.5 mm, intersection gap = 1.5 mm, field of view (FOV) = 24×24 cm, matrix = 128 × 128, number of excitations (NEX) = 2), total number of slices = 20, scantime = 48 s. Images were transferred to the Workstation (Advantage Workstation 4.1, GE Medical Systems), where the ADC maps were formed using FuncTool from the b-value (1000 s/mm²) for each subject.

STATISTICAL ANALYSIS

The Student's t-test was used for age and BMI comparisons, the Mann Whitney U test was used for comparisons of right VH, left VH, and the body of the LV ADC values. The chi-square test was used for gender comparisons. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to investigate consistency between two measurements conducted by the same observer at different times. A value of P < 0.05 was considered to be statistically significant. SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical package software was used in the data analysis.

Results

This study included 25 patients (22 women, 3 men, between 18 and 63 years of age) definitely diagnosed according to revised diagnostic criteria for IIH² and 20 control participants (17 women, 3 men, between 19 and 53 years of age). The mean age of the patients was 34.76 ± 11.64 years [(mean value ± standard deviation (SD))] and the mean age of the control participants was 34.7±11.01 years. The BMI values of patient and control groups were 30.08±4.76 kg/m² and 29.04±3.37 kg/m², respectively. The two study groups were matched with respect to sex (p=0.769), age (p=0.986), and BMI (p=0.437).

There was a strong consistency in the measurement of ADC values in ICC for the right VH, left VH, and body of the LV (0.99, 0.99, 0.98, respectively).

The mean ADC values of each VH and the body of the lateral ventricle for a b-value of 1000 s/mm² are shown in Table 1 for both patient and control groups.

There was no statistically significant difference in mean ADC values of the right VH and left VH between the patients with IIH and the control group (p=0.766, p=0.864, respectively). Also, there was no statistically significant difference between the patients with IIH and the control group when compared with the mean ADC values of the body of the LV (p=0.576). Example ADC images are shown in **Figure 1A** and **1B**.

ADC values within the body of the LV were significantly increased in 4 of 25 patients, and significantly decreased in another 4 patients. There was no significant change in the remaining 17 patients.

Moreover, there was mild decrease in the mean ADC values of the LV in the patient group relative to the control group that was not statistically significant (**Table 1**).

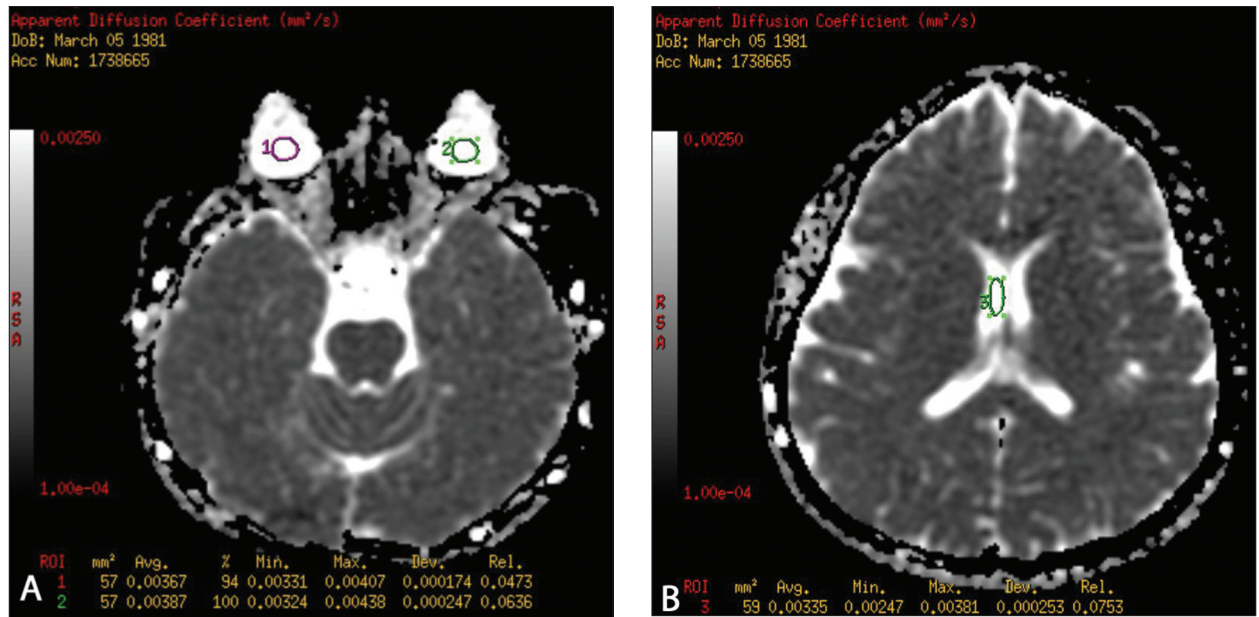


Figure 1. Apparent diffusion coefficient (ADC) map ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) images of a 35-year-old female patient with idiopathic intracranial hypertension. **A.** ADC values obtained from center of the right vitreous humor (VH) and left VH. **B.** ADC values obtained from the body of right lateral ventricle

Table 1. At a b -value of 1000 s/mm^2 , mean apparent diffusion coefficient (ADC (mm^2/s)) values in patients and control subjects

Group	Right VH ADC (mean \pm SD)	Left VH ADC (mean \pm SD)	Body of LV ADC (mean \pm SD)
Patient	$3.39 \pm 0.24 \times 10^{-3}$	$3.38 \pm 0.25 \times 10^{-3}$	$3.16 \pm 0.23 \times 10^{-3}$
Control	$3.42 \pm 0.26 \times 10^{-3}$	$3.37 \pm 0.25 \times 10^{-3}$	$3.20 \pm 0.14 \times 10^{-3}$

VH: vitreous humor; SD: standard deviation; LV: lateral ventricle

The mean ADC value of the body of the LV was lower than the mean ADC value of the right VH and left VH in both patient and control groups (Table 1).

Discussion

Diagnosis of IIH may be delayed as a result of the highly variable clinical presentation of patients with this condition¹. In IIH, elevated ICP is transmitted to the orbita through the CSF around the retrobulbar optic nerve sheath^{1, 6}. Papilledema is defined as swelling caused by high ICP in the intraocular region of the ONH^{1, 13}. Papilledema is found in the majority of patients with IIH. On the other hand, visual loss or blurring are seen in approximately one-third of patients¹. If papilledema is not diagnosed early and treated, visual loss may result due to prolonged ischemia. Therefore, early diagnosis

and treatment of IIH is critical for preventing visual complications.

To the best of our knowledge, no previous study has evaluated ADC measurements of the VH using DWI in patients with IIH. However, normative data and age-related changes of the VH have recently been investigated for using DWI¹². In this study, there was a statistically significant difference between pediatric and adult groups in terms of ADC values of the VH on DWI, and the ADC values of the VH generally increased with age¹².

Mean ADC values of the VH in our control group were consistent with prior measurements¹², however the mean ADC values for CSF obtained from the body of the LV differed from previous reports¹². Unlike the prior study study, in our study mean ADC values of the body of the LV were lower in both patient and control groups than the mean ADC values of the right VH and the left VH. Unlike the present study, ADC measurements for

CSF in the prior study study¹² were conducted on the frontal horn of the LV. This difference could be caused by ROI size, measurement location, and differences in the devices used.

In the study by *Salvay et al.*¹⁰, there was a significant correlation between papilledema severity and hyperintensity of the ONH on DWI in patients with IHH. However, there was no significant correlation between DWI results and visual field or other visual parameters.

In the study by *Gideon et al.*¹⁴, ADC values within the subcortical white matter were shown to increase in patients with IHH. In our study, the mean ADC values for the CSF in patients with IHH was similar to the mean ADC value for the CSF in patients with IHH in a previous study¹⁴. However, ADC values in control subjects were lower than the measurements collected in the present study. The findings related to ADC values of the CSF might be associated with disease process of IHH or CSF flow.

In a study including 16 patients and 16 healthy volunteers¹⁵, different gray matter areas of the brain (such as cortex, thalamus, and basal ganglia) were evaluated in patients with IHH undergoing brain perfusion and diffusion MRI. There was a statistically significant decrease in cerebral blood flow (CBF) in 6 patients and an insignificant increase in CBF values in 2 patients.

In our study, we found a significant increase in the ADC values of the LV body in 4 patients, and a significant decrease in another 4 patients among the total cohort of 25 patients. There was no significant difference in ADC of the LV in the remaining 17 patients. These differences may be attributable to variation in disease progression and severity.

We investigated the relationship between ADC values of the VH and IHH. ADC measurements of

the VH were conducted using DWI standardized to routine cranial MRI at our institution. Our study is the first study to investigate diffusion changes in VH in patients with IHH. Many studies have reported a positive correlation between ICP and IOP^{6,11}. However, in our study, there was no statistically significant differences between the patient group and the control group in terms of the mean ADC values of the VH. VH is a closed system and has no direct relationship with the CSF or cerebral tissue and although morphological changes occur in the orbital structures, including the optic disk and optic nerve in IHH, the indirect effects of these changes on the VH may be too subtle to measure.

The *b*-value was set at 1000 s/mm² in our DWI protocol. More extensive studies using DWI at different *b* values on orbita optimizing MRI techniques or using devices with higher tesla (such as 3 T), may provide more reliable data.

There were several limitations in our study. This includes the limited number of patients and the inability to exclude possible structural changes that cannot be monitored in routine MRI and cannot be observed in ophthalmoscopy but may affect ADC in VH. Patients with motion or imaging artifacts were excluded from the study, although we could not eliminate the effect of possible minimal eye movements.

In conclusion, this study appears to be the first in the literature to report ADC values of the VH on DWI in patients with IHH. Although we did not find significant differences between the patients with IHH and the control group in terms of the mean ADC values of the VH, further studies may detect diffusion changes of the VH on DWI. Given further study DWI may prove to be useful for the diagnosis of IHH.

REFERENCES

1. *Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ.* Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 2016; 15:78-91.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(15\)00298-7](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(15)00298-7)
2. *Friedman DI, Liu GT, Digre KB.* Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81:1159-65.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e3182a55f17>
3. *Sebag J.* Macromolecular structure of vitreous. *Prog Polym Sci* 1998;23:415-46.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0079-6700\(97\)00035-X](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0079-6700(97)00035-X)
4. *Los LI, van der Worp RJ, van Luyn MJA, Hoymans JM.* Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2828-33.
<http://dx.doi.org/doi:10.1167/iovs.02-0588>
5. *Bammer R.* Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003;45:169-84.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0720-048X\(02\)00303-0](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0720-048X(02)00303-0)
6. *Sajjadi SA, Harirchian MH, Sheikhabaei N, Mohebb MR, Malekmadani MH, Saberi H.* The relation between intracranial and intraocular pressures: study of 50 patients. *Ann Neurol* 2006;59:867-70.
<http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.20856>
7. *Agid R, Farb RI, Willinsky RA, Mikulis DJ, Tomlinson G.*

- Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology* 2006;48:521-7.
<http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00234-006-0095-y>
8. *Madill SA, Connor SE*. Computed tomography demonstrates short axial globe length in cases with idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2005;25:180-4.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ajo.2006.01.003>
 9. *Viets RI, Parsons M, Van Stavern G, Hildebolt C, Sharma A*. Hyperintense optic nerve heads on diffusion-weighted imaging: a potential imaging sign of papilledema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1438-42.
<http://dx.doi.org/doi:10.3174/ajnr.A3388>
 10. *Salvay DM, Padhye LV, Huecker JB, et al*. Correlation Between papilledema grade and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2014;34:331-5.
<http://dx.doi.org/doi:10.1097/WNO.0000000000000150>
 11. *Lashutka MK, Chandra A, Murray HN, Phillips GS, Hiestand BC*. The relationship of intraocular pressure to intracranial pressure. *Ann Emerg Med* 2004;43:585-91.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.annemergmed.2003.12.006>
 12. *Meral I, Bilgili Y*. Diffusion changes in the vitreous humor of the eye during aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1563-6.
<http://dx.doi.org/doi:10.3174/ajnr.A2543>
 13. *Padhye LV, Van Stavern GP, Sharma A, Viets R, Huecker JB, Gordon MO*. Association between visual parameters and neuroimaging features of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Sci* 2013;15:80-5.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jns.2013.06.022>
 14. *Gideon P, Sørensen PS, Thomsen C, Ståhlberg F, Gjerris F, Henriksen O*. Increased brain water self-diffusion in patients with idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:381-7.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ajo.2006.01.003>
 15. *Bicakci K, Bicakci S, Aksungur E*. Perfusion and diffusion magnetic resonance imaging in idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand* 2006;114:193-7.
<http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00702.x>

COULD RED CELL DISTRIBUTION WIDTH AND MEAN PLATELET VOLUME BE A PREDICTOR FOR LUMBAR DISC HERNIAS?

Yasar DAGISTAN¹, Emine DAGISTAN², Ali Riza GEZICI¹, Sıdıka HALICIOGLU², Semih AKAR¹,
Nezih ÖZKAN¹, Gulali AKTAS³

¹Abant İzzet Baysal University Hospital, Department of Neurosurgery, Bolu, Turkey

²Abant İzzet Baysal University Hospital, Department of Radiology, Bolu, Turkey

³Abant İzzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0411> | www.elitmed.hu

LEHETSÉGES, HOGY A VÖRÖSVÉRSEJT-ELOSZLÁS SZÉLESSÉGE ÉS AZ ÁTLAGOS VÉRLEMEZKE-TÉRFOGAT ELŐREJELZŐI LENNÉNEK A LÁGYÉKI PORCKORONGSÉRVEKNEK?

Dagistan Y, MD; Dagistan E, MD; Gezici AR, MD; Halicioğlu S, MD; Akar S, MD; Özkan N, MD; Aktas G, MD
Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):411–414.

Background – Lumbar disc herniation (LDH) causes major disabilities worldwide. Several studies in the literature had reported the correlation between radiculopathy and inflammatory markers. Mean platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW) and neutrophil to lymphocyte (N/L) ratio are parameters of hemogram which have been found to be associated with inflammatory conditions.

Purpose – Since inflammation has an important role in lumbar disc hernia, and RDW, MPV and N/L ratio are also known to be in correlation with inflammation, we have investigated these parameters of the patients with lumbar disc hernias and compared them with the results of the healthy subjects.

Methods – Our study group was composed of patients with lumbar disc hernia, whereas the control group was consisted of healthy volunteers whom visited our outpatient clinics for a routine check-up. Patient characteristics and hemogram parameters of the study cohort were obtained from computerized database system of our institution. SPSS software (SPSS 15.0 for Windows, Chicago, IL, USA) was used for the analysis.

Results – There was no significant difference between study and control groups in terms of WBC, neutrophil count, lymphocyte count, neu\lym ratio, Hb, Htc, MCV, and PLT levels (all $p > 0.05$). RDW was significantly increased in study group [15.6 (12.3–22.5)] when compared to control group [14.5(11.9–16.3)] ($p = 0.004$). And MPV in the study group [9.25 (6.38–14.5)] was also significantly increased in comparison to the control subjects [8.8 (6–10.1)] ($p = 0.013$).

Discussion – In this retrospective study, we found that, RDW and MPV values in hemograms were increased in patients with lumbar disc herniation when compared to the control group.

Háttér – A lágyéki porckorongsérv (LDH) világszerte nagyfokú okozója a rokkantságnak. Számos vizsgálat számolt be a radiculopathia és a gyulladásos markerek közötti összefüggésről. A vérképben az átlagos vérelemzke-térfogat (MPV), vörösvérsejt-eloszlás szélessége (RDW) és a neutrophil-lymphocita (N/L) arány olyan paraméterek, melyeket a gyulladásos folyamatokkal összefüggésbe hoztak.

Célkitűzés – Tekintve, hogy a lágyéki porckorongsérvekben a gyulladásnak fontos szerepe van és az RDW, MPV és N/L arány is összefüggésbe hozható a gyulladással, így ezeket a paramétereket vizsgáltuk lágyéki gerincsérvben szenvedő betegeknél és egészségesek értékeivel vetettük ezeket össze.

Módszer – A vizsgált csoportot lágyéki gerincsérvben szenvedő betegek alkották, míg a kontrollcsoport egészséges önkéntesekből állt, akik rutin ellenőrzésre érkeztek a járóbeteg-rendelésre. A vizsgálat kohortcsoportjának beteg-karakterisztikáját és a vérképparamétereket intézetünk számítógépes adatbázisából nyertük. SPSS szoftvert (SPSS 15.0 for Windows, Chicago, IL, USA) használtunk a kiértékeléshez.

Eredmények – A vizsgálati és kontrollcsoport között a WBC-, neutrophilszám, lymphocytaszám, neu\lym arány, Hb-, Htc-, MCV- és PLT-szintek (összesítve $p > 0,05$) tekintében nem volt szignifikáns különbség. RDW a vizsgálati csoportban szignifikáns növekedést mutatott [15,6 (12,3–22,5)] a kontrollcsoportéhoz képest [14,5(11,9–16,3)] ($p = 0,004$). Illetve az MPV is szignifikánsan [9,25 (6,38–14,5)] magasabb volt a vizsgálati csoportban a kontrollalanyokhoz viszonyítva [8,8 (6–10,1)] ($p = 0,013$).

Megbeszélés – Ebben a retrospektív vizsgálatban azt találtuk, hogy a vérkép RDW- és a MPV-értékei emelkedettek a lágyéki gerincsérvben szenvedő betegek esetén a kontrollcsoport értékeihez viszonyítva.

Correspondent: Yasar DAGISTAN MD, Abant İzzet Baysal University Hospital, Department of Neurosurgery, 14280, Bolu, Turkey. Phone: +903742534656, fax: +903742534615, e-mail: dagistanyasar@hotmail.com

Érkezett: 2015. november 11. Elfogadva: 2016. január 21.

Conclusions – We suggest that, elevated RDW and MPV may help physicians in decision taking to order radiological imagings in patients with symptoms which can be associated with possible LDH diagnosis. However, for the sake of precision, prospective studies with larger populations are needed.

Keywords: mean platelet volume, red cell distribution width, neutrophil to lymphocyte ratio, inflammation, lumbar disc hernia

Lumbar disc herniation (LDH) is known to be one of the main reasons for major disabilities among the whole human population. Despite mechanical theories (protrusion of the herniated disc tissue into the spinal canal which compresses the nerve roots) which have been widely accepted in the pathophysiology of the disease, we are still way behind to explain the whole pathophysiology that ends up with the formation of LDH. There are still a lot to study if we consider about the subjects without any symptoms, which present with gross herniations¹. There are several studies in literature reporting the correlation between radiculopathy and inflammatory markers². Many studies have reported the effects of chronic inflammatory processes in the lumbar disc hernias³. Therefore a hypothesis, which questions the association between herniated discs and inflammation, can be claimed.

Mean platelet volume (MPV) which is a part of a routine hemogram work-up, is considered as a marker of platelet activation². Data in literature suggest that, it can be associated with various inflammatory processes⁴.

Red cell distribution width (RDW), which reflects erythrocyte anisocytosis, usually increases with iron deficiency anemia. However, it is recently reported that RDW is also associated with conditions that are characterized with clinical/subclinical inflammation^{5,6}.

In addition to all those parameters, neutrophil to lymphocyte ratio (N/L ratio) is proposed to be associated with inflammation⁷. Moreover, it has been reported that the N/L ratio may have an indicative and prognostic value in various conditions characterized with overt or subclinical inflammation⁷.

To our knowledge, MPV, RDW and N/L ratio have not been studied in patients with LDH, yet.

Since inflammation plays an important role in lumbar disc herniation; and RDW, MPV, N/L ratio

Következtetések – Azt gondoljuk, hogy az emelkedett RDW- és MPV-értékek segítségével lehetnek az orvosnak eldönteni a radiológiai vizsgálat elrendelését azon betegek esetén, akik tünetei összefüggésbe hozhatók az LDH lehetséges diagnózisával. Mindazonáltal pontosítás céljából további retrospektív, nagyobb populáción végzett vizsgálatok szükségesek.

Kulcsszavak: átlagos vérlemezke-térfogat, vörösvérsejt-eloszlás szélessége, neutrophil-lymphocyta arány, gyulladás, lágycsér

are also associated with inflammatory conditions, we aimed to investigate those parameters of the patients with lumbar disc herniation, compared to healthy volunteered subjects.

Methods

In this retrospective analysis, the study group was decided to include patients with lumbar disc herniation. The data were obtained from the study group, at the time of the diagnosis for having LDH. They were all symptomatic who suffered from low back pain and sciatalgia. Control group was consisted of healthy volunteers who visited outpatient clinics of our institution, for a routine check-up. Patients with anemia (especially with iron deficiency anemia), diabetes mellitus, chronic inflammatory diseases and patients who were on medication that may affect the hemogram results (e.g. aspirin) were excluded. Individual patient characteristics, leukocyte (WBC), neutrophil, lymphocyte, hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc) counts and mean corpuscular volume (MCV), RDW, platelet count (PLT) and mean platelet volume (MPV) levels of the study subjects were obtained from the computerized database system of our institution. SPSS software (SPSS 15.0 for Windows, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Independent samples T-test was used to compare variables that were distributed homogenously; and expressed as mean \pm SD. Whereas, Mann-Whitney U test was preferred to compare variables that had a distribution with non-homogenous manner and were expressed as median (min-max). One way ANOVA test was used to compare differences between three subgroups of patients with LDH (protrusion, extrusion and sequestration groups). A p value <0.05 was considered to be statistically significant.

Table 1. General characteristics and laboratory data of the study and the control groups

Gender	Men	Study Group	Control Group	p
	Women	49	29	
		35	30	0.28
		<i>Median (Min-max)</i>		
Age (years)		48 (21–76)	44 (32–68)	0.16
WBC (k/mm ³)		7 (3.2–13.9)	7 (4.5–10.3)	0.71
Neutrophil count (k/mm ³)		4.5 (1.7–10.6)	4.2 (2–7.4)	0.29
Lymphocyte count (k/mm ³)		2.1 (1–4)	2.2 (1.5–4.7)	0.55
Neutrophil/lymphocyte ratio		2 (0.7–6.7)	1.8 (0.6–3.5)	0.12
RDW (%)		15.6(12.3–22)	14.5 (11.9–16.3)	0.004
MPV (fL)		9.3 (6.4–14.5)	8.8 (6–10.1)	0.013
		<i>Mean±Standard Deviation</i>		
Hemoglobin (g/dl)		14.5±1.4	14.5±1.3	0.57
Hematocrit (%)		43±3.9	43±3.6	0.53
MCV (fL)		88±4	87±4	0.11
PLT (k/mm ³)		266±67	260±57	0.58

Results

A total of 143 subjects were included (84 patients with LDH and 59 control subjects). **Table 1** shows general characteristics and laboratory findings of the study group and the control group. Median ages of the subjects in the study and the control groups were 48 (21–76) and 44 (32–68) years, respectively. The difference between groups was not significant ($p=0.16$). Study group was consisted of 49 men and 35 women, while the control group included 29 men and 30 women. Also the difference between genders was not significant between the two groups ($p=0.28$).

There was no significant difference between study and control groups in terms of WBC, neutrophil count, lymphocyte count, neu\lym ratio, Hb, Htc, MCV, and PLT levels (all $p>0.05$). RDW was significantly increased in the study group [15.6 (12.3–22.5)] when compared to the control group [14.5(11.9–16.3)] ($p=0.004$). MPV of the study group [9.25 (6.38–14.5)] was significantly increased compared to those of the control subjects [8.8 (6–10.1)] ($p=0.013$).

We have further analyzed the study group in subgroups; 84 patients with LDH either with protrusion, extrusion or sequestration. The numbers of subjects in protrusion, extrusion and sequestration groups were 22, 44 and 18, respectively. All hemogram parameters we have studied, between the study and the control groups, were also analyzed with ANOVA test; in order to find out the differences between the subgroups. None of the parameters, even RDW and MPV, were different between the 3 subgroups of study population (all $p>0.05$).

Discussion

In this retrospective study, we found that, RDW and MPV values in hemograms were increased in patients with lumbar disc herniation when compared to the control group.

There are many evidences about the association of inflammation and LDH. Authors have shown chronic inflammation of the anterior annulus in LDH patients⁸. The mechanism of inflammation may be initiated due to an autoimmune response to nucleus pulposus which has been normally secluded from immune cells. After the herniation to the epidural space, an autoimmune response may raise, if the disc content is recognized as a foreign matter by the immune system³. This theory has been suggested by the study of *Marshall* et al, who identified antibodies to the disc tissue in patients with disc herniation⁹. Authors studied 21 patients who underwent surgery for disc herniation, and mononuclear cell infiltration was demonstrated in 66% of the specimens¹⁰. So, we can conclude that there could be a relationship between inflammation and herniation of the disc.

There are number of studies which had pointed out the association between inflammatory processes and hemogram parameters; RDW and MPV^{5, 11}. As discussed previously, lumbar disc herniation also has been found to be associated with inflammation¹². Therefore it could be speculated that MPV and RDW should also have a correlation with LDH. Indeed, our results support this hypothesis, which revealing the increased RDW and MPV levels in study subjects with LDH.

What is the mechanism of increased RDW in

patients with LDH? First of all, inflammation is a part of the herniation process in lumbar discs. A long term, low grade inflammatory response may stimulate bone marrow to produce different sizes of erythrocytes likewise in iron deficiency anemia. Another explanation could be that inflammatory molecules, which have been derived from the site of inflamed disc, may limit iron usage in erythropoiesis. This, low level blockage may not result in anemia but can cause an elevation in RDW, in short term. A study in literature showed that not only overt inflammation but also sub clinic inflammatory processes might cause an increase in RDW¹³. We shall speculate that LDH, which is associated with either overt or sub clinic inflammatory reaction, may cause an elevation in RDW. This phenomenon may explain why we were not able to find any difference between RDW values of protrusion, extrusion or sequestration sub-groups of the patients with LDH. This may suggest that all levels of LDH (protrusion, extrusion and sequestration) can induce similar amount of inflammatory burden.

The possible mechanisms of MPV elevation in

LDH may also be based on inflammation. Beside hemostasis, activated platelets are involved in inflammatory response too¹⁴. Activated platelets become larger in size and cause an elevation in MPV value in hemogram tests. In the literature, MPV is considered as a marker of platelet activation¹⁵. Thus, MPV is expected to be in association with inflammation.

The retrospective design and relatively small study group are seen to be two main limitations of our study. Another limitation of our study might be our assumption for the control group, which was composed of volunteers with no signs and symptoms, to be free of disc herniation; but with no radiological evidence to rule out LDH.

In conclusion, we suggest that, elevated RDW and MPV may be useful at the step of decision taking to order radiological imagings, for patients who have possible symptoms associated with suspected LDH. However, one should take into account that normal MPV and RDW should not be an obstacle to order any radiological imaging studies in significantly symptomatic patients.

REFERENCES

1. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. The Journal of bone and joint surgery American volume 1990; 72:403-8.
2. Pennington JB, McCarron RF, Laros GS. Identification of IgG in the canine intervertebral disc. Spine 1988;13:909-12.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-198808000-00007>
3. Warner SJ, Libby P. Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. J Immunol 1989;142:100-9.
4. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis 1996;7:157-61.
<http://dx.doi.org/10.1097/00001721-199603000-00011>
5. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, et al. Mean platelet volume and red cell distribution width in hepatosteatosis. National Journal of Medical Research 2013;26:21.
6. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. Crit Care 2011;15:R194.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc10355>
7. Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. The American Journal of Cardiology 2008;101:747-52.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.004>
8. Jaffray D, O'Brien JP. Isolated intervertebral disc resorption. A source of mechanical and inflammatory back pain? Spine 1986;11:397-401.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-198605000-00020>
9. Marshall LL, Trethewie ER, Curtain CC. Chemical radiculitis. A clinical, physiological and immunological study. Clinical orthopaedics and related research 1977:61-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-197711000-00006>
10. Aoki Y, Rydevik B, Kikuchi S, Olmarker K. Local application of disc-related cytokines on spinal nerve roots. Spine 2002;27:1614-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200208010-00004>
11. Lee WS, Kim TY. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis. Archives of pathology & laboratory medicine 2010;134:505-6.
12. Takahashi H, Suguro T, Okazima Y, Motegi M, Okada Y, Kakiuchi T. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. Spine 1996;21:218-24.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199601150-00011>
13. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Tekelioglu V, Sit M, Savli H. Red cell distribution width and mean platelet volume in patients with irritable bowel syndrome. Przegląd gastroenterologiczny 2014;9:160-3.
<http://dx.doi.org/10.5114/pg.2014.43578>
14. Bazzoni G, Dejana E, Del Maschio A. Platelet-neutrophil interactions. Possible relevance in the pathogenesis of thrombosis and inflammation. Haematologica 1991;76:491-9.
15. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. International journal of laboratory hematology 2009;31:277-97.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-553X.2009.01160.x>

UNILATERAL THALAMIC INFARCTION CAUSING DOWNWARD GAZE PALSY IN A PATIENT WITH UNCORRECTED TETRALOGY OF FALLOT: A CASE REPORT

Ádám ANNUS¹, Krisztina BENCSIK¹, Tamás JÁRDÁNHÁZY¹, László VÉCSEI^{1, 2}, Péter KLIVÉNYI¹

¹Department of Neurology, University of Szeged, Szeged

²MTA – SZTE Neuroscience Research Group, Szeged



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0415>

www.elitmed.hu

A LEFELÉ TEKINTÉS BÉNULÁSÁT OKOZÓ EGYOLDALI THALAMUSINFARKTUS FALLOT-TETRALÓGIA NEM KORRIGÁLT FORMÁJÁVAL ÉLŐ FELNŐTTNÉL: ESETISMERTETÉS

Annus Á, MD; Bencsik K, MD, PhD; Járdánházy T, MD, PhD; Vécsei L, MD, PhD, DSc; Klivényi P, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):415–419.

Introduction – Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common form of cyanotic congenital heart disease (CHD). Adults with surgically uncorrected forms of this condition are extremely rare, since operation is recommended in childhood to prevent cyanosis. Cyanotic CHD increases the risk of thromboembolic events. An endothelial dysfunction caused by chronic hypoxia and shear stress due to rheological alterations with a platelet dysfunction appear to be the explanation behind this finding. Paramedian thalamic infarction causing vertical gaze palsy without midbrain involvement is an infrequent finding. We report here a rare case of a patient with untreated TOF, who suffered a left-sided unilateral thalamic infarction presenting as downward gaze palsy and diplopia.

Case presentation – A 44-year-old woman complained of sudden onset diplopia and vertigo. Neurological examination revealed a downward gaze palsy with other symptoms related to a vertebrobasilar territory circulatory disturbance. The MRI scan revealed an acute infarction, 8 mm in diameter in the left medial thalamic region without midbrain involvement.

Discussion – Adults with uncorrected forms of TOF are extremely uncommon, and descriptions of stroke in these patients are therefore rarities. We set out to give a concise survey of the literature regarding TOF patients with stroke.

Bevezetés – A Fallot-tetralógia (TOF) a cyanosissal járó congenitális szívbetegségek (CHD) leggyakoribb formája. Rendkívül ritkán találkozhatunk sebészileg nem korrigált formájával élő felnőtten, mivel a műtét a cyanosis megelőzése érdekében gyermekkorban ajánlott. A cyanosissal járó CHD-k növelik a thromboemboliás események kockázatát. E megfigyelés magyarázataként a krónikus hypoxia okozta endotheldiszfunkció, illetve a reológiai zavarok és a thrombocytaműködési eltérések okozta kedvezőtlen állapot szolgálhat. A thalamus a középagy érintettsége nélküli, vertikális tekintésbénulással járó paramedialis infarktusa ritka diagnózis. Közleményünkben egy nem kezelt TOF-es beteg ritka esetét mutatjuk be, aki bal oldali (unilateralis) thalamusinfarktust szenvedett, amelyet a lefelé tekintés bénultsága és kettős látás kísért.

Esetismertetés – A 44 éves nőbeteg hirtelen kialakult kettős látást és szédülést panaszolt. A neurológiai fizikális vizsgálat a lefelé tekintés bénultságát és a vertebrobasilaris terület keringési zavarával összefüggésbe hozható egyéb tüneteket tárt fel. Az MRI 8 mm átmérőjű területre terjedő akut infarktust igazolt a bal oldalon a thalamus medialis régiójában, a középagy érintettsége nélkül.

Megbeszélés – A TOF nem korrigált formája felnőttkorban igen ritka, így az ilyen betegeknek kialakult stroke-ról is ritkán olvashatunk. Célunk a TOF-betegeket érintő stroke szakirodalmának tömör áttekintése volt.

Correspondent: Dr. Péter KLIVÉNYI, Department of Neurology, University of Szeged; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Phone: (06-62) 545-348, fax: (06-62) 545-597, e-mail: peter.klivenyi@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2015. november 22. Elfogadva: 2016. február 23.

Conclusion – We present a rare case of unilateral thalamic infarction causing downward gaze palsy in an adult patient with uncorrected TOF. Cyanotic CHD is regarded as one of the risk factors of stroke. Besides other pathologic conditions, ischaemic stroke at an early age should raise the suspicion of a cardioembolic origin and, in rare cases, might result from cyanotic CHD.

Keywords: thalamic infarction, tetralogy of Fallot, vertical gaze palsy

Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common type of cyanotic congenital heart disease (CHD)¹. It is characterized by pulmonary stenosis, consequent right ventricle hypertrophy, a ventricular septal defect and an overriding aorta. Adults with unrepaired TOF are considered extremely rare. There are no data regarding the prevalence of patients without surgical intervention. The rate of survival in patients without surgical repair is 66% at 1 year, 11% at 20 years and 3% at 40 years of age². Surgical intervention in early childhood is therefore recommended.

Cyanotic CHD poses an increased risk of thromboembolic events, including stroke, due to the altered rheological state, an endothelial dysfunction and the platelet activation present in these conditions³. Compensatory erythrocytosis and an increased haematocrit level in cyanotic CHD due to the chronic hypoxic state cause hyperviscosity, which is inversely related with the cerebral blood flow and causes an endothelial dysfunction⁴. Moreover, the chronic hypoxia in cyanotic CHD also induces an endothelial dysfunction directly. *Kajimoto* et al. found a reduced thrombomodulin level in cyanotic CHD patients³. Thrombomodulin activates protein C, which is an anti-thrombotic clotting factor. The reduced activation of protein C was also detected in the study, together with an increased expression of P-selectin on the surface of the platelets. P-selectin plays an important role in thrombocyte activation and aggregation. All these findings point to a pro-thrombotic condition in cyanotic CHD. *Ammash* et al. reported a significant correlation between the microcytosis caused by an iron deficiency and the cerebrovascular events in patients with cyanotic CHD⁵. *Perloff* and coworkers hypothesized that an iron deficiency increases the number of microspherocytes and also increases the resistance of the erythrocytes to deformation within the capillaries, leading to hyperviscosity⁴.

Vertical gaze palsy is usually present in stroke patients who have suffered a vascular lesion involv-

Következtetés – A TOF nem korigált formájával élő felnőttél kialakult egyoldali thalamusinfarktus ritka esetét mutatjuk be, amely lefelé irányuló tekintésbénulást okozott. A cianosissal járó CHD-t a stroke egyik rizikófaktorának tekintjük. A fiatal felnőttkorban jelentkező stroke – más kóros állapotok mellett – a cardioemboliás eredet gyanúját kelti, és ritkán cianosissal járó CHD is állhat a háttérben.

Kulcsszavak: thalamusinfarktus, Fallot-tetralógia, vertikális tekintésbénulás

ABBREVIATIONS

BP:	blood pressure
CHD:	congenital heart disease
CT:	computed tomography
CVA:	cerebrovascular accident
DWI:	diffusion weighted imaging
ECG:	electrocardiography
Hb:	haemoglobin
Hct:	haematocrit
HR:	heart rate
LDL:	low-density lipoprotein
MRI:	magnetic resonance imaging
SpO ₂ :	blood oxygen saturation
TIA:	transient ischaemic attack
TOF:	tetralogy of Fallot
TTE:	transthoracic echocardiography

ing the mesencephalon. However, a few cases of vertical gaze palsy have been observed in patients with unilateral or bilateral paramedian thalamic infarctions without midbrain involvement^{6–10}. Midbrain structures that are believed to be involved in the control of vertical gaze are the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus, the interstitial nucleus of Cajal, the periaqueductal grey matter, the nucleus of Darkschewitsch and the posterior commissure^{7,9}. It remains unclear whether the medial part of the thalamus is part of the centres concerned with the vertical gaze, or whether damage to the frontobulbar fibres that traverse the medial thalamus en route to the mesencephalic gaze centres result in vertical gaze palsy.

The medial thalamic region and mesencephalon can be supplied by the same artery, arising from the top of the basilar artery, or they can be supplied by separate arteries (the paramedian peduncular and paramedian thalamic arteries) branching from the top of the basilar artery⁷. In the first case, thalamic and midbrain infarctions occur concomitantly, whereas in the second case, thalamic infarction can be present without midbrain involvement.

We report here a rare case of an adult with uncorrected TOF, who suffered a left-sided unilateral thalamic infarction causing downward gaze palsy and consequent diplopia.

Case presentation

A 44-year-old Caucasian woman presented to the emergency department of our health centre with complaints of sudden onset double vision and vertigo. Her symptoms had started in the morning on the day of her admission, approximately 5 hours before she arrived at the hospital. There was no one-sided weakness, numbness, disturbance of speech or difficulty in swallowing. She had no chest or abdominal complaints. Her urine and bowel movements were normal. She had not had fever in the past few weeks. She did not smoke or drink alcohol. She was born with TOF, which was not operated on because of the severe deformity of the spine and chest (**Figure 1**). Mild cyanosis affecting the lips and fingers of the patient had been documented since 2005. She had a history of hypertension. Her regular medication included acetylsalicylic acid (100 mg/day) and a combination of perindopril and amlodipine (5 mg/5 mg/day). In 2006, echocardiography detected a spontaneous echo contrast in the left ventricle. Administration of an oral anticoagulant was advised to the patient, but she declined treatment. She was allergic to doxycycline. There were no known relevant diseases in the family. The patient lived with her husband and son, who was 17 years of age. She was a disability pensioner.

Neurologic examination revealed the following: downward gaze palsy affecting both eyes, diplopia, right-sided central facial palsy with right-sided latent hemiparesis and the Babinski reflex on both sides. Dysmetria of the right upper extremity on the finger to nose test, gait ataxia and a positive Romberg sign were present. On physical examination, a severe chest deformity and gibbus were apparent. There was no cyanosis. A systolic murmur was heard over all the heart valves, most prominently over the pulmonary valve. On admission, the BP was 181/124 mmHg, the HR was 65/min, SpO₂ was 93%.

The ECG revealed a sinus rhythm, a right axis deviation and P pulmonale. An incomplete right bundle branch block was found. An ST depression was present in V2 and V3 and negative T waves in V1-V4. The laboratory results showed a mildly elevated bilirubin level (25.7 µmol/l, range <21 µmol/l), and erythrocytosis (Hb: 178 g/l, range: 118–148 g/l; Hct: 53%, range 36–44%). The LDL

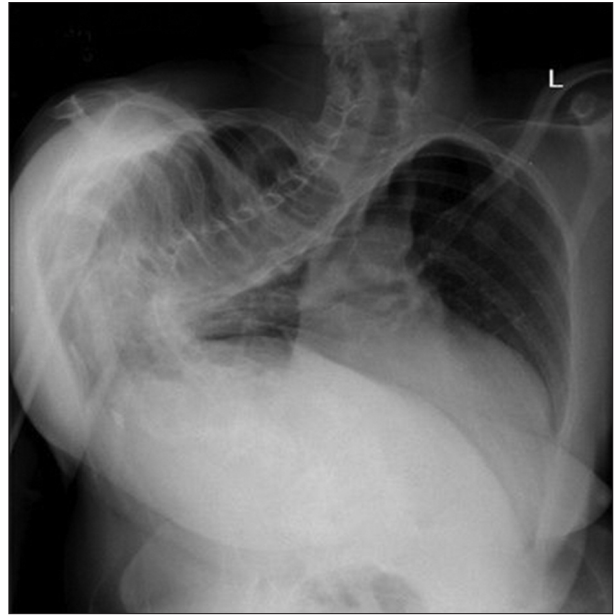


Figure 1. Chest X-ray of the patient showing severe deformity of the chest and spine

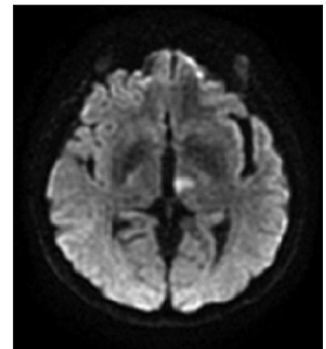


Figure 2. MRI-DWI scan showing acute, paramedian infarction in the left thalamus

cholesterol level was mildly elevated (3.24 mmol/l, range < 3.00 mmol/l). The cardiac necroenzymes were normal. CT angiography of the brain did not reveal any abnormalities.

The patient was admitted to the stroke unit of our clinical centre from the emergency department. Her symptoms led us to presume a vascular lesion within the brainstem, and an MRI scan of the brain was therefore performed, which showed an acute ischaemic lesion, 8 mm in diameter in the left thalamus (**Figures 2 and 3**), without any brainstem involvement. A few, bilateral, periventricular and subcortical chronic ischaemic lesions were also detected, which might explain the presence of the Babinski reflex on both sides (lacunar infarcts involving the corticospinal tracts). Ultrasonography of the vessels of the neck showed a mild arteriosclerosis of the carotid arteries, but no signs of significant stenosis. Transthoracic echocardiography

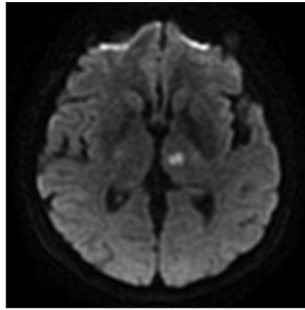


Figure 3. MRI-DWI scan showing acute, paramedian infarction in the left thalamus

(TTE) indicated an ejection fraction of 74%. It showed a ventricular septal defect, an overriding aorta, hypertrophy of the ventricular septum, and significant turbulence and a pressure of 140 mmHg in the right ventricle.

During the hospital stay, her systolic blood pressure ranged between 130 and 165 mmHg and her diastolic blood pressure between 73 and 115 mmHg. We did not aim to reduce her blood pressure further, since a right to left shunt would have caused hypoxaemia, desaturation and cyanosis. Her heart rate was between 59 and 89/min. The saturation ranged from 74% to 90%. She did not present signs of dyspnoea, cyanosis or fever. As she still refused to take oral anticoagulants, we changed her antiplatelet therapy to clopidogrel (75 mg/day) and started statin (rosuvastatin 10 mg/day) and metoprolol treatment (25 mg/day). By discharge from the stroke unit, her symptoms had mildly resolved, and she started rehabilitation with a specialist in visual rehabilitation.

We hypothesized that the infarction found in the left paramedian region of the thalamus was due to the chronic hypoxic and prothrombotic state induced by the cyanotic CHD and was probably of cardioembolic origin, in view of the severely altered blood flow findings observed with TTE.

Discussion

Children and adults with cyanotic CHD are at an increased risk of thromboembolic events³. The most common form of cyanotic CHD is TOF. Hoffmann et al. conducted a multicentre, retrospective study to analyse the prevalence of cerebrovascular accidents (CVAs) in adult patients with CHD¹¹. 23,153 patients were included, and 458 (2.0%) of them suffered CVAs. The greatest risk of CVAs was found among cyanotic patients. 2,196 patients with TOF were involved in the study. All of them had had a surgical correction during childhood. Among these TOF patients, 52 cases (2.4%) of CVAs were

detected. The drawback of this study was that the definition of CVA varied between the participating health centres. Bradley et al. found 12 cases (7%) of stroke among 182 patients with surgically repaired TOF¹². Chow et al. reported 4 cases of stroke among adult patients who underwent surgery for the correction of TOF during childhood⁸. One of the patients had acute onset diplopia and vertical downgaze palsy, resembling our patient's symptoms. Computed tomography and MRI similarly demonstrated an infarct in the medial portion of the left thalamus. The patient's symptoms resolved within 24 hours. The authors concluded that the patient had a transient ischaemic attack (TIA) affecting the midbrain region. The chronic thalamic infarct was considered to be a separate event. Gailloud et al. reported a case of cerebellar stroke in a 39-year-old patient who had undergone a Blalock-Taussig shunt at 2 years of age¹³.

Since adults with uncorrected forms of TOF are extremely uncommon, descriptions of stroke among these patients are rarities. Perloff et al. analysed 112 adults with cyanotic CHD⁴. Apart from one case of amaurosis fugax, no other cerebrovascular events or warning signs were detected in the study. Ammass et al. studied 162 adult patients with cyanotic CHD and found that 22 patients (13.6%) had undergone 29 cerebrovascular events⁵. Eight patients (5%) with TOF were included; 2 of them developed cerebrovascular events. The study did not clarify whether TOF patients had a TIA, reversible ischaemic neurological deficit or a complete stroke. Hirst et al. reported a single case of a 52-year-old male with uncorrected TOF who had suffered a cardioembolic TIA¹⁴. Bacaksiz et al. encountered a case of an untreated TOF that led to an intracardiac thrombus and a left middle cerebral artery territory ischaemic stroke¹⁵.

Conclusions

There are only a few literature cases of unilateral thalamic infarctions without midbrain involvement presenting as vertical gaze palsy. The precise anatomic explanation behind this finding has yet to be clarified, although it is widely believed that lesion of the traversing frontocortical fibres to the mesencephalic vertical gaze centres in the paramedian region of the thalamus is the cause of this phenomenon. We report a rare case of unilateral thalamic stroke in an adult patient without surgical correction of TOF. Cyanotic CHD poses an increased risk of thromboembolic events. Besides genetic, autoimmune and metabolic abnormalities, ischae-

mic stroke at an early age should raise the suspicion of a cardioembolic origin and in rare cases might result from cyanotic CHD.

CONSENT

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and the accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

REFERENCES

1. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult. Part III: Complex congenital heart disease. *Circulation* 2008;117:1340-50. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714428>
2. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *New England Journal of Medicine* 2000;342:334-42. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200002033420507>
3. Kajimoto H, Nakazawa M, Muraskai K, Mori Y, Tanoue K, Kasanuki H, et al. Increased thrombogenesis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circulation Journal* 2007;71:948-53. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.71.948>
4. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993;87:1954-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.87.6.1954>
5. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28:768-72. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00196-9](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(96)00196-9)
6. Khan M, Sidiropoulos C, Mitsias P. Unilateral thalamic infarction presenting as vertical gaze palsy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011;5:535. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-5-535>
7. Clark JM, Albers GW. Vertical gaze palsies from medial thalamic infarctions without midbrain involvement. *Stroke* 1995;26:1467-70. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.26.8.1467>
8. Chow CK, Amos D, Celermajer DS. Cerebrovascular events in young adults after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Cardiology in the Young* 2005;15:130-2. <http://dx.doi.org/10.1017/S1047951105000296>
9. Tseng W-S, Cheng C-A. Vertical gaze palsies from unilateral thalamic infarction. *Acta Neurologica Taiwanica* 2013;22:177-8.
10. Swanson R, Schmidley J. Amnesic syndrome and vertical gaze palsy: early detection of bilateral thalamic infarction by CT and NMR. *Stroke* 1985;16:823-7. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.16.5.823>
11. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, Dadashev A, Dimopoulos K, Engel R, et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1223-6. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.196147>
12. Bradley E, Parker J, Novak E, Ludbrook P, Billadello J, Cedars A. Cardiovascular disease in late survivors of tetralogy of Fallot. *Texas Heart Institute Journal* 2013;40:418-23.
13. Gailloud P, Hillis A, Perler B, Murphy KJ. Vertebrobasilar stroke as a late complication of Blalock-Taussig shunt. *Annals of Neurology* 2002;52:231-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10249>

COMPETING INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the MTA-SZTE Neuroscience Research Group of the Hungarian Academy of Sciences and National Brain Research Program (KTIA_13_NAP-A-II/18). We thank David Durham from England for linguistic corrections.

KETAMIN ALKALMAZÁSA SÚLYOS, TERÁPIAREZISZTENS DEPRESSZIÓS BETEG ESETÉBEN

MORVAI Szabolcs¹, NAGY Attila István², BÁLINT-SZÖLLŐSI Adrienn¹, MÓRÉ E Csaba³, BEREZC Roland³, FRECSKA Ede³

¹Kenézy Gyula Kórház Rendelőintézet, Felnőtt Pszichiátriai Osztály, Debrecen

²Kátai Gábor Kórház, Pszichiátriai Osztály, Karcag

³Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Pszichiátriai Klinika, Debrecen



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0421>

www.elitmed.hu

KETAMINE ADMINISTRATION IN CASE OF SEVERE, THERAPY RESISTANT DEPRESSED PATIENT, CASE REPORT

Morvai Sz, MD; Nagy At, MD; Bálint-Szöllősi A; Móra ECs MD; Berecz R, MD, PhD; Frecska E, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):421–425.

Célkitűzés – Esettanulmányunkban egy terápiareszisztens depresszióban szenvedő nőbeteg kezelését mutatjuk be. Magyarországon az eljárás jelenleg nincs alkalmazásban, vizsgálatunk célja, hogy a nemzetközi eredményeket hazai viszonylatokban reprodukáljuk.

Kérdésvetítés – A major depresszió gyakori, krónikus és súlyos pszichés zavar, melynek élettartam-prevalenciája 16,2%. Több nemzetközi randomizált, placebokontrollált vizsgálat eredményesnek találta a ketamininfúzió adását depressziós betegek esetében.

A vizsgálat módszere – A gyógyszer anesztetikum, a beadást kórházunk központi műtőjében az ébredőhelyiségben végeztük, aneszteziológus szakorvos felügyelete mellett. A korábban publikált adatoknak megfelelően 0,5 mg/ttkg került intravénásan beadásra 40 perc alatt, perfúzor segítségével. A gyógyszer beadását két alkalommal végeztük el, 15 napos időközzel.

A vizsgálat alanya – A beteg súlyos depresszió miatt került felvételre osztályunkra, állapota két hónapos kombinált antidepresszáns terápia mellett sem javult érdemben. A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezettefejlesztési Intézettől indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezését kérvényeztük, sürgősséggel.

Eredmények – A két kezelés során a kiindulási értékkel összevetve a 21 elemű Hamilton Depresszió Skála pontszámai 27-ről 8-ra, a Hamilton Szorongás Skála 25-ről 6-ra, a Beck Depresszió Kérdőív értékei 20-ról 9-re csökkentek. A gyógyszer beadása során nem észleltünk súlyos nemkívánatos eseményt, a ketamin beadásához kapcsolódó enyhe fokú disszociatív állapot rövid időn belül megszűnt.

Objective – In our case report we present the treatment of a female patient suffering from therapy resistant depression. This procedure is not in practice in Hungary at present, the aim of our work to reproduce the findings of international studies in domestic circumstances.

Matter – Major depression is a common, chronic and severe mental disorder, with 16.2% lifetime prevalence. Many international randomized, placebo controlled trials found administration of ketamine infusion effective in depressed patients.

Methods – Since ketamine is an anesthetic agent, its administration was performed in the post-operative monitoring room of our hospital operating-room, supervised by an anesthesiologist. According to formerly published data, a dose of 0.5 mg/kg of body weight was administered intravenously in 40 minutes by perfusor. The drug was administered in a same manner fifteen days later.

Subject – The patient was admitted to our inpatient ward with severe depression. During two months of combined antidepressant therapy her condition has not improved significantly. Approval for off label drug indication was granted with urgency by the National Institute of Quality and Organizational Development in Healthcare and Medicines.

Results – During the two treatments the Hamilton Depression Rating Scale 21 items rating scale score was reduced to 8 from the baseline 28, the Hamilton Anxiety Rating Scale score was reduced to 6 from 25, Beck Depression Inventory was reduced to 9 from 20. Upon administration of the drug no severe adverse event was detected, the mild dissociative state related to ketamine was ceased in a short period of time.

Levelező szerző (correspondent): Dr. MORVAI Szabolcs, Kenézy Gyula Kórház Rendelőintézet, Felnőtt Pszichiátriai Osztály; 4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26. Telefon: (06-20) 313-6446, fax: (06-52) 511-852, e-mail: morvaisz@mailbox.unideb.hu
<http://orcid.org/0000-0001-5125-0438>

Érkezett: 2016. június 22. Elfogadva: 2016. szeptember 25.

Következtetések – 0,5 mg/ttkg ketamin beadása mellett súlyos fokú, terápiarezisztens, depressziós beteg esetében gyors javulást tudunk elérni gyakorlatilag tartós mellékhatások nélkül. A jövő feladata, hogy a gyógyszer használatát megismételjük, valamint egy kettős vak, kontrollált vizsgálattal hazai viszonyok között is bizonyítsuk egyértelmű hatékonyságát.

Kulcsszavak: ketamin, depresszió, biológiai terápiák

A major depresszió gyakori, krónikus és súlyos pszichés zavar, melynek élettartam-prevalenciája 16,2%¹. A WHO adatlapja szerint a depresszió több mint 350 millió embert érint minden korcsoportban és a rokkantság vezető oka világszerte². Emellett fontos megjegyezni, hogy a rendelkezésre álló antidepresszív farmakoterápia alkalmazása mellett gyakran tapasztalhat a gyakorló pszichiáter részleges hatásosságot. A megfelelő dózisban és időtartamban alkalmazott farmakoterápia alkalmazásával a betegek akár 46%-ában elmarad a teljes mértékű terápiás válasz³. A STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) vizsgálat során, amikor több antidepresszívumot alkalmaznak egymást váltva, egy előre meghatározott elrendezésben, akkor is 67%-os kumulatív remissziós ráta volt elérhető⁴.

A ketamin magas affinitású NMDA (N-metil-D-aszpartát) -receptor-antagonista⁵. 2 mg/ttkg dózisban 1970 óta alkalmazzák rövid hatású anesztézia kivitelezésére elsősorban gyermekgyógyászatban, sürgősségi betegellátásban, valamint fájdalommal járó diagnosztikus beavatkozások esetében⁶. A ketamin hatásmechanizmusa egyedülálló az anesztetikumok viszonylatában, ideiglenesen „szétkapcsolja” a funkcionális összeköttetést a thalamoneocorticalis és limbicus rendszer között⁷.

A kilencvenes években preklinikai kutatások azt mutatták, hogy az NMDA-típusú glutamát-receptoroknak szerepük van mind a depresszió patofiziológiájában, mind az antidepresszívumok hatásmechanizmusában⁸. A depresszió állatkísérletes modelljeiben NMDA-receptor-antagonista vegyületek (például a dizocilpin) antidepresszív hatást fejtettek ki rágcslóokban⁹. 2000-ben publikálták Berman és munkatársai az első, kis esetszámot alkalmazó, kettős vak, placebokontrollált tanulmányukat, melynek során 0,5 mg/ttkg ketamin intravénás beadását követően 72 órán belül szignifikáns javulást értek el major depressziós betegek esetében¹⁰. Vizsgálatukat több nagyobb esetszámot feldolgozó tanulmány követte, 2011-ben ECT- (electroconvulsive therapy, elektrokonvulzív terápia) kezelésre nem rea-

Discussion – With administration of 0.5 mg/kg ketamine the authors managed to achieve rapid improvement in a therapy resistant depressed patient, without permanent side effects. Our future plan is to repeat the use of the drug within a double-blind, placebo controlled trial in order to prove its efficacy in hospital settings.

Keywords: ketamine, depression, biological treatments

gáló, terápiarezisztens, major depressziós betegek esetében írtak le szignifikáns javulást ($p < 0,001$, $d = 0,50$, 95% CI 0,21–0,80) 230 perccel az infúzió beadását követően¹¹. Murrough és munkatársai 73 beteget vizsgáltak kettős vak, aktív placebokontrollált vizsgálattal. A kontrollcsoport midazolamot kapott, melynek nincsen specifikus antidepresszív hatása, ugyanakkor jól ismert anesztetikus hatása nagyban hasonlít a ketaminéra. MADRS-sal (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, Montgomery–Åsberg Depresszió Pontozó Skála) vizsgálva 24 órával a hatóanyag beadása után a midazolammal kezelt csoportban a betegek 24%-a, a ketaminnal kezelt csoportban 64%-a ért el terápiás választ. A *number needed to treat* szám 2,8 volt¹².

Módszer, betegbemutató, anyagok, eszközök, a gyógyszer beadása

A beteg 61 éves nőbeteg, távolabbi szomatikus anamnézisében tonsillectomia, hypertonia, spondylosis cervicalis, ureterszűkület szerepel. Felvételét megelőzően két és fél éven keresztül a területileg illetékes pszichiátriai szakrendelés gondozta közepes depressziós epizód, majd rekurrens depresszió, jelenleg súlyos depressziós epizód, pszichotikus tünetek nélkül kórjelzéssel. Fekvőbeteg-osztályos kezelését megelőzően két évig napi 20 mg citalopramot szedett, melyet állapotrosszabbodás miatt felvétele előtt fél évvel 40 mg-ra emeltek. Felvételét három hónappal megelőzően a dózist 60 mg-ra emelte a gondozó pszichiáter, a depressziós tünetek további romlása miatt. Az antidepresszívumot felerősödött szorongás miatt 3×100 mg tiapridal és 0,25 mg alprazolammal egészítették ki. Fekvőbeteg-osztályos felvételére két hónappal a ketaminkezelést megelőzően került sor tétova, gátolt viselkedés, beszűkült figyelmi funkciók, alacsony iniciatíva, súlyosan deprimált hangulat, excesszív anxietás, kilátástalanságérzés, étvágytalanság, fogyás, meglassult pszichomotilitás és gondolkodás,

anhedonia miatt, önkéntes felvételi kérelem alapján. A vizsgálatot a debreceni Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Felnőtt Pszichiátriai Osztályának nyílt részlegén végeztük el, a beteg területi ellátási kötelezettség alapján került felvételre. A beteg kezelése megfelelt a vonatkozó intézményi előírásoknak, a szakma szabályainak, valamint a Pszichiátriai Szakmai Kollégium által meghatározott protokollnak¹³. A felvételi vizsgálat során a beteg spontán nem beszélt, exploráció során gyógyíthatatlan betegséggel kapcsolatos félelmek kerültek felszínre. Felvételét követően alprazolam és eszitalopram került beállításra. Az eszitalopram dózist rövid időn belül napi 20 mg-ra emeltük, ugyanakkor a beteg állapota három hét alatt érdemi javulást nem mutatott. Antidepresszív terápiáját napi 300 mg elnyújtott felszívódású bupropionnal egészítettük ki, majd napi 9 mg folsavval augmentáltuk. A beteg állapota érdemi javulást a felvételt követő két hónapban nem mutatott. Pajzsmirigy-funkciókban eltérést nem találtunk, kontrasztanyag agykoponya-CT jobb oldalon a capsula externa területében 7 mm-es lacunaris laesiót, valamint az a. carotis interna intracranialis szakaszán atherosclerosis írt le. A kezelést átmenetileg napi 300 mg kvetiapinnal egészítettük ki, melyet a kezelést megelőzően fokozatosan leépítettünk, tekintettel arra, hogy a neurolepticus kezelés kontraindikációját képezi a ketamin beadásának. 60 napos kezelést követően döntöttünk a ketamin kipróbálása mellett, elsősorban a megjelenő és később fokozódó étkezési negativizmus miatt. A hosszú távon alkalmazott szelektív szerotonin visszavétel-gátló és noradrenalin-dopamin visszavételgátló típusú hangulatjavítók kombinációjának eredménytelensége vezetett arra feltevésre, hogy betegünk esetében a látott klinikai kép mögött nem kizárólag a monoaminerg rendszerben fellépő eltérések állhatnak. Emiatt döntöttünk amellett, hogy más hatásmechanizmusú antidepresszív kezelést kezdünk alkalmazni. Az engedélyek birtokában a 70. napon kezdtük meg az aktív ketaminos kezelést, ekkor történt az első gyógyszerbeadás.

Magyarországon jelenleg ketamintartalmú gyógyszer (Calypsol 50 mg/ml oldatos injekció, gyártó: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.) pszichiátriai indikációban nincs forgalomban, emiatt a beadáshoz az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendelkezéséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet 2/A. §-ában foglaltaknak megfelelően a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézettől (GYEMSZI) indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezését kellett kérvényeznünk, sürgősséggel. A kérelmezés során a fenti rendelet 6.

mellékletét szükséges kitölteni. Az indikáción túli gyógyszerrendelés a javallatra vonatkozott. A beteg és hozzátartozóit az eljárásról részletesen felvilágosítottuk, a kérvényezés részét képező „Nyilatkozattételre jogosult személy beleegyező nyilatkozatát” a beteg közvetlen hozzátartozója írta alá. A beteg írásbeli beleegyezését adta, hogy név és egyéb azonosítást lehetővé tevő adatok nélkül, a kezelése során keletkezett adatokat tudományos publikációk céljára felhasználjuk.

Tejintettel az étkezési negativizmus fennállására, az indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezését sürgősséggel kértük. Ilyen esetekben a GYEMSZI-nek három héten belül állást kell foglalnia és írásban választ kell adnia. Az engedély birtokában aneszteziológiai konzíliumot kértünk, hogy kizárjuk a gyógyszer beadásának kontraindikációit. A gyógyszer anesztetikum, a beadást kórházunk központi műtőjében az ébredőhelyiségben végeztük, folyamatos pulzoximetria, vérnyomás és EKG-monitorozás, resuscitációs készenlét, valamint aneszteziológus szakorvos felügyelete mellett. A korábban publikált szakirodalmi adatoknak megfelelően 0,5 mg/ttkg került beadásra 40 perc alatt, perfúzor segítségével¹⁴.

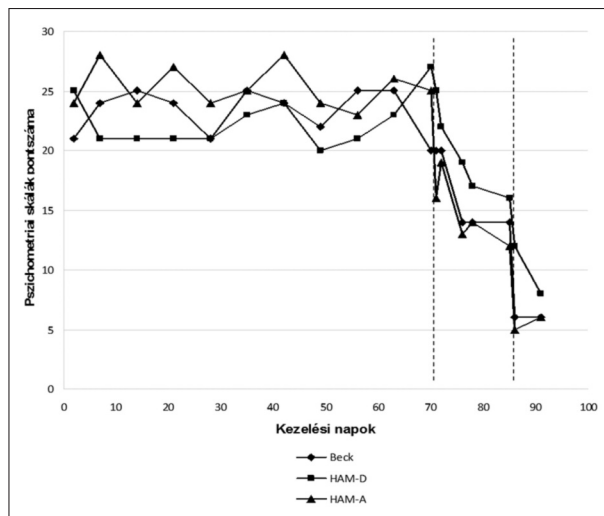
A ketamin adagolásának megkezdését követően egy perccel a beteg álmoságot jelzett, majd somnolens tudatállapotba került. A gyógyszer beadás során verbális felszólításra szemét nyitotta, tekintete réveteg volt. Egyszerűbb kérdésekre válaszolt, kérdésekre elmondta, hogy „rosszul és furcsán érzi magát”, szemét lecsukva alagútszerű látványt élt meg, a környezetében lévő beszélgetést hallotta, értette. A beadás során a beteg EKG-ja, pulzusa, oxigénszaturációja körlevegőn változatlan maradt. Vérnyomása a beadás kezdetén 130/80 Hgmm volt, ez a gyógyszer beadása során 145/90 Hgmm-re emelkedett. A kismértékű vérnyomás-emelkedés a ketamin gyakori mellékhatása, a beadást követően a beteg tenziója spontán rendeződött. A gyógyszer beadásának befejeztével fél órán belül fokozatosan éberré vált, részletesen be tudott számolni élményeiről. Számára szokatlan „lebegő” érzést élt meg, ha szemét kinyitotta, akkor a körülötte álló orvosokat, nővéreket, valamint saját végtagjait nagyobbak látta. Szédülést tapasztalt, úgy érezte „forog vele a világ”. A ketamin beadásának befejezése után fél órával pszichiátriai osztályunkra szállítottuk vissza, hat órán át a beteg nem evett, Ringer infúziót kapott, ágyában pihent. Az első beadást követően 15 nappal az ismételt kezelés elvégzése mellett döntöttünk, tekintettel arra, hogy a beteg HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale 21 items, 21 elemű Hamilton Depresszió Skála) pontszámcsökkentése megfelelt a reszponder állapot-

nak, ugyanakkor nem érte el a remisszió kritériumát. Érdeemes megjegyezni, hogy a beteg maga is kérte a második kezelés elvégzését, mielőtt tudattuk volna, hogy ezt tervezzük.

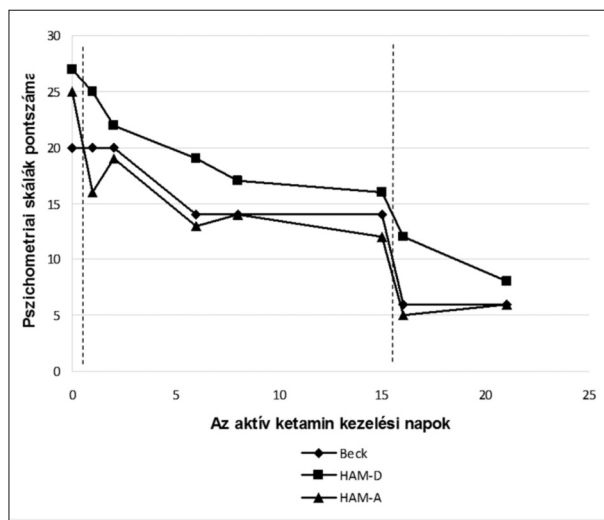
Eredmények

A vizsgálat során a pszichiátriai státusz monitorozása céljából rendszeres időközönként történt HAM-D-21 és HAM-A (Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Szorongás Skála) felvétele, Beck Depresszió Kérdőív (1. ábra) kitöltése. Az ábrákon vastag szaggatott vonallal ábrázoltuk a gyógyszer beadásának napjait. A 2. ábrán kinagyítottuk az aktív ketaminkezelés, azaz az első ketaminbeadás és az exmisszió közötti időszak során észlelt változásokat a pszichometriai becslőskálákon. A kezelés előtt egy héttel baseline CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Automatizált Neuropszichológiai Tesztesomag) vizsgálatot, valamint a második kezelést követően egy héttel ismételt CANTAB vizsgálatot végeztünk a kognitív funkciók javulásának megítélésére céljából¹⁵. Javulás elsősorban a Térbeli Felismerő Memória (SRM, Spatial Recognition Memory) részfeladatban jelentkezett, a helyes válaszok százalékaránya 70-ről 85-re növekedett. Késleltetett Minta Felismerés (DMS, Delayed Matching to Sample) feladatban a helyes válaszok százalékaránya 60-ról 73,3-ra nőtt. Ez a két érték elsősorban a vizuális memóriába ad betekintést. Javuló értékeket találtunk továbbá a Stockings of Cambridge részfeladatnál (SOC), mely „Tower of London” teszttel analóg vizsgálat. A minimális számú lépésből megoldott feladatok száma négyről nyolcra növekedett. Ez a vizsgálat végrehajtó funkciók állapotát tükrözi.

A depresszió becslőskálákat a kezelés előtti napon és a kezelés napján a gyógyszer beadását követően nyolc órával is felvettük, azzal a céllal, hogy képet nyerjünk a ketamin gyors hatáskezdetéről. A kezelést megelőző hetekben, a fix dózisu antidepresszívum adás mellett becslőskálákon érdemi javulás nem történt. A gyógyszer beadását követően két nappal a beteg HAM-D-21 skáláján a pontszám a beadás előtti 27-ről 22-re csökkent, a HAM-A skálán 25-ről 19-re. A Beck-skálán az első két napban nem ábrázolódott javulás, ugyanakkor a pontszám 20-ról 14-re csökkent a beadást követő hat napon. A második gyógyszerbeadást követően tovább csökkentek a becslőskálák pontszámai a kiindulási értékkel összevetve: a HAM-D-21 27-ről 8-ra, a HAM-A 25-ről 6-ra, a Beck-skála 20-ról 9-re csökkent az exmisszió idejében elvégzett vizsgálatok szerint.



1. ábra. A HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale 21 items, 21 elemű Hamilton Depresszió Skála), a HAM-A (Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Szorongás Skála), a Beck Depresszió Kérdőív változásai a kezelés során. Szaggatott vonallal jelöltük a ketamin beadását



2. ábra. A HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale 21 items, 21 elemű Hamilton Depresszió Skála), a HAM-A (Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Szorongás Skála), a Beck Depresszió Kérdőív változásai az aktív ketaminkezelés során. Szaggatott vonallal jelöltük a ketamin beadását

Diszkusszió

A gyógyszer beadását követően tapasztalt pontszámcsökkenés a becslőskálákon meggyőző mértékű volt, tekintetbe véve a tényt, hogy a beteg állapotát érdemben nem tudtuk javítani két hónapos kombinált antidepresszív terápia mellett. A grafikonokról leolvasható, hogy az állapotjavulás már a

beadás napján jelentkeznek. A vizsgálatban pontozóként részt vevő pszichológus meglátása szerint elsősorban a szorongás, a meglassultság mérséklődése, valamint a gátolt, réveteg viselkedés oldódása volt a leginkább szembevetendő változás. Jelen vizsgálatunk fontossága abban rejlik, hogy hazai viszonyok között tudtuk reprodukálni a ketamin gyors antidepresszív hatását. Érdemes megjegyezni, hogy az eljárást egy olyan terápiarezisztens depressziós beteg esetében alkalmaztuk eredményesen, ahol a következő logikus kezelési megoldás az ECT lett volna. A gyógyszer beadása során nem észleltünk nemkívánatos eseményt, a ketamin beadásához kapcsolódó enyhe fokú disszociatív állapot rövid időn belül megszűnt.

A ketamin beadása összevetve az ECT-vel kisebb fiziológiai tehernek teszi ki a beteget, mert nem valósul meg a szó szoros értelmében vett nárcízis, és ritkábban kell alkalmazni a kezelést, ez által idősebb betegekben is könnyebben hozza meg a kezelő pszichiáter a döntést a ketaminkezelés javára. Megállapítható, hogy a 0,5 mg/ttkg ketamin beadása mellett súlyos fokú, terápiarezisztens, depressziós beteg esetében gyors javulást tudunk elér-

ni, biztonságos eljárással, gyakorlatilag tartós melléhatások nélkül. Nemzetközi publikációk több alkalommal, nagyobb esetszámmal vizsgálták a ketamin hatását depresszióban, emiatt jelen munkánk limitáló tényezőjeként értelmezhető, hogy egy beteg esetét dolgoztuk föl. A jövő feladata, hogy a gyógyszer használatát megismételjük, valamint egy kettős vak, kontrollált vizsgálatot hazai viszonyok között is bizonyítsuk egyértelmű hatékonyságát. Ezáltal lehetőséget teremthetünk, hogy az eljárást az egészségügyi döntéshozók érdemesnek lássák arra, hogy szerves része legyen a magyar pszichiátriai ellátás eszköztárának.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak dr. Szentkereszt Zoltán főorvos úrnak, valamint a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztálya orvosainak, akik segítő közreműködése nélkül ez a tanulmány nem valósulhatott volna meg.

Ezen tanulmány a Nemzeti Agkutatósi Projekt (KTIA_NAP_13-1-2013-0001) támogatásával valósult meg.

IRODALOM

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
2. World Health Organization. Fact sheet N°369 October 2012.
3. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200. [http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70283-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70283-5)
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
5. Harrison NL, Simmonds MA. Quantitative studies on some antagonists of N-methyl D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. *Br J Pharmacol* 1985;84:381-91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb12922.x>
6. Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med* 2004;44:460-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.06.006>
7. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med* 2011;57:449-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.11.030>
8. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:23-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979537>
9. Papp M, Moryl E. Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol* 1994;263:1-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)90516-9](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(94)90516-9)
10. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
11. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Baumann J, Mallinger AG, et al. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1155-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.03.019>
12. Murrugh JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1134-42. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>
13. Pszichiátriai Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Unipoláris depressziók, 2008.
14. Price RB, Iosifescu DV, Murrugh JW, Chang LC, AL Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2014;31:335-43. <http://dx.doi.org/10.1002/da.22253>
15. Bartók E, Berecz R, Glaub T, Degrell I. Számítógépes neurokognitív vizsgálati programcsomag (CANTAB) magyarországi validálása. *Psychiatr Hung* 2001;16:121-30.



NMDA-RECEPTOR ASSOCIATED ENCEPHALITIS IN A WOMAN WITH MATURE CYSTIC OVARIAN TERATOMA

Melinda VANYA¹, Judit FÜVESI², Zoltán A. KOVÁCS³, Nikos GORGORAPTIS⁴, Afram SALEK-HADDADI⁴, László KOVÁCS⁵, György BÁRTFAI¹

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of General Medicine, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged, Hungary

²Department of Neurology, Faculty of General Medicine, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged, Hungary

³Department of Psychiatry, Faculty of General Medicine, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged, Hungary

⁴Centre for Neurosciences, Department of Neurology, The Royal London Hospital, London, United Kingdom

⁵Department of Rheumatology, Faculty of General Medicine, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged, Hungary



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0427> | www.elitmed.hu

N-METIL-D-ASZPARTÁT-RECEPTOR (NMDA-R) -ELLENES ANTITEST KÖZVETÍTETTE ENCEPHALITIS ÉRETT OVARIÁLIS TERATOMÁVAL

Vanya M, MD; Füvesi J, MD, PhD; Kovács ZA, MD, PhD; Gorgoraptis N, MD, PhD; Salek-Haddadi A, MD, PhD; Kovács L, MD, PhD; Bártfai Gy, MD, PhD, DSc
Ideggyogy Sz 2016;69(11–12):427–432.

Introduction – N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) antibody-associated encephalitis has been reported in the international neurological literature to be associated with mature or immature ovarian teratomas (OTs). However, few cases of encephalitis were diagnosed in Hungary. In 2011 Hollody et al. described the first case of anti-NMDA receptor associated encephalitis in Hungary.

Objective – Our aim was to present a case of NMDA-R antibody-mediated encephalitis in a woman with OT thereby providing information facilitating diagnosis of OT in women, who present with symptoms of encephalitis.

Case – We report the case of a 25 year-old woman, who developed NMDA-R -antibody associated autoimmune encephalitis and who displayed confusion, disorientation, a behavioural disturbance with agitation and features of paranoia and at least one reported generalized tonic clonic seizure and orofacial dyskinesia. Magnetic resonance imaging revealed a functional ovarian cyst measuring 3.3 cm, which was removed surgically and demonstrated histologically to be a mature cystic OT. The serum was positive for antibodies to NMDA receptors. Following intravenous immunoglobulin treatment, oophorectomy and a 5-day course of plasma exchange, followed by corticosteroid and azathioprine immunosuppressive therapy, the patient displayed a significant clinical improvement.

Bevezetés – Az N-metil-D-aszpartát-receptor (NMDA-R) -ellenes antitest közvetítette encephalitis és az érett, illetve éretlen ovarialis teratoma (OT) kapcsolata ismert a nemzetközi neurológiai szakirodalomban, azonban Magyarországon kevés ilyen esetet diagnosztizáltak. Hollody és munkatársai 2011-ben voltak az elsők, akik leírták az anti-NMDA-receptor-asszociált encephalitis esetét Magyarországon.

Célkitűzések – Célunk volt bemutatni egy NMDA-R-ellenes antitest-közvetített encephalitisben szenvedő nőbeteg esetét, akinél neurológiai tüneteinek háttérében ovarialis teratoma igazolódott. Ezáltal szeretnénk felhívni a kollégák figyelmét és elősegíteni a hasonló tüneteket produkáló nőbetegeknél a mihamarabbi diagnózist.

Eset – A 25 éves nőbeteg NMDA-R-ellenes antitest-közvetített autoimmun encephalitis tüneteivel kezeltük. A betegnél dezorientáció, agitáció, viselkedési zavar, paranoia és orofaciális dyskinesia, valamint generalizált tonusos-clonusos roham jelentkezett. Az MR-vizsgálat kimutatta a 3,3 cm-es funkcionális petefészekcisztát a klinikai tünetek háttérében, melyet műtétilag eltávolítottunk. A szövettani vizsgálat igazolta az érett OT diagnózisát. A kért szérumanalízis-vizsgálatok közül az NMDA-receptor-ellenes antitest bizonyult pozitívnak. Az intravénás immunoglobulin-kezelés, a petefészek-eltávolítás és az ötnapos plazmaferézis, majd a kortikoszteroid-, azatioprintartalmú immunosuppresszív terápia a beteg jelentős klinikai javulását eredményezte.

Correspondent: Melinda VANYA MD, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of General Medicine, University of Szeged; 6725 Szeged, Hungary, Semmelweis u. 1. Phone: 00-36-62-54-55-23
E-mail: vmelinda74@gmail.com

Érkezett: 2013. szeptember 12. Elfogadva: 2014. február 11.

Conclusion – Cystic teratomas are common benign ovarian lesions in women of reproductive age. Although the association of OTs and NMDA-R antibody-associated encephalitis has been described in the international neurological literature, this relationship needs to be considered from an interdisciplinary aspect by the health care providers.

Keywords: ovarian teratoma, NMDA-receptor antibody-associated encephalitis

N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) antibody-associated encephalitis has been reported in the international neurological literature to be associated with mature or immature ovarian teratomas (OTs). However, few cases of encephalitis were diagnosed in Hungary. In 2011 Hollody et al. described the first case of anti-NMDA receptor associated encephalitis in Hungary¹. The traditional concept of the paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) was first described more than 30 years ago by Corsellis et al.². In this case the antigen is intracellular, the detected onconeural antibodies are just biomarkers and not mediators, and prognosis is poor. As opposed to these, there is the newly described group of truly antibody-mediated paraneoplastic or autoimmune encephalitis with favourable prognosis, including the anti-NMDA-R encephalitis and others presenting as typical limbic encephalitis (LGII, CASPR2, AMPAR, GABA_BR).

In the review by Gultekin et al.³ 137 patients with PLE associated ovarian teratoma (OT) and germ-cell tumours of the testis have been reported. Although this first reports described a high incidence of ovarian teratoma associated with the disease (app. 60%), it is now becoming clear that the majority of patients do not have any tumours and their disease is of autoimmune nature.

Some papers have described that the majority of patients suffering from PLE had limbic structures and brainstem involvement^{2, 3}. But in the case of anti-NMDA-R encephalitis the symptoms are different from those of limbic encephalitis that typically starts with an amnesic syndrome, whereas anti-NMDA-R encephalitis has a more widespread and frontal symptomatology. The differential diagnosis of PLE or autoimmune encephalitis is often difficult: similar symptoms (seizures, an acute confusional state, psychiatric abnormalities, a cognitive dysfunction, brainstem abnormalities and other clinical features²) can be caused by infections (especially type 2 herpes simplex encephalitis), brain metastasis, toxic or metabolic encephalopathies and

Megbeszélés – A cisztás teratoma gyakori jóindulatú petefészek-eltávolítás a fertilis korú nőkben. Bár az OT és az NMDA-R-ellenes antitestek által közvetített encephalitis ismert a nemzetközi neurológiai szakirodalomban, az antitest-reakció által kiváltott neuropszichiátriai tünetek interdiszciplináris megközelítést igényelnek az egészségügyi személyzet részéről.

Kulcsszavak: ovarialis teratoma, NMDA-receptor antitest-közvetített encephalitis

ABBREVIATIONS

CNS: central nervous system
CRP: C-reactive protein
CSF: cerebral spinal fluid
EEG: electroencephalography
MRI: magnetic resonance imaging
NMDA: N-methyl-D-aspartate
OT: ovarian teratoma
PLE: paraneoplastic limbic encephalitis

cancer-related complications or side-effects of cancer therapy⁴. The presence of antibodies in the serum and cerebrospinal fluid (CSF), facilitates the diagnosis of PLE or autoimmune encephalitis and the associated tumours^{4, 5}.

Neurologists, obstetricians and gynaecologists are the primary care providers for women during the reproductive life cycle, and as such can play a role in the identification of OT-associated PLE in females. We report here the differential diagnostic and treatment efforts of our multidisciplinary team to clarify the origin of NMDA-R antibody associated encephalitis in a young woman.

Objective

Our aims are to present a case of NMDA-R antibody-associated encephalitis in a woman of reproductive age with OT and to provide information relating to the connection between OT and encephalitis.

Case report

A 25-year-old nulliparous woman with a 3 week history of encephalopathy, including confusion, disorientation, a behavioural disturbance with agitation and features of paranoia and at least one report-

Table 1. Diagnostic algorithm of patients with NMDA-receptor antibody mediated encephalitis

Diagnostic procedure	Results
Lumbar puncture and analysis of cerebrospinal fluid (CSF)	A glucose level was 3.7 mmol/L. The protein level was 0.18 g/L. No pathogenic organism was detailed
Blood test (general hematology and general biochemistry)	A white cell count was 10.2×10^9 /L. The C-reactive protein level was CRP<0.2 mg/L
Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI)	Bilateral hyperintense hippocampal lesions were detected.
Electroencephalography (EEG) assessment	Normal record, age 25 years. Posterior 10-12 sec alpha rhythm. Good blocking response to eye opening and reactivation of alpha rhythm with eye closure.
Staging computer tomography (CT) of chest and abdomen	There were no evidence of metastatic lesion
Vaginal ultrasound examination	There were no evidence of metastatic lesion
NMDA-R and voltage gated potassium channel antibodies examination from CSF and serum samples	NMDA-R antibodies were found positive in two samples
Pelvis MRI	A 3.3 cm functional follicle was seen within the left ovary. Adjacent to it, there was a 5 mm high T1 signal intensity, high T2 signal intensity lesion. This demonstrated a signal intensity loss with peripheral enhancement on the T1 fat-saturated sequences with gadolinium, suggestive of a small dermoid cyst. No other ovarian disease was observed. There were no lymph nodes within the pelvis or para-aortic region and no pelvic free fluid.
Histological examination of the teratoma (citology and immunology)	Macroscopy: A previously opened cystic ovary measuring 660×30×20 mm. Sectioning revealed sebaceous type material and fatty tissue along with cystic ovarian tissue. Microscopy: The cyst wall contains various type of tissue including skin, fat, cartilage and sweat glands. Immature elements are not identified. There was no somatic dysplasia or malignancy. Normal ovarian stromal was present at the periphery.

ed generalized tonic-clonic seizure, was treated and cured with diagnosis of vulvovaginal candidiasis in the Outpatient Unit of Department of Obstetrics and Gynaecology in Szeged. The patient lives in Hungary permanently and was visiting London for a 3 week course when she became unwell. In consequence of the neurological symptoms she was admitted to Whipps Cross University Hospital in London, followed by treatment at the Departments of Rheumatology, Neurology and Psychiatry, in Szeged.

PAST MEDICAL HISTORY

The patient had a past medical history of hypothyroidism on treatment with Thyroxine. She was a smoker and drank alcohol occasionally.

MEDICAL EXAMINATIONS

The patient was admitted initially on 18/11/2012 to Whipps Cross University Hospital with a 3 week history of encephalopathy, including confusion, disorientation, behavioural disturbance with agita-

tion and features of paranoia and at least one reported generalised tonic chronic seizure on 19/11/2012. *Neurological examination* at presentation revealed confusion and disorientation. The general medical examination was unremarkable.

DIAGNOSTIC ALGORITHM AND TREATMENT

The lumbar puncture on 18/11/2012 revealed an increased number of white blood cells (49; 100% lymphocytes) in the CSF, a glucose level (3.7 mmol/L) and a protein level of (0.18 g/L), with no pathogenic organism. The blood test showed a white cell count of 10.2×10^9 /L and the urea and electrolyte levels, liver function tests and full blood count were otherwise normal, including a C-reactive protein (CRP<0.2 mg/L) (**Table 1**). She was treated empirically with acyclovir to cater for the possibility of atypical viral encephalitis. Phenytoin and lamotrigine were also given to prevent the generalised tonic-clonic seizures.

The brain MRI scan indicated bilateral hyperintense hippocampal lesions (**Table 1**). The radiologist suggested a tentative diagnosis of autoim-

mune encephalitis, probably mediated by NMDA-R antibodies. NMDA-R and voltage gated potassium channel antibodies were measured. Prednisolone (60 mg) was started on 22/11/2012.

The cognitive status of the patient gradually deteriorated further, her level of consciousness fluctuated [Glasgow Coma Scale (GCS): 8 to 14] and she was markedly agitated, requiring risperidone and haloperidol.

She developed *acute kidney injury* (creatinine: 169 $\mu\text{mol/L}$), which improved in response to adequate intravenous hydration and eventually normalised (creatinine: 74 $\mu\text{mol/L}$). The lumbar puncture was repeated on 23/11/2012, the CSF was found to be acellular (glucose: 4.1 mmol/L, protein 0.23 g/L) and no organism was detailed. The neurological review raised the possibility of a complex partial status epilepticus, and the dosage of lamotrigine was increased to 50 mg.

The patient was transferred to the Royal London Hospital for further treatment on 29/11/2012. On examination, eyes were open spontaneously, tracking and blinking to menace. Pupils were equal and reactive to the light, corneal and vestibulo-ocular reflexes were intact. There was incomprehensible vocalisation. The patient did not follow the simple 1-step commands. Reflexes were symmetrical and plantars were bilaterally flexor. Examinations of the chest and abdomen were unremarkable and the result of electroencephalography (EEG) was normal. Further blood test results demonstrated that the included Thyroid Stimulating Hormone (TSH) was moderately elevated at 5.8 (fT4: 18.7) because of the hypothyroidism. The ammonia (9 mmol/L) and complement levels were in the normal ranges. A normal pattern was seen on serum protein electrophoresis. A 5-day course of intravenous immunoglobulin was administered because of the suspected autoantibody-mediated encephalitis.

Staging computer tomography of the chest and abdomen did not provide any evidence of metastatic lesions (**Table 1**). NMDA-R antibodies were found positive in several serum and CSF samples and the diagnosis of NMDA-R antibody-mediated autoimmune PLE was confirmed on 29/11/2012. The pelvis MRI on 04/12/2012 suggested *an OT in the left ovary*. The patient underwent left *oophorectomy* on 08/12/2012 and the left ovary containing a cystic tumour was removed. Histological examinations revealed a mature cystic OT (**Table 1**). In the meantime, the patient suffered several generalized tonic clonic seizures, and also several episodes of dysautonomia, with cardiovascular lability. Admission to a high dependency unit became necessary. During this time she contracted aspiration pneumo-

nia, which was treated and resolved on treatment. She also manifested the typical orofacial dyskinesia characteristic of this disorder. She completed a 5-day course of plasma exchange. Following removal of the OT and plasma exchange, she displayed a significant clinical improvement. She remained stable from a cardiovascular aspect. She is now seizure-free, her level of consciousness is stable, her cognition is improving and the orofacial dyskinesia has subsided, but she still requires cognitive rehabilitation and neurology follow-up in the Department of Psychiatry. Her corticosteroid treatment gradually has been tapered off as indicated by the immunology follow-up at the Department of Rheumatology, whereas the azathioprine treatment is still continuing in order to prevent a relapse of the neurological symptoms. The azathioprine therapy is planned to last for one year.

Discussion

OTs are among the most common benign ovarian tumours in young women. Both mature and immature OTs have been associated with anti-NMDA-receptor encephalitis. These antibodies of NR1 and NR2 subunits circulate in the serum or CSF where they may bind to the NMDA receptors located in the cell membrane of the neuron. It is speculated that either this ectopic expression of the NR1/NR2 subunits causes a failure of immune tolerance, or a viral like illness causes the abnormal immune response⁵⁻⁷. The interaction of the NMDA receptor and antibody is thought to involve antagonistic GABA release, which has been suggested as the reason for many of the symptoms such as the psychotic behaviour, autonomic dysfunction and dystonia/orofacial movements⁸. *Iizuka et al.* concluded that, the clinical features generally follow a progression categorized into four phases⁸. In the prodromal phase (a) numerous cold or viral-like symptoms are observed. The unresponsive phase (b) usually involves a mute, akinetic catatonic-like state. The hyperkinetic phase (c) includes orofacial-limb dyskinesias ranging from jaw movements and lip chewing to athetoid dystonic movements and choreiform motion of the arms. The final phase (d) is a gradual improvement over a period of months with full recovery within three or more years⁹. Other common symptoms include loss of the short-term memory, an acute confusional state, psychiatric abnormalities, a hypothalamic and cognitive dysfunction, cerebellar symptoms, brainstem abnormalities etc.³.

The differential diagnostic examinations include

analysis of anti-NMDA and voltage-gated potassium channel antibodies in the serum and CSF, an EEG assessment, CSF analysis for pleocytosis, elevated protein level and oligoclonal bands, MRI with abnormal signalling in the medial temporal lobe, gynaecological bimanual examination and vaginal ultrasound examination¹⁰. Among the cases diagnosed by *Dalmau et al.* with anti-NMDA-R mediated encephalitis, 77% gave EEG findings of generalized slowing with non-epileptic discharges, 91% yielded evidence of pleocytosis in the CSF, in 55% the MRI findings were abnormal. Fifty-nine percent had newly discovered OT⁴. Imaging modalities assist in determining the diagnosis prior to potential surgical treatment^{5, 11}. The treatment outcomes have tended to vary. In some women, surgical removal of the OT was associated with a more rapid recovery than in those who did not participate in surgical treatment. Surprisingly, a rapid improvement was experienced in both operated and non-operated patients⁸. There are no data specifying as to whether ovarian cystectomy or oophorectomy is preferred. Total removal of the OT is recommended.

Various types of immunotherapy have been used including intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and corticosteroids^{5, 8, 11}. In patients who have not responded to these treatment options, cyclophosphamide and rituximab have been administered because of their effectiveness in other immune-mediated CNS disorders⁴. The selection of immunosuppressive treatment modalities can depend on the parity and what kinds of drugs are available from primary care.

In our case azathioprine proved to be a good choice in general. The prognosis is favourable with many reports of a clinical improvement occurring after 6-9 months without surgical tumour removal to a significant clinical improvement within days after the procedure^{5, 8}. As relapses may occur, especially when an underlying tumour cannot be identi-

fied or is not removed, immunosuppressive therapy for at least one year is generally recommended. Our case followed a very similar clinical picture as presented in the current literature. Diagnostic testing included anti-NMDA R antibody testing. The lumbar puncture demonstrated the presence of pleocytosis in the CSF. The EEG findings were in the normal range. MRI imaging revealed bilateral hyperintense hippocampal lesions. A left OT was diagnosed. The patient is now seizure-free and her orofacial dyskinesia has subsided, but steroid treatment and cognitive rehabilitation in the Department of Psychiatry are ongoing. In contrast with the report by *Dabner et al.*¹² the MRI scan did not indicate metastasis or lymphoid infiltrates in our case. It should be emphasized that the most typical presentation at onset is short prodromal symptoms followed by an acute psychotic state and/or repetitive epileptic seizures or status epilepticus in patients without history of drug abuse, psychiatric disease and epilepsy. These symptoms in young females should immediately raise the suspicion of anti-NMDA-R encephalitis.

FUNDING STATEMENT

The publication is supported by the European Union and co-funded by the European Social Fund. Project title: "Broadening the knowledge base and supporting the long term professional sustainability of the Research University Centre of Excellence at the University of Szeged by ensuring the rising generation of excellent scientists."

Project number: TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012

ACKNOWLEDGEMENT

The authors express their thanks for a fruitful cooperation to the Heads of the Departments of Neurology, Department of Obstetrics and Gynaecology, Department of Rheumatology and Department of Psychiatry.

REFERENCES

- Hollódy K, Csábi G, Láng A, Rózsai B, Komáromy H, Bors L, Illés Z.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: description of the syndrome in connection with the first Hungarian patient. *Ideggyogy Sz* 2011;64(3-4):119-25.
- Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR.* Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968 91(3):481-96.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/91.3.481>
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al.* Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.7.1481>
- Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, et al.* Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997;120:923-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/120.6.923>
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al.* Anti-NMDA

- receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
6. *Anderson NE, Barber PA*. Limbic encephalitis – a review. *J Clin Neurosci* 2008;15: 961-71.
 7. *Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al*. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:59.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.20614>
 8. *Iizuka T, Sakai F*. Anti-NMDA receptor encephalitis clinical manifestations and pathophysiology. *Brain Nerve* 2008; 60:1047.
 9. *Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al*. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008;70:504.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000278388.90370.c3>
 10. *Sabin TD, Jednacz JA, Staats PN*. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2008: A 26-year-old woman with headache and behavioral changes. *N Engl J Med* 2008;359:842.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0804644>
 11. *Sonn TS, Merritt DF*. Anti-NMDA-receptor encephalitis: an adolescent with an ovarian teratoma. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:141-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2010.02.007>
 12. *Dabner M, McCluggage WG, Bundell C, Carr A, Leung Y, Sharma R, et al*. Ovarian teratoma associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a report of 5 cases documenting prominent intratumoral lymphoid infiltrates. *Int J Gynecol Pathol* 2012;9(31):429-37.
<http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0b013e31824a1de2>