

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2016. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Megválaszolatlan kérdések a depressziós betegek transcranialis mágneses stimulációs kezelésében (English)

Morvai Szabolcs, Nagy Attila, Kovács Attila, Mór E Csaba, Berecz Roland, Frecska Ede

Eseményfüggő potenciáletterések és klinikai tünetek összefüggései szkizofréniában (Hungarian)

Domján Nóra, Csifcsák Gábor, Janka Zoltán

Hosszmetzeti sajtások laesiós és nem laesiós ESES- (elektromos status epilepticus lassú hullámú alvásban) betegeknél (English)

Hegyí Márta, Siegler Zsuzsa, Fogarasi András, Barsi Péter, Halász Péter

Internet és a stroke-tudatosság a fiatal magyar populációban (English)

Bari Ferenc, Tóth Anna, Pribozszi Magda, Nyári Tibor, Forczek Erzsébet

Ritka idegrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek támogatása. Árva gyógyszerek ritka neurológiai kórképekben (Hungarian)

Szegedi Márta, Kosztolányi György, Boncz Imre, Molnár Mária Judit

Kórházban kezelt akut stroke-os betegek jellemzőinek összehasonlítása két nagy közép-kelet-európai adatbázis alapján (English)

Orbán-Kis Károly, Szócs Ildikó, Fekete Klára, Mihálka László, Csiba László, Bereczki Dániel, Szatmári Szabolcs

A fokális epilepsziás rohamok terjedése és szemiológiája. Insulához kapcsolódó betegtanulmányok. Elméleti megfontolások (Hungarian)

Balogh Attila, ifj. Balogh Attila

Cheyne–Stokes-légzés egy vascularis encephalopathiában szenvedő fiatal felnőtt betegen – szükséges-e a kezelés? (English)

Mihaela Hubatsch, Harald Englert, Ulrich Wagner

Facialis vírusinokuláció fertőzi a vestibularis és cochlearis agyidegmagokat (English)

Frígyes Helfferich, Guillaume Lourmet, Szabó Éva Rebeka, Zsolt Boldogkői, Palkovits Miklós

Agyi képalkotás mint vizuális alapú kognitív modell (Hungarian)

Szóke Henrik, Hegyi Gabriella, Császár Noémi, Vas József Pál, Kapócs Gábor, Bókkon István

Unanswered questions in the transcranial magnetic stimulation treatment of patients with depression (English)

Szabolcs Morvai, Attila Nagy, Attila Kovács, Csaba E Mór, Roland Berecz, Ede Frecska

Event-related potentials and clinical symptoms in schizophrenia (Hungarian)

Nóra Domján, Gábor Csifcsák, Zoltán Janka

Long term follow-up of lesional and non-lesional patients with electrical status epilepticus in slow wave sleep (English)

Márta Hegyi, Zsuzsa Siegler, András Fogarasi, Péter Barsi, Péter Halász

Internet and stroke awareness in the young Hungarian population (English)

Ferenc Bari, Anna Tóth, Magda Pribozszi, Tibor Nyári, Erzsébet Forczek

Financing of medicines for treatment of rare diseases of the nervous system. Orphan drugs in rare neurological diseases (Hungarian)

Márta Szegedi, György Kosztolányi, Imre Boncz, Mária Judit Molnár

Comparison of hospitalized acute stroke patients' characteristics using two large Central-Eastern European databases (English)

Károly Orbán-Kis, Ildikó Szócs, Klára Fekete, László Mihálka, László Csiba, Dániel Bereczki, Szabolcs Szatmári

The propagation and semiology of focal epileptic seizures. Case presentations to the insula. Theoretical considerations (Hungarian)

Attila Balogh, Jr. Attila Balogh

To treat or not to treat, Cheyne-Stokes respiration in a young adult with vascular encephalopathy (English)

Mihaela Hubatsch, Harald Englert, Ulrich Wagner

Facial virus inoculations infect vestibular and auditory neurons in rats (English)

Frígyes Helfferich, Guillaume Lourmet, Éva Rebeka Szabó, Zsolt Boldogkői, Miklós Palkovits

A visual based proto-consciousness model of human thinking (Hungarian)

Henrik Szóke, Gabriella Hegyi, Noémi Császár, József Pál Vas, Gábor Kapócs, István Bókkon

L



M

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2016. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

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

HIVATALOS LAPJA.

www.elitmed.hu

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

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

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

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

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

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

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

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

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

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

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

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

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év

Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft+áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



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

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacíom: 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
Korrekktor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
VAREG Nyomda, Budapest
Csomagolja: MediaLOG Zrt.
1225 Budapest, Campona u. 1. DC. 10. ép.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Megválaszolatlan kérdések a depressziós betegek transcranialis mágnese stimulációs kezelésében (English)4
Morvai Szabolcs, Nagy Attila, Kovács Attila, Mór E Csaba, Berecz Roland, Frecska Ede

Eseményfüggő potenciálettérések és klinikai tünetek összefüggései szkizofréniában (Hungarian)13
Domján Nóra, Csifcsák Gábor, Janka Zoltán

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Hosszmetszeti sajtáságok laesiós és nem laesiós ESES- (elektromos status epilepticus lassú hullámú alvásban) betegeknél (English)21
Hegyi Márta, Siegler Zsuzsa, Fogarasi András, Barsi Péter, Halász Péter

Internet és a stroke-tudatosság a fiatal magyar populációban (English)29
Bari Ferenc, Tóth Anna, Pribojszki Magda, Nyári Tibor, Forczek Erzsébet

Ritka idegrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek támogatása. Árva gyógyszerek ritka neurológiai kórképekben (Hungarian)37
Szegedi Márta, Kosztolányi György, Boncz Imre, Molnár Mária Judit

Kórházban kezelt akut stroke-os betegek jellemzőinek összehasonlítása két nagy közép-kelet-európai adatbázis alapján (English)47
Orbán-Kis Károly, Szócs Ildikó, Fekete Klára, Mihálka László, Csiba László, Bereczki Dániel, Szatmári Szabolcs

ESETISMERTETÉSEK

A fokális epilepsziás rohamok terjedése és szemiologiája. Insulához kapcsolódó betegtanulmányok. Elméleti megfontolások (Hungarian)55
Balogh Attila, ifj. Balogh Attila

Cheyne–Stokes-légzés egy vascularis encephalopathiában szenvedő fiatal felnőtt betegen – szükséges-e a kezelés? (English)66
Mihaela Hubatsch, Harald Englert, Ulrich Wagner

ONLINE-ONLY

RÖVID KÖZLEMÉNY
Facialis vírusinokuláció fertőzi a vestibularis és cochlearis agyvidegmagokat (English)E001
Frigyes Helfferich, Guillaume Lourmet, Szabó Éva Rebeka, Zsolt Boldogkői, Palkovits Miklós

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Agyi képpalkotás mint vizuális alapú kognitív modell (Hungarian)E005
Szőke Henrik, Hegyi Gabriella, Császár Noémi, Vas József Pál, Kapócs Gábor, Bókkon István

REVIEW ARTICLES

Unanswered questions in the transcranial magnetic stimulation treatment of patients with depression (English)4
Szabolcs Morvai, Attila Nagy, Attila Kovács, Csaba E Mór, Roland Berecz, Ede Frecska

Event-related potentials and clinical symptoms in schizophrenia (Hungarian)13
Nóra Domján, Gábor Csifcsák, Zoltán Janka

ORIGINAL ARTICLES

Long term follow-up of lesional and non-lesional patients with electrical status epilepticus in slow wave sleep (English)21
Márta Hegyi, Zsuzsa Siegler, András Fogarasi, Péter Barsi, Péter Halász

Internet and stroke awareness in the young Hungarian population (English)29
Ferenc Bari, Anna Tóth, Magda Pribojszki, Tibor Nyári, Erzsébet Forczek

Financing of medicines for treatment of rare diseases of the nervous system. Orphan drugs in rare neurological diseases (Hungarian)37
Márta Szegedi, György Kosztolányi, Imre Boncz, Mária Judit Molnár

Comparison of hospitalized acute stroke patients' characteristics using two large Central-Eastern European databases (English)47
Károly Orbán-Kis, Ildikó Szócs, Klára Fekete, László Mihálka, László Csiba, Dániel Bereczki, Szabolcs Szatmári

CASE REPORTS

The propagation and semiology of focal epileptic seizures. Case presentations to the insula. Theoretical considerations (Hungarian)55
Attila Balogh, Jr. Attila Balogh

To treat or not to treat, Cheyne-Stokes respiration in a young adult with vascular encephalopathy (English)66
Mihaela Hubatsch, Harald Englert, Ulrich Wagner

ONLINE-ONLY

SHORT COMMUNICATION
Facial virus inoculations infect vestibular and auditory neurons in rats (English)E001
Frigyes Helfferich, Guillaume Lourmet, Éva Rebeka Szabó, Zsolt Boldogkői, Miklós Palkovits

REVIEW ARTICLE

A visual based proto-consciousness model of human thinking (Hungarian)E005
Henrik Szőke, Gabriella Hegyi, Noémi Császár, József Pál Vas, Gábor Kapócs, István Bókkon



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:
Wörwag Pharma Kft. (2. borítóoldal), Richter Gedeon Nyrt. (12. oldal, 20. oldal)

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

UNANSWERED QUESTIONS IN THE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TREATMENT OF PATIENTS WITH DEPRESSION

Szabolcs MORVAI, Attila NAGY, Attila KOVÁCS, Csaba E MÓRÉ, Roland BEREZCZ, Ede FRECSKA
University of Debrecen, Department of Psychiatry, Debrecen



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0004> | www.elitmed.hu

MEGVÁLASZOLATLAN KÉRDÉSEK A DEPRESSZIÓS BETEGEK TRANSCRANIALIS MÁGNESES STIMULÁCIÓS KEZELÉSÉBEN

Morvai Sz, MD; Nagy A, MD; Kovács A, MD; MórÉ ECs, MD; Berezcz R, MD, PhD; Frecska E, MD, PhD
Idéggogy Sz 2016;69(1-2):000-000.

According to the WHO fact sheet depression is a common mental disorder affecting 350 million people of all ages worldwide. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a technique which allows the investigator to stimulate and study cortical functions in healthy subjects and patients suffering from various mental and neurological disorders. In the early 1990s, studies revealed that it is possible to evoke long term mood changes in healthy volunteers by rapid rate repetitive, TMS (rTMS) over the frontal cortex. Subsequent studies involving depressed patients found frontal cortical rTMS administered daily to be clinically effective. In the past two decades, numerous trials examined the therapeutic potential of rTMS application in the treatment of mood disorders with constantly evolving treatment protocols.

The aim of this paper is to review the literature of the past two decades, focusing on trials addressing the efficacy and safety of rTMS in depressed patients. Our primary goal is to evaluate the results in order to direct future studies which may help investigators in the development of treatment protocols suitable in hospital settings.

The time is not far when TMS devices will be used routinely by practitioners primarily for therapeutic purpose rather than clinical research. To our knowledge, a widely accepted "gold standard" that would offer the highest efficacy, with the best tolerability has not been established yet. In order to approach this goal, the most important factors to be addressed by further studies are: localization, frequency, intensity, concurrent medication, maintenance treatments, number of pulses, trains, unilateral, or bilateral mode of application.

Keywords: *transcranial magnetic stimulation, depression, biological treatments*

A WHO felmérése szerint a depresszió gyakori pszichés zavar, mely 350 millió embert érint minden korosztályban világszerte. A transcranialis mágneses stimuláció olyan minimálisan invazív technika, amely lehetővé teszi a vizsgáló számára, hogy kéri funkciókat stimuláljon egészséges önkénteseken és pszichiátriai, valamint neurológiai zavarokban szenvedő betegek esetében.

A korai 90-es években több tanulmány arra a felismerésre jutott, hogy a frontális kéreg fölött alkalmazott gyors ütemű, azaz repetitív TMS (rTMS) -stimulációval tartós hangulatváltozást lehet kiváltani egészséges résztvevőkön. A későbbi, depressziós betegeket vizsgáló kutatások a frontális cortex naponta végzett rTMS-kezelését klinikailag hatásosnak találták. Az elmúlt két évtizedben számos vizsgálat kutatta az rTMS alkalmasságát a hangulatzavarok terápiajában, folyamatosan fejlődő kezelési protokollokkal.

A jelen tanulmány célja az, hogy áttekintse az elmúlt két évtized szakirodalmát, az rTMS-kezelés depressziós betegekre kifejtett hatását vizsgáló munkák számbavételével. Elsődleges célunk, hogy az eredményeket értékelve olyan irányokat határozzunk meg, melyek segíthetik a vizsgálatokat kórházi körülmények között hatásosan és biztonságosan alkalmazható protokollok kifejlesztésében.

Nincsen messze az az idő, amikor a TMS-készülékeket a gyakorló orvosok inkább terápiás felhasználás, mint kutatás céljából alkalmazzák. Tudomásunk szerint jelenleg nem áll rendelkezésre egy széleskörűen elfogadott „arany standard”, mely a legmagasabb hatékonyságot biztosítja optimális biztonsággal és toleranciával kiegészítve. A legfontosabb kezeléssel kapcsolatos változók, melyekre a jövőbeli vizsgálatoknak összpontosítaniuk kell: lokalizáció, frekvencia, intenzitás, kísérő terápia, fenntartó kezelés, az impulzusok, illetve sorozatok száma, unilaterális vagy bilaterális alkalmazás.

Kulcsszavak: *transcranialis mágneses stimuláció, depresszió, biológiai terápiák*

Correspondent: Szabolcs MORVAI, MD, University of Debrecen, Department of Psychiatry; 4031 Debrecen, Nagyerdei körút 98. Phone (06-20) 313-6446, fax: (06-52) 511-852, e-mail: morvaisz@mailbox.unideb.hu

Érkezett: 2015. február 23. Elfogadva: 2015. március 25.

According to the WHO fact sheet depression is a common mental disorder affecting 350 million people of all ages worldwide. It is worth noting that depression is the leading cause of disability worldwide, and is a major contributor to the global burden of disease¹. Transcranial magnetic stimulation (TMS) was introduced in 1985 by *Barker et al.*² This technique allows to stimulate and study cortical functions in healthy subjects and patients suffering from various mental and neurological disorders. The basic principle of TMS is Faraday's law: a changing electrical field produces a magnetic field that causes current to flow in the adjacent conducting material. The up-to-date and commercially available TMS devices use a well-insulated copper coil, which is connected to the stimulator module. The equipment delivers an electrical discharge up to 3 kiloamperes in 0.4 milliseconds. The rapidly changing electrical field induces a transient magnetic field as strong as 2 Teslas. This magnetic field penetrates the scalp, skull and brain tissue, and generates an electric field in the vicinity of the axonal membranes. The electric field causes a change in the membrane potential of the neuron, leading to depolarization and the generation of action potential³. The subject is fully awake during the procedure.

In the early 1990s, studies revealed that it is possible to evoke long term mood changes in healthy volunteers by repetitive, rapid rate TMS over the frontal cortex⁴. In this setting, a sequence of stimuli administered at a time is called 'train'. Subsequent studies involving depressed patients found prefrontal repetitive TMS (rTMS) administered daily to be clinically effective⁵. In the past two decades, number of trials examined the potential of rTMS application in the therapy of mood disorders with constantly evolving treatment protocols. Recent meta-analyses of randomized, sham-controlled trials found rTMS to be effective in patients with treatment resistant depression^{6, 7}. As of October 2014, the PubMed database cited 1486 publications using the search terms 'transcranial magnetic stimulation' and 'depression'.

There is a growing amount of data in the literature regarding the mechanism of action of rTMS. It has been established that high frequency rTMS (usually over 5 Hz) increases cortical excitability, whereas low frequency rTMS (1 Hz or lower) reduces it⁸. rTMS protocols consist of many factors which may modify the efficacy of the applied treatment. To our knowledge, a widely accepted "gold standard" that would offer the highest efficacy, accompanied by ideal safety and tolerability has not been established yet⁹. The most important factors

are: localization, frequency, intensity, concurrent medication, maintenance treatments, number of pulses, trains, unilateral, or bilateral mode of application. Other concerns include the use of rTMS in special patient populations such as elderly patients, pregnant women. The aim of this paper is to review the literature of the past 20 years, focusing on trials addressing the effect of rTMS in depressed patients and to analyze the results in order to orient researchers in designing trials leading to more effective and safer protocols widely applicable in hospital settings.

Localization

At the beginning of this section, it is important to point out that up-to-date, commercially available rTMS devices equipped with figure eight coils are capable of activating the neurons as deep as 2-3 centimeters measured from the scalp¹⁰. In the treatment of depression the first attempts with rTMS targeted the vertex, using single pulse approach with minimal therapeutic benefits¹¹. Former studies utilizing positron emission tomography revealed that in the group of depressed patients reduced resting activity can be observed in the area of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)¹². Subsequently, dozens of studies – both open label and sham controlled – conducted to assess the efficacy of high frequency stimulation over the left prefrontal cortex reported positive results¹³. The routinely applied targeting method to stimulate the DLPFC was following the "5-cm rule" established in the late 1990s¹⁴. As part of this method, the investigator initially stimulates the motor cortex in order to find the localization over the scalp where motor evoked potentials can be recorded in the contralateral abductor pollicis brevis muscle. The DLPFC is located 5-cm off this locus to the anterior direction.

Lately, with the widespread use of MRI-guided stereotaxical neuronavigation systems, researchers found that applying the "5-cm rule", is accurate in only a relatively small proportion of patients due to individual variability of the anatomical position. Localization aided by neuronavigation resulted in better outcome results, compared to the "5-cm method"¹⁵. Furthermore, *Rusjan et al.* have shown that, the "10-20 method" used in neurology is more accurate in those cases when MRI co-registration is not available, if we consider the electrode site F5 as the locator of the DLPFC¹⁶. Meta-analyses evaluating the results of most recent randomized sham-controlled trials revealed that high frequency

rTMS over the left prefrontal cortex is a procedure resulting in clinically relevant antidepressant effects and having a good tolerability profile¹⁷. The next cortical area of researchers' attention was the right DLPFC, where *Klein et al.* applied low frequency (1 Hz) stimulation in 1999¹⁸. An up-to-date meta-analysis of current data aiming to set evidence based guidelines by European experts, stated that 1 Hz stimulation is proposed for Level B recommendation (probable efficacy)⁹. Besides the prefrontal cortex, other sites in the central nervous system are likely to be tested in the near future in order to further enhance treatment response. In 2013 *Downar and Daskalakis* shed light to the convergent evidence coming from studies on lesion, stimulation, connectivity, and correlative neuroimaging and indicated that the DLPFC may have a relatively peripheral role in mood regulation. These authors suggested four new potential target sites for rTMS in depression: the dorsomedial prefrontal cortex, the frontopolar cortex, the ventromedial prefrontal cortex, and the ventrolateral prefrontal cortex¹⁸.

Frequency

The vast majority of the studies, including large, randomized, multicenter trials have found the high frequency (10 Hz) stimulation of the left DLPFC to be safe and effective¹⁹. Up to now, only few studies have been designed to compare the usefulness of different stimulating frequencies. *George et al.* compared 5 Hz with 20 Hz and sham stimulation. Each of the active treatments was effective, and no difference was found among them²⁰. In a later work *Christyakov et al.* found 3 Hz stimulation to be more tolerable and effective compared to the 10 Hz stimulation, where the drop-out rate was significantly higher²¹. In 2005 *Su et al.* found no difference in clinical response between 5 Hz and 20 Hz active rTMS²².

As far as the low frequency paradigm is concerned, *Fitzgerald et al.* did not find significant difference in clinical response between 1 Hz and 2 Hz stimulation, while both protocols were effective in treatment resistant depressed patients²³. We would like to point out that all four studies mentioned above involved only about 10 to 20 patients in each arm. *Fitzgerald and Daskalakis* stated that "There are no studies showing any particular advantage of stimulation at other frequencies. Given the depth of research that has focused on this particular frequency, unless evidence emerges to the contrary, most treatment should be provided at 10 Hz."²⁴

Intensity

The intensity of stimulation in most of the rTMS studies is determined by resting motor threshold (RMT). RMT is the minimal stimulator output needed to evoke 100 μ V contractions at least five times out of ten stimulations upon single pulse stimulation of the primary motor cortex while monitored by EMG of the abductor pollicis brevis muscle²⁵. Intensities applied in earlier studies were about 80-90% of RMT¹⁴. In the recent years, researchers introduced suprathreshold stimulations with 110-120% of RMT. This change in protocols may contribute to the findings of *Gross et al.*²⁶. These authors have found that studies from the last years resulted in larger antidepressant effects as compared to the initial rTMS studies using lower intensities. *Rossini et al.* confirmed former findings in their study, where they randomized patients receiving treatment at 100%, 80% RMT and sham. At study completion, the response rates were 61.1%, 27.8% and 6.2% for the 100% RMT group, 80% RMT group and sham group, respectively. A significant difference was found between the 100% RMT and sham groups, while the 80% RMT group did not differ significantly from the sham group²⁷. It is worth noting that in conventional settings, raising the intensity over 120% is often not feasible, due to increasing scalp discomfort, strain on equipment, and most importantly, because of the increased risk of epileptic seizures. In 1996 a workshop was organized and established the safety margins according to stimulation intensity, and frequency²⁸. During the workshop participants overviewed the findings of TMS research until that date (1996), agreed on the nomenclature, took into account possible applications, reviewed adverse effects, and exposed contraindicating factors. Guidelines were set up upon stimulation parameters, summarizing the safe duration of trains plotted against frequency and intensity in table form.

Concurrent medication

The issue of concurrent medication has to be taken into account for two reasons. First, the medication may mitigate or augment the effect of the rTMS treatment. Second, it may alter the side effect profile, especially the seizure threshold. The first controlled, randomized, multicenter trial assessing rTMS as an augmentation therapy for mirtazapine or venlafaxine found no favorable effects compared to sham²⁹. A large number of trials have included patients with concurrent medications, and found

rTMS effective. In these trials, only patients who failed to respond to antidepressant medications were recruited, and the dosage of drugs were left unchanged for a long period of time^{13,25}. Slotema et al. evaluated 34 placebo-controlled trials incorporating 1383 patients altogether in their meta-analysis, and revealed the superiority of active treatment over placebo. The effect remained significant when rTMS was applied in combination with different medications. Curiously, when rTMS was applied as a monotherapy, the overall effect size was substantially higher (0.96, $p < 0.001$) than in instances when rTMS was applied concurrently with pharmacotherapy (0.51, $p < 0.001$)³⁰. It is worth noting that an early study examining schizophrenic patients with auditory hallucinations found poor response to rTMS in those subjects who took mood stabilizers concomitantly³¹. The second and more important issue is safety and tolerability, with the risk of seizure induction in center. In a qualitative review Lee et al. analyzed data of reports on seizures associated with psychotropic medications³². These authors emphasize that there is a growing number of institutions using rTMS on an everyday basis in the treatment of depressed patients, who are on a wide variety of psychotropic medications. There are benzodiazepine-type anxiolytics, antidepressants, and possibly antiepileptic drugs and antipsychotics as mood stabilizers among them. In some cases, tapering down the dose of these agents may increase the possibility of relapse. Future research is needed concentrating on the relationship between of certain concomitant medications and rTMS treatment in order to assess the efficacy and safety of the combined treatment.

Maintenance treatment

Until recent years, the vast majority of therapeutic interventions have focused on single depressive episodes and have been applied during a relatively short time period. However, depression is a recurring illness, therefore patients may relapse weeks or months after a successful treatment. Follow-up studies indicate a relapse rate of about 50% after a successful electroconvulsive therapy (ECT)³³. The highest number of depressed patients ($n=204$) treated with rTMS was enrolled into the follow-up study of Cohen et al. According to their findings, 80% of the patients relapsed after a successful rTMS treatment³⁴.

To this date, only a few study with suboptimal design involving a limited number of patients, without sham controls has focused on rTMS as maintenance therapy. One study has found rTMS being

effective for 33 months after repeated treatments in a medication-free cohort of patients. In that setting, patients took part in 10-session long rTMS courses and a psychiatrist monitored their follow up condition³⁵. A different approach was followed by O'Reardon et al. In their study, they administered one or two sessions of 10 Hz rTMS weekly for a period of time ranging from six months to six years. 70% of the patients experienced either marked or moderate benefit, without serious adverse events³⁶. In the near future researchers are expected to come up with recommendations for maintenance treatment for patients who have responded to a course of rTMS. Currently, the most feasible alternatives are either administration of multiple sessions weekly or monthly (preferably on the weekends), or targeted intermittent therapy, where the patient receives a long rTMS course every six months. In conclusion, in order to establish long term protocols for patients who responded favorably to rTMS more intensive research is mandated.

Number of pulses

In advance, it has to be mentioned that comparison of studies based on the number of stimuli can be difficult due to variations in patients' statistics from protocol to protocol. Initial studies involved a lower number of pulses. For example, in 1997 George et al. applied 8000 stimuli in 10 days³⁷. As treatment protocols have changed over the years, the number of stimuli increased as high as 45,000 in 15 days by year 2010³⁸. It is important to note that after assessment of the remission rates between earlier and recent findings of sham-controlled rTMS studies, the conclusion is that higher doses don't necessarily result in significantly better therapeutic outcomes³⁹. However, some studies administering rTMS for longer periods of time, as long as 6 weeks, found a clear reduction in severity of depression week after week across the whole trial⁴⁰. Head to head trials, involving patients allocated into arms with different number of stimuli are needed in order to determine whether higher number of stimuli correlates with better outcome. Furthermore, it has to be established if there is a reasonable upper limit of the number of trains administered, as far as effectivity, safety and patients' comfort concerned.

Unilateral or bilateral treatment

As discussed above, the two main approaches of treating depressed patients with rTMS is the high-

frequency stimulation of the left DLPFC, and the low-frequency stimulation of the left DLPFC. Based on the superior efficacy of the bilateral ECT over its unilateral application, starting in the early 2000s, a number of studies have been conducted targeting the prefrontal cortex of the left and right hemisphere both. The first paper on this topic reported the use of high frequency stimulation on both side of the brain, but found no advantage compared to sham controls during the three-week treatment⁴¹. Later studies utilized left sided high frequency and right sided low frequency bilateral stimulation in a high number of patients, and revealed inconsistent findings. Blumberger et al. found significantly higher remission rates after bilateral stimulation compared with left sided 10 Hz or right sided 1 Hz rTMS. It has to be mentioned, that 41 out of the 68 participants took antidepressant medication concomitantly⁴². Contrary to their findings, Fitzgerald et al. found unilateral high frequency stimulation superior to bilateral treatment in a sham-controlled setting, although response rates were low in both active groups⁴³. The same authors examined the usefulness of unilateral right-sided rTMS with bilateral rTMS, randomizing the patients into three arms: bilateral low-frequency right-sided followed by high-frequency left-sided; bilateral low-frequency rTMS to both hemispheres; and unilateral low-frequency right rTMS. They found no substantial difference between the three treatment arms⁴⁴. Future studies involving multisite settings and larger number of patients are needed to shed light on the potentials of bilateral rTMS treatment settings.

Special patient populations

There are two patient populations that need special attention regarding rTMS treatment. These are the groups of elderly patients and pregnant women.

ELDERLY PATIENTS

To date, only a few number of open-label studies, involving small number of patients, with short treatment durations or applying low intensity stimulations have targeted older patients. This area of research carries great importance since treatment resistance is more frequent in the elderly and the risk of drug interactions is especially high⁴⁵. Another peculiar fact is that elderly people have a greater scalp-to-cortex distance in the frontal region, which may decrease the penetration of the magnetic field. *Nahas* et al. addressed this issue by

measuring the individual scalp-to-cortex distance using MRI images of the patients. They used an adjustment in order to increase the output of stimulator to as high as 141% RMT. 27% of their patients met response criteria, although no unadjusted control arm was involved⁴⁶. Additional information can be collected by analyzing the effects of age in larger treatment samples²³. A naturalistic study examined depressed patients between age 20 and 76 and found no relationship between clinical response and age⁴⁷. rTMS can be a decisively useful therapeutic solution in case of elderly patients due to the fact that it is free of the side effects of antidepressant drugs, physically less demanding than ECT, and not subject to drug interactions. However, the effect of increased scalp-to-cortex distance and the dose adjustments necessary to overcome the problem has to be evaluated by larger, sham controlled trials.

PREGNANT AND BREASTFEEDING WOMEN

Antidepressant treatment in this special group may raise special concerns. ECT carries the risks of the applied anesthesia and the elicited epileptic seizures themselves. The case is, that the fetus' exposure to any adverse effect is pretty unlikely due to the focused magnetic field of the rTMS device. However, to this date, only case series and open label trials involving small numbers of patients have addressed this special question. One of the first papers was published by *Nahas* et al. in 1999, who found rTMS treatment to be safe and effective in the second trimester⁴⁸. Subsequent research managed to enroll ten pregnant patients in the second or third trimester. Twenty sessions of right sided low frequency TMS was administered, accompanied by antenatal monitoring. Seven patients met outcome criteria and no adverse event was observed neither in the pregnant women nor in the fetuses⁴⁹.

Similarly, a limited number of patients were treated with rTMS in the postpartum period and during breastfeeding. Until that time, the highest number of subjects involved was nine by *Garcia* et al. In their study, nine antidepressant-free women with post-partum depression were given 20 rTMS treatments over four weeks. Eight of the nine patients met remission criteria, and seven of them remained in remission without further psychiatric intervention at the end of the six-month follow-up period⁵⁰. In addition, a recent follow-up study involving children of women who had rTMS treatment during pregnancy revealed no significant differences in early development compared to the control group of untreated patients suffering from perinatal depression⁵¹. It is suggested that further

research is needed in this area, since perinatal depression is a common disorder: the prevalence of major depression in pregnancy ranges between 1.0% and 5.6% depending on the trimester, and 7.1% of women suffer from major depressive episode in the three months following delivery⁵².

Conclusions

During the last three decades, rTMS has evolved from being an experimental device to becoming an established treatment option for depressed patients. After the initial case reports and open-label studies, a number of placebo-controlled experiments have proved it to be an effective and safe method of treatment. After FDA approval in 2008, this method started to be more and more available in wider hospital settings. The time is not far when TMS devices will be obtained by practitioners primarily for the purpose of therapeutic use rather than research.

Nevertheless, parameters providing the best efficacy are still poorly defined. To this date, dozens of studies have proved efficacy stimulating the DLPFC, but other parts of the brain which may play a crucial role in the pathomechanism of depression have less frequently been explored. MRI guided neuronavigation seems to enhance the response of rTMS treatment in depression, but it is not universally available for hospitals treating large numbers of patients. More research is necessary in order to find a targeting method that combines the accuracy of the MRI neuronavigation with the simplicity of the “5 cm rule”. As far as the frequency of rTMS is concerned, low frequency 1 Hz and in high frequency 10 Hz stimulations are gradually getting acceptance as “gold standards” of care.

With the growing number of patients, the next question deserving attention is the role of psychiatric medication. Better controlled investigation is

necessary in this field for the clarification if certain concomitant therapy is safe with, or has augmentative effect to rTMS. Considering the fact that the course of depression is often marked with remissions and relapses, the treatment plan must include aftercare as well. Guidelines for maintenance therapy have to be rigorously tested in research settings. Exploring long-term treatment in sham-controlled settings may raise ethical concerns, so in this case, plotting against different active protocols can be a more feasible approach.

Published reports of the last decades on TMS treatment have sometimes studied different patient groups and applied various protocols. Therefore, drawing reliable conclusion on the modulating effect of the pulse number would be a complicated task. One may speculate that applying the two well-proven rTMS techniques (i.e., left high frequency and right low frequency stimulations) on the same day may enhance their effects, and result in better clinical outcome. It works against this proposal that the outcome of studies examining bilateral vs. unilateral treatments have been inconsistent to this date. A reasonable number of multicenter trials using high numbers of patients are needed to determine if bilateral stimulation could find its place in the therapeutic protocol. Finally, two special patient populations have to be mentioned where TMS treatment can be the first choice, preceding standard antidepressant medication. The group of elderly patients and pregnant women may benefit from the fact that TMS is relatively free of side effects and drug interactions. In order to make TMS a reasonable choice in the treatment of depression, future studies have to settle the risk-benefit ratio for these two special patient population.

ACKNOWLEDGEMENTS

This paper was written with the support of “Nemzeti Agykutatósi Projekt” National Brain Research Project.

REFERENCES

1. World Health Organization. Fact sheet N°369 October 2012.
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* 1985; 325:1106-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4).
3. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. Modelling of the stimulating field generation in TMS. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supp* 1999;51:30-40.
4. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J*

- Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996 Spring;8:172-80.
<http://dx.doi.org/10.1176/jnp.8.2.172>.
5. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>.
 6. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:477-89 <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13r08815>.
 7. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014;44:225-39.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713000512>.
 8. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2584-96.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>.
 9. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-206.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.
 10. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:3-21.
 11. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel JM, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:287-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/0924-977X\(94\)90096-5](http://dx.doi.org/10.1016/0924-977X(94)90096-5).
 12. George MS, Ketter TA, Post RM. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression* 1994;2:59-72.
<http://dx.doi.org/10.1002/depr.3050020202>.
 13. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:187-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.003>
 14. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet* 1996;348:233-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01219-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01219-6).
 15. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1255-62.
<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.233>.
 16. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, et al. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1643-52.
<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20964>.
 17. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S. Therapeutic efficacy of right prefrontal low repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315-20.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.315>.
 18. Downar J, Daskalakis ZJ. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimul* 2013; 6:231-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.006>.
 19. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>.
 20. George MS, Nahas Z, Molloy M, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:962-70.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01048-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01048-9).
 21. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:223-33.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145704004912>.
 22. Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:930-7. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v66n0718>.
 23. Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:655-66.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145706007176>.
 24. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 67.
<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-36467-9>.
 25. Wassermann EM, Epstein CH, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH. The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Oxford University Press; 2008. p. 244-5.
 26. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:165-73.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01049.x>.
 27. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2005;137:1-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2005.06.008>.
 28. Wassermann EM, Pridmore S, Andersen S et al. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00096-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8).
 29. Herwig U, Fallgatter A, Höppner J, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007;191:441-8.
<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.106.034371>.
 30. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? a metaanalysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010;71:873-84.
<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>.
 31. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:49-56.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.49>.
 32. Lee KC, Finley PR, Alldredge BK. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new

- drugs and new findings. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:233-47. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2.3.233>.
33. *Tew Jr JD, Mulsant BH, Haskett RF, Joan P, Begley AE, Sackeim HA.* Relapse during continuation pharmacotherapy after acute response to ECT: a comparison of usual care versus protocolized treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:1-4. <http://dx.doi.org/10.1080/10401230601163360>.
 34. *Cohen RB, Boggio PS, Fregni F.* Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety* 2009;26:682-8. <http://dx.doi.org/10.1002/da.20486>.
 35. *Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ et al.* An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry* 2008;69:930-4. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v69n0607>.
 36. *O'Reardon JP, Blumner KH, Peshkek AD, Pradilla RR, Pimiento PC.* Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1524-8. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v66n1205>.
 37. *George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al.* Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1752-6. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.154.12.1752>.
 38. *George MS, Lisanby SH, Avery D, et al.* Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507-16. <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>.
 39. *Wassermann EM, Epstein CH, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH.* The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Oxford University Press; 2008. Table 40.1.
 40. *Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J.* A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:88-94. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.88>.
 41. *Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC.* Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33:33-40. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291702006839>.
 42. *Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran AV, Young LT.* A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:423-35. <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2011.579163>.
 43. *Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AV, Segrave RA.* A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord* 2012;139:193-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.017>.
 44. *Fitzgerald PB, Hoy KE, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, Bailey M.* A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med* 2011;41:1187-96. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291710001923>.
 45. *Baldwin RC, Simpson S.* Treatment resistant depression in the elderly: a review of its conceptualisation, management and relationship to organic brain disease. *J Affect Disord* 1997;46:163-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00143-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00143-2).
 46. *Nahas Z, Li X, Kozel FA et al.* Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety* 2004;19:249-56. <http://dx.doi.org/10.1002/da.20015>.
 47. *Frank E, Eichhammer P, Burger J, et al.* Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:261-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-010-0137-7>.
 48. *Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS.* Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60:50-2. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v60n0111>.
 49. *Kim DR, Epperson N, Pare E et al.* An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health* 2011;20:255-61. <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2353>.
 50. *Garcia KS, Flynn P, Pierce KJ, Caudle M.* Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression. *Brain Stimul* 2010;3:36-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2009.06.001>.
 51. *Eryılmaz G, Hızlı Sayar G, Ozten E et al.* Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation* 2014; Sep 25. [Epub ahead of print].
 52. *Gavin N, Gaynes BN, Lohr KN, Metzler-Brody S, Gartlehner G, Swinson T.* Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005;106:1071-83. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db>.

ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLELTÉRÉSEK ÉS KLINIKAI TÜNETEK ÖSSZEFÜGGÉSEI SZKIZOFRÉNIÁBAN

DOMJÁN Nóra¹, CSIFCSÁK Gábor², JANKA Zoltán¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Pszichológiai Intézet, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0013>

www.elitmed.hu

EVENT-RELATED POTENTIALS AND CLINICAL SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA

Domján N, MA; Csifcsák G, PhD; Janka Z, DSc

Ideggogy Sz 2016;69(1–2):13–19.

A szkizofrénia etiológiájának és patomechanizmusának kutatása jelentős terület az idegtudományokban és ebben az eseményfüggő potenciálokot magukba foglaló kísérletes megközelítések egyre nagyobb teret kaptak az utóbbi évtizedekben. A hangingerek feldolgozásában már a korai fázisokban is zavarok mutathatóak ki szkizofréniában, melyek feltehetően szerepet játszanak az auditoros hallucinációk kialakulásában is. A jelen összefoglaló tanulmány célja a hallási hallucinációk és eseményfüggő potenciálok összefüggéseiről szóló legfrissebb szakirodalom áttekintése. A jelenlegi kutatási eredmények alapján az biztosan látszik, hogy az auditoros ingerfeldolgozás korai szakaszának alkotóelemei hiányosan működnek szkizofréniás betegekénél. Az ingerek forrásának pontatlan meghatározása, a figyelmi működések eltérése hozzájárul nem pusztán az auditoros hallucinációk kialakulásához, hanem a mindennapi funkcionálás zavaraihoz is. A magas kockázatú csoportok vizsgálata pedig lehetőséget nyújt a korai szűrésre és intervencióra, ami javítja a szkizofrénia prognózisát.

Kulcsszavak: szkizofrénia, eseményfüggő potenciálok, klinikai tünetek, összefoglaló

The investigation of schizophrenia's aetiology and pathomechanism is of high importance in neurosciences. In the recent decades, analyzing event-related potentials have proven to be useful to reveal the neuropsychological dysfunctions in schizophrenia. Even the very early stages of auditory stimulus processing are impaired in this disorder; this might contribute to the experience of auditory hallucinations. The present review summarizes the recent literature on the relationship between auditory hallucinations and event-related potentials. Due to the dysfunction of early auditory sensory processing, patients with schizophrenia are not able to locate the source of stimuli and to allocate their attention appropriately. These deficits might lead to auditory hallucinations and problems with daily functioning. Studies involving high risk groups may provide tools for screening and early interventions; thus improving the prognosis of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, event-related potentials, signs and symptoms, review

Levelező szerző (correspondent): DOMJÁN Nóra, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika; 6725 Szeged, Kálvária sgt. 57. Telefon: (06-70) 244-7290, fax: (06-62) 490-590/518, e-mail: domjan.nora@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2015. június 4.

Elfogadva: 2015. augusztus 12.

A szkizofrénia (SZ) mind tünettani, mind etiológiájában heterogén kórkép, amely megnehezíti a hatékony kezelést, a rehabilitációt és a prevenciót is. Az SZ jelentős terhet ró a betegekre, családi környezetükre és a társadalomra is, amelynek alapján érthető, hogy a preklinikai és klinikai kutatások nagy erőfeszítéseket tesznek a betegségről alkotott

tudásunk fejlesztésére. Az évtizedek során felgyűlt tudományos ismeretek szerteágazóak és sokszor nem egyértelműek. Számos eredményt tényként kezelhetünk. Ilyen például, hogy az SZ kognitív deficithez vezet, hogy a betegek információ- és ingerfeldolgozási folyamatai másként működnek, hogy idegrendszerükben szerkezeti és működésbeni

eltérések tárhatóak fel, és hogy egészséges kontroll (EK) -személyekhez képest genetikai eltérések is találhatóak. Ezen tények etiopatogenetikai és klinikai részletei azonban még sok tekintetben homályosak és tudományos tisztázásra várnak. A jelen összefoglaló tanulmány az összegyűlt ismeretek viszonylag kis részletére tér ki, azaz a legtöbb SZ-betegnél megjelenő hallási (auditoros) hallucinációk (AH-k) és az elektroencefalográffal (EEG-vel) elvezethető eseményfüggő potenciálok (EP-k) összefüggéseivel kapcsolatos legújabb eredményekre. Az érintett EP-k ismertetésére azok latenciája szerint, növekvő sorrendben kerül sor, tehát a korai, inkább automatikus és figyelmi folyamatoktól kevésbé függő komponensektől haladva a szelektív figyelmet igénylő, tudatos feldolgozási folyamatokat jelző hullámformák felé. A végén annak bemutatása történik meg, hogy az AH-k milyen idegrendszeri folyamatok által jönnek létre és ezek megértésében hogyan segítenek az EP-k.

P50 habituáció

A P50 egy pozitív polaritású hullám, amely a hangingert követően 40–75 ms-mal jelentkezik. Amplitúdóját leggyakrabban a megelőző negativitáshoz képest határozzák meg. A komponens habituációjának mértékét páros klikk paradigmával szokták vizsgálni, amely során általában az alanyokat arra kérik, hogy ne figyeljenek a fejhallgatón keresztül bemutatott, fizikailag teljesen megegyező, egymást 500 ms-mal követő hangpárookra. Mivel egészséges személyekben a második hang által kiváltott P50 amplitúdója tipikusan csökken, e paradigmát a feladat szempontjából irreleváns hangingerek korai szenzoros szűrését tükröző indexnek, a „szenzomotoros gátlás vagy kapuzás” egyik elektrofiziológiai markerének tekintik. A habituáció mértékét a két P50 különbségével vagy hányadosával is ki lehet fejezni; utóbbi szélesebb körben elfogadott. A P50 habituáció a legtöbb vizsgálatban kisebb mértékű SZ-betegeknél, és nem függ össze a klinikai tünetek súlyosságával, ami a korai szenzoros szűrés vonás jellegű eltérésére utal¹.

N100 habituáció

Általában a P50 habituációval együtt, páros klikk paradigmát alkalmazva vizsgálják, amely során a P50-et követő, körülbelül 100 ms-os latenciával jelentkező negatív hullámforma amplitúdóváltozást határozzák meg. Az N100 nagysága is csökken a második hangra EK-személyeknél, ami szintén a

szenzoros habituációt jelzi. A P50 és az N100 is elsősorban a felső temporalis tekervényben található hallókéreg neuronjainak az ingerekre való reaktivitását tükrözi. Az N100 az akusztikus ingerek regisztrációjának feleltethető meg, minden hanginger kiváltja, és elsősorban a hangok fizikai tulajdonságaira érzékeny². A korai vizsgálati eredmények szerint az N100 amplitúdó csökkenése nem egyértelműen karakterisztikus SZ-ben és a habituáció mértékét is számos változó befolyásolja, de hasznos eszköz lehet az SZ neuropszichofiziológiai mechanizmusainak megértésében³. A fenti megfigyelésnek azonban ellentmond, hogy az N100 differenciáldiagnosztikai értéke nagy lehet: más hullámformák eltéréseivel összevetve az N100 amplitúdójának variációja az SZ-szel diagnosztizált betegeket 79%-os, illetve 72%-os valószínűséggel különböztette el az egészséges személyektől és a bipoláris zavart (BZ) mutató csoporttól⁴.

Eltérési negativitás

Az eltérési negativitás (EN; angolul mismatch negativity, MMN) az auditoros diszkrimináció és echoikus memória elektrofiziológiai megfelelője, amely a kétoldali hallókéregben és a homloklebenyben generálódik, amikor az akusztikus környezetben tapasztalt szabályszerűségektől eltérő inger jelenik meg⁵. E komponens az utóbbi években a predikciós hiba idegrendszeri korrelátumának tekintik, és a feltételezések szerint automatikus figyelmi és perceptuális komponense is van a változásérzékelésnek⁶. Kísérletes kiváltáshoz úgynevezett passzív kakukktojás (oddball) paradigmát használnak, amiben a valamilyen szabályszerűséget követő, gyakori (standard) ingerekhez képest frekvenciájában, hosszában, intenzitásában és/vagy az ingerek közötti időintervallumban eltérő hangokat adnak véletlenszerű vagy véletlenszerűnek tűnő módon. Fontos kritérium, hogy az alanyoknak nem kell figyelnie a hangokra, gyakran elterelő feladatot is kapnak, például filmet néznek hang nélkül. Az akusztikus kontextust megsértő, nem várt („deviáns”) ingerek hatására a 100–250 ms-os időablakban egy frontocentrális maximumú negativitás látható, amit kivonva a szabályosságot nem sértő hangok feldolgozását tükröző EEG-jelből megkapjuk az EN-t. A frekvenciadeviáns hangokra adott EN nem egyértelműen deficités SZ-betegeknél a diagnózis felállításakor^{5, 7, 8}. A betegség előrehaladtával csökken az amplitúdója, ami egyébként egészségeseknél nem történik meg a normálöregedéssel, tehát feltehetően a betegség progresszióját jelzi. Az EN amplitúdójának csökkenése a betegcsoportban

összefüggést mutat a bal Heschl-tekervény térfogatcsökkenésével⁹. A hosszdeviáns EN már a magas kockázatú csoportban is károsodott azoknál¹⁰, akiknél később kialakult az SZ. Az EN-amplitúdó úgy tűnik, hogy a betegség progressziójával csökken, és a prodromából pszichózisba váltást be lehetne jósolni a szögördülékenység és a hosszdeviáns EN alapján¹¹. A hosszdeviáns EN SZ-re specifikus csökkenésének differenciáló értékét prodromában, illetve fokozatos csökkenését a betegség lefolyása során több tanulmány is alátámasztja^{5, 7, 12}. Ennek megfelelően a csökkent amplitúdójú hosszdeviáns EN pszichotikus tüneteket már megélt betegeknél a betegség kezdeti fázisában is jelen van¹³, illetve pszichésen egészséges rokonaiknál is megfigyelhető¹⁴.

P300

A P300 olyan, valószínűleg tudatos feldolgozási folyamatokat tükröző EP, amit az adott feladattal kapcsolatos, váratlanul és ritkán megjelenő ingerek váltanak ki. Jellemzően két alkotóelemre, a P3a és a P3b hullámokra bontható; a gyakrabban elemzett P3b-re sokszor P300-ként is hivatkoznak¹⁵. A frontocentrális maximumú P3a a kontextus implicit jellegű feldolgozása, azaz több esetben az EN után regisztrálható; nem csak célingerekre, hanem véletlenszerű jelleggel megjelenő, elterelő ingerek hatására is jelentkezik és leginkább figyelmi tájékozódási válasznak tekintik. A P3b az aktívan figyelt, a feladat szempontjából fontos ingerek esetén jelentkezik és feltehetően a munkamemória-tartalom kontextus függő frissítésének sikerét tükrözi^{15, 16}. A P3b parietális maximumú, 250–500 ms-mal az inger után regisztrálható pozitív hullám, melynek amplitúdóját befolyásolja a feladat nehézsége, latenciája pedig összefügg az ingerértékelés sebességével. A P3a és P3b összefüggésének egyik lehetséges modellje (amit funkcionális mágnesesrezonancia (fMRI) -vizsgálat is alátámaszt), hogy a P3a azt a frontális aktivitást tükrözi, ami az új ingereket értékeli abból a szempontból, hogy fontosak-e a feladat szempontjából (figyelmi folyamat), és ennek megfelelően aktiválódnak a temporális és parietális területek (emlékezeti folyamatok), amely aktivitást a P3b tükrözi¹⁵.

Az SZ-szel kapcsolatos vizsgálatok kimutatták, hogy mivel a P3a és a P3b hullámforma egymástól viszonylag független, ennek megfelelően a betegeknél kimutatható eltéréseknek is eltérő mintázata van. A P3a amplitúdója nem változik a betegség hosszával, stabil funkcióvesztésnek mondható¹², már a magas rizikójú csoportokban és első pszicho-

tikus epizód idején is kimutatható^{8, 10}, illetve nem korrelál a tünetbecslő skálák értékeivel¹³. A legtöbb vizsgálat szerint a P3b amplitúdócsökkenése SZ-ben annyira stabil jellemző, hogy endofenotípus is lehet. A tünetek súlyossága sem befolyásolja az eltérés mértékét¹⁷, amit az is alátámaszt, hogy a betegség kezdetén serdülőknél és rokonaiknál is eltérés mutatható ki¹⁴. Az eredmények azonban még nem egyértelműek az SZ, P3b és P3a kapcsolatát illetően, illetve még a P3b jellegzetességeit illetően is vannak ellentmondásos adatok¹⁸.

Eseményfüggő potenciálok klinikai vonatkozásai

A pszichiátriátörténet kezdetei óta ismert, hogy az SZ heterogén, nehezen írható le egységesen, éppen ezért számos kutató hatékonyabbnak tartja, ha az egyes vezető tünetek etiológiáját próbáljuk megismerni és ezekből az információkból vonunk le következtetéseket az egyes betegeknél feltételezhető eltérésekre vonatkozólag. Az egyes tünetek korrelátumait vizsgáló tanulmányok nem az egész szindróma jellegzetességeit akarják felmérni, hanem egy-egy tünet mentén vizsgálják a betegségeket. *Turetsky* és munkatársai¹⁹ több EP-t elemeztek egy betegpopuláción. Ezekből faktorokat képezve azt találták, hogy az N100 az EN-nel áll szoros kapcsolatban, és a két komponens együttes eltérése az alogiával, a formális gondolkodás és a nyelvi feldolgozás zavarával függ össze SZ-betegeknél. Az auditoros/akusztikus hallucinációk (AH) az SZ egyik leggyakoribb tünetei közé tartoznak. Több kutatócsoport is foglalkozik azzal, hogy az SZ-t két csoportra bontva vizsgálja; így megismerhetőek az eltérések az AH-t jellemzően megelőző és azt sohasem tapasztaló SZ-betegek között.

HALLUCINÁCIÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A KORAI EP-KOMPONENSEKSEL

Smith és munkatársai²⁰ alapján összefügg a P50 habituáció csökkenése és az AH vonás jellegű mértéke, tehát már korai auditoros szűrési hiányosságok is klinikai relevanciával bírnak. A P50 habituáció mértéke összefüggést mutat a deluzív gondolatok és a hallucinátoros élmények súlyosságával, ami a gátlási funkciózavar és „zajszűrés” szerepét jelezheti a pozitív tünetek kialakulásában²¹. Ez az összefüggés egy komplex folyamat és EEG, illetve agyi képképzés előtt egészséges személyek esetén aktív információáramlás zajlik a beszéd kialakítása szempontjából fontos bal alsó frontális

régió és a hallókéreg között, amely összefüggésbe hozható a kibocsátott hangok anticipációjával²². A motoros utasítás másolatát az irodalomban efferens kópiaként, míg a szenzoros kéregben kialakuló gátlást „következményes kisülésként” (corollary discharge) említik. Számos vizsgálati eredmény támasztja alá az efferens kópia/következményes kisülés folyamatok nem megfelelő működését szkizofréniában^{22, 23}. Elektrofiziológiai módszerekkel ez a jelenség az N100 segítségével vizsgálható: a saját hangunk kisebb amplitúdójú N100-at vált ki, hiszen számítunk rá, míg ha saját hangját váratlanul modulálva hallja a személy, akkor az N100 amplitúdó megnő. A beszéd előtti neuronális összehangolódás valószínűleg az efferens kópiának felel meg, a hallókéregben létrejövő következményes kisülés pedig az N100-csökkenésért felelős. Ez utóbbi a legtöbb tanulmány szerint sérült SZ-ben, viszont a neuronális összehangolódással kapcsolatos adatok nem egyértelműek^{22, 23}. SZ-csoportokban ez a hatás nem érvényesül olyan erősen, mint EK-személyeknél²², ami két dologra utalhat: 1. az SZ-betegek neuronális regisztrációs és visszajelző rendszerei nem működnek megfelelően, vagy 2. a predikciós hiányosságok következtében nem tudják bejósolni, mi lesz cselekvéseik következménye. Saját beszédre és mások hangjára adott N100 amplitúdócsökkenés SZ és pszichotikus BZ miatt kezelt csoportok esetén szignifikánsan eltért (nagyobb amplitúdót generáltak saját beszédre) az EK-csoporttól, szkizoafektív zavarral diagnosztizált csoportban ez tendenciaszinten jelen volt, míg a betegek egészséges rokonainál nem észleltek eltérést negatív családi pszichiátriai anamnézisével EK-csoporthoz képest²⁴. Az előbbi eredmények alapján az N100 ilyen jellegű eltérése nem tekinthető egyértelműen pszichózis-biomarkernek. Domján és munkatársai²⁵ SZ- és BZ-csoportokon végzett vizsgálatai szintén nem igazolták a pszichotikus tünetek diagnózistól független együttjárását az N100 habituáció deficitjével. A következményes kisülés olyan betegeknél sérül, akiknek már volt pszichotikus epizódjuk, diagnózistól függetlenül, tehát bár vonás jellegű deficit, nem alkalmas a magas kockázatú csoporton belül azok elkülönítésére, akiknél a jövőben pszichotikus zavar fog kialakulni. Számos tanulmány szerint az N100 amplitúdó csökkenése, illetve a hullám paraméterei az SZ-betegek tüneteivel, illetve specifikusan az AH mértékével nem korrelálnak^{22, 24}, bár más tanulmányok szerint az AH súlyosbodásával csökken a következményes kisülés funkciózavara is^{23, 24}.

Ford és munkatársai²² áttekintve saját vizsgálataikat arra a következtetésre jutottak, hogy SZ-ben a predikcióval kapcsolatos folyamatok nem mű-

ködnék megfelelően, sem saját beszéd esetén, sem ismétlődő mintázatok esetén – a betegek nem tudják, „mikor van itt az ideje a változásnak”, vagyis a kontextusfrissítés nem optimális. Hevenyen hallucináló SZ-betegeknél csökken a külső ingerre adott N100 amplitúdója²⁶, a szerzők hipotézise szerint azért, mert a feldolgozási kapacitásért verseng a külső és a belső inger. Ez a zavar a bal oldali féltekében erőteljesebb, a nyelvi ingerek feldolgozásáért felelős területek alapaktivitása megnő, a külső ingerekre kevesebb erőforrás jut²⁶. *Stekelenburg* és munkatársai²⁷ az N100 amplitúdócsökkenést úgy értelmezik, hogy az ingereknek nem tulajdonít kellő fontosságot az SZ-beteg, saját cselekvéseinek sem tudja bejósolni következményeit (valószínűleg az agykérgi területek nem megfelelő kommunikációja miatt); illetve multiszenzoros ingerlés esetén nem jól integrálják a kontextuális ingereket, ami csökkenti a koherencia érzését, és a realitástesztelés alacsonyabb színvonalúvá válhat. A kommunikációs zavar teóriáját erősíti azon eredmény, amely szerint ha 50 ms késleltetés van a hang és az azt kiváltó cselekvés között, akkor SZ-betegeknél is csökkent N100 mérhető²². Ez arra utal, hogy az anticipációs hatások késve ugyan, de kialakulnak. A késés hátterében egyes szerzők az idegi kommunikáció szempontjából kulcsfontosságú fehérállomány zavarát feltételezik, amely hipotézis összhangban van a szkizofréniában számos tanulmány által leírt fehérállományi strukturális eltérésekkel. Másként fogalmazva, a betegek is számítanak saját cselekvéseik szenzoros következményére, de ez nincs szinkronban az ilyen jellegű ingerek valós idejű megjelenésével²².

A HALLUCINÁCIÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A KÉSEI EP-KOMPONENSEKSEL

Az előzőekben áttekintettük azon vizsgálati eredményeket, amelyek alátámasztják, hogy a korai szűrési, illetve figyelmi folyamatok elősegítik a külvilági ingerek beazonosítását, és azok elkülönítését a saját magunk által generált ingerektől, legyen szó akár hangos beszédéről, akár belső monológokról, vagyis a gondolatokról. Az emberi kommunikációhoz szükséges a hallottak értelmezése is, aminek első lépése az, hogy rövid távon eltároljuk az információkat. Vagyis, az absztrakt nyelvi tartalmak értelmezéséhez szükséges a munkamemória, hogy dinamikus követhessük a hallottak jelentését. Az EN az elvárt mintázattól eltérő ingerek perceptuális feldolgozásának mutatójaként is funkcionál és vizsgálható általa a nyelvi értelmezési zavar korai feldolgozási hibákban gyökerező alapja. A hosszdeviáns EN amplitúdójának csökkenése kor-

relál a pozitív tünetekkel²⁸. A csökkent EN pszichotikus állapotban azt jelezheti, hogy a hallott beszéd váratlan elemeit, amelyek segítenének a megfelelő jelentés kiválasztásában azáltal, hogy azok a munkamemória szenzoros tájába kerülnek, a betegek nem szűrik ki elég hatékonyan.

Fisher és kutatócsoportja az elmúlt évek során számos eredményt közöltek az AH mentén szétválasztott SZ-populációk körében végzett vizsgálataikból, amelyek főként a nyelvi feldolgozás idegrendszeri folyamataira fókuszáltak. A fonetikus és egyéb hangokra adott EN jellemzői SZ-ben az EK-hoz képest eltérő feldolgozási mechanizmusra utalnak. Ha a gyakori és a kakukktójás ingerek fonémák, akkor a fonémaváltozásra az SZ-csoport nem produkál nagyobb amplitúdójú EN-t, ami arra utalhat, hogy az automatikus figyelem nem ad nagyobb súlyt az emberi beszédnek az SZ-betegek esetén²⁶. A figyelmi váltást tükrözi a P3a, ami ugyanebben a paradigmában mérve jobban sérült az AH-csoportban, mint az AH nélküli SZ-betegeknél; utóbbiak szintén kisebb amplitúdójú P3a-t mutattak az EK-hoz képest²⁶. Az AH-val jellemezhető SZ-betegeknél nagyobb eltérést észleltek hossz- és intenzitásdeviáns hangok esetén, a frekvencia változására pedig mindkét SZ-csoport azonos mértékben csökkent EN-t mutatott²⁹. Egy későbbi tanulmányukban a szerzők másik mintát vizsgálva viszont azt kapták, hogy az SZ-csoport egyedül a frekvenciadeviáns hangok esetén nem mutatott kisebb amplitúdójú EN-t az EK-hoz képest. Ezek a zavarok korreláltak a klinikai tünetek súlyosságával, köztük az AH mértékével is, ami azt jelezheti, hogy az AH már az információfeldolgozás korai stádiumában lefoglalja a figyelmi kapacitást, azaz fokozottabb versengés alakul ki a külső és belső ingerek között a korlátozott ingerfeldolgozási kapacitásért²⁹. Állandó AH-val élő SZ-csoportot vizsgálva feltárták, hogy a hossz-, intenzitás- és frekvenciadeviáns hangok által kiváltott EN kisebb SZ-csoportban, mint EK esetén. A klinikai skálákkal, köztük az AH-t felmérővel számos korrelációt mutat a szenzoros feldolgozás deficitje. A frekvenciadeviáns hangok esetén gyakrabban mutatható ki amplitúdócsökkenés SZ-ben, ha kicsi a szabálytalan inger valószínűsége, nagy az eltérés a standard hangokhoz képest és rövid az ingerek közötti intervallum²⁶.

Ha a résztvevőket arra kérik az EN regisztrálása előtt, hogy figyeljenek a hangokra, és gombnyomással jelezzék a ritkább ingereket, az eltérés mértéke csökken, bár nem normalizálódik, ami a figyelmi folyamatok kompenzatórikus működésére utal SZ-ban³⁰. A kimutatott EN és P3a deficit ebben a kísérleti elrendezésben arra is felhívja a figyelmet, hogy még a koncentrált figyelem sem teszi képessé

az SZ-csoportot a releváns ingerek kiválasztására, ami a mindennapi funkcionálást jelentősen befolyásolhatja.

A P3b hullámforma eltérése SZ-ben azt jelzi, hogy a kontextus frissítés képessége sérült¹⁶. A P3b kiváltásához speciálisan a munkamemóriát is involváló feladatot használva az SZ-betegek szignifikánsan kisebb amplitúdójú P3b-t generáltak és lassabban, pontatlanabban végezték el a feladatot. A szerzők véleménye szerint a külső környezet – kontextus – jellegzetességeinek folyamatos frissítése szükséges a környezetre való adekvát reagáláshoz¹⁶. Amennyiben ez nem működik megfelelően, negatív tünetek kialakulásához vezethet, és az eredmények alapján úgy tűnik, hogy SZ-betegeknél ez a folyamat zajlik le.

Összegzés

A korai szenzoros feldolgozási folyamatok számos vizsgálati eredmény szerint nem megfelelően működnek SZ-ben, amit már azonos környezetben és populáción több EP paradigma alkalmazásával is igazoltak²⁵. A korai szenzoros szűrés hibás működése számos vizsgálatban megerősítést nyert már a P50 habituáció mérőszámát tekintve¹; a klinikai tünetekkel való kapcsolatáról azonban kevés adat áll rendelkezésre. Az N100 a korai hallási ingerregisztráció mutatója, ami szintén eltér az EK-személyektől SZ-betegeknél, viszont a klinikai tünetekkel mutatott összefüggése nem teljesen tisztázott. Valószínű, hogy az anamnesztikus pszichotikus epizódhoz kapcsolható az N100 funkciózavara. Ford és munkacsoportja²² saját eredményeik és a szakirodalom alapján úgy vélik, hogy a külső és belső ingerek feldolgozási kapacitásért való versengése során az AH-k elterelik a külvilágról a figyelmet és így megakadályozzák az adekvát reakciókat is. Ennek hátterében valószínűleg az ingerfeldolgozásban részt vevő agyterületek kommunikációjának zavara áll, vagyis a megfelelő visszacsatolás, illetve gátlás hiánya, aminek következtében a kontextus feldolgozása torzul és nem megfelelő predikciók jönnek létre a környezeti változások tekintetében. Az AH figyelmi folyamatokban játszott szerepét alátámasztja az is, hogy az EN és a P3a deficit összefügg az AH mértékével^{26, 29}.

A változásérzékelés idegrendszeri folyamatának még tudattalan lépését tükrözi az EN, amely azt jelzi, hogy a személy képes predikciókat készíteni tudattalanul is arról, hogy mi várható a környezeti ingerek sorozatában⁶. Ez egyfajta biztonságérzetet nyújt; nem kell folyamatosan figyelmi kapacitást szentelni a környezet monitorozásának, mivel a vál-

tozások automatikus feldolgozásával kiszűrjük az irreleváns ingereket. SZ-betegeknél az EN-zavar arra utal, hogy a környezeti ingerek túlzottan megterhelővé válhatnak, a kiszámíthatóság hiánya megnehezíti az eligazodást az akusztikus ingerek világában. A szenzoros ingerek szerveződési zavara megnehezíti a megfelelő reakció kiválasztását, ami hozzájárulhat a klinikai tünetek kialakulásához, azonban ennek pontos mechanizmusa és a kapcsolat iránya még nem tisztázott²⁸.

Az automatikus szenzoros szűrés elősegíti a fontos és nem fontos ingerek megkülönböztetését. A szűrőn átjutott ingerek magasabb rendű feldolgozásához azonban szükséges rövidtávú emléknymok tárolása. A P3b a munkamemória működésének reflexiója, szerepe van a kontextuális információk frissítésében. Amennyiben nem működik megfelelően, akkor a külső változásokat kevésbé veszi észre az illető, ezáltal károsodik a környezettel való kapcsolata és valamilyen szinten a realitásterelés is. Ez egyaránt magyarázhatja az SZ-betegek negatív tüneteit és szociális zavarait. Az, hogy már az akut betegség kialakulása előtt is mérhető P3b deficit, rávilágít arra, hogy a figyelem zavara valóban az SZ előjele lehet és diagnosztikus jelentőséggel is bírhat, amennyiben prodroma gyanú esetén lehetőség van EP-vizsgálat lefolytatására. A már magas kockázatú csoportban is megfigyelhető P3b amplitúdócsökkenés^{14, 17} jelzi a korai figyelmi és végrehajtó funkció zavarát, ami így támpont lehet a prodroma diagnosztikájához.

A fentiek alapján látszik, hogy a hangingerek feldolgozásának szinte minden szakasza hibásan működik SZ-csoportokban, ingerelárasztáshoz vezet, ami megnehezíti a figyelem fókuszálását és fenntartását. A hallott beszéd elemzése így kevésbé hatékony, ami a kommunikációs és társas nehézségek (negatív tünetek) alapját képezheti. A hangingerek forrásával kapcsolatos visszacsatolási körök működési hibája magyarázatul szolgálhat az AH kialakulására. Az EP-vizsgálatok által pontosabb

képet kaphatunk arról, hogy az SZ-betegek idegrendszeri folyamatainak funkciózavarai hogyan járulnak hozzá a klinikai tünetek létrejöttéhez. Ezáltal a magas kockázatú csoportokban hasznos eszköznek bizonyulhatnak a minél korábbi intervenciók megtervezésében és az SZ-hajlamot magukban hordozó személyek szűrésében.

Az EP vizsgálatok az idegrendszer működésbeli eltéréseit jó időbeli felbontással mutatják meg SZ-betegeknél. A fentebb ismertetett zavarok teljes megértéséhez és az agy felépítésének elváltozásai-val való összefüggések feltáráshoz szükség van az EEG mellett radiológiai in vivo képalkotó vizsgálatok elvégzésére is. Ha például azonos mintán, azonos időben végeznek EP- és MR-mérést, leírhatóvá válik a hullámformák és agyi képletek közötti kapcsolat, vagyis az agy szerkezete és működése közötti összefüggés. Az idegrendszer fejlődése genetikailag meghatározott alapokon történik, amit a különféle környezeti hatások befolyásolnak az élet során; az SZ kialakulása ezen idegfejlődési folyamatok bizonyos ponton bekövetkező zavarához köthető valószínűleg. Ebből következően a biokémiai és genetikai tényezők vizsgálata nyújthat teljes körű magyarázatot a mentális rendellenességekhez vezető folyamatok természetére. A területi korlátok nem teszik lehetővé ezen összefüggések tárgyalását ebben a tanulmányban, de megemlíthető két példa. SZ-betegeknél az EN hosszú távú, ismételt mérésével egyre csökkenő amplitúdót mutattak ki, ami összefüggött a bal Heschl-tekervény térfogatcsökkenésével. Ez alapján feltételezhető, hogy SZ-ben a betegség előrehaladtával a szerkezeti és működésbeli eltérések fokozódnak, amit BZ-ben nem igazoltak⁹. A jobb oldali elülső cingularis kéreg térfogat csökkenése és a P3b amplitúdócsökkenése között szoros kapcsolat áll fenn SZ-csoportban, amely kifejezettebb súlyosabb negatív tünetek esetén, utalván arra, hogy ez az agyterület szerepet játszhat a negatív tünetek kialakulásában is¹⁸.

IRODALOM

1. *Olincy A, Braff DL, Adler LE, et al.* Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeated auditory stimuli: results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;119(1-3):175-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.004>.
2. *Turetsky BI, Greenwood TA, Olincy A, et al.* Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in

first-degree relatives of schizophrenia probands. *Biol Psychiatry* 2008;64(12):1051-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.018>.

3. *Rosburg T, Boutros NN, Ford JM.* Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia – a critical review. *Psychiatry Res* 2008;161(3):259-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.017>.

4. Johannesen JK, O'Donnell BF, Shekhar A, McGrew JH, Hetrick WP. Diagnostic specificity of neurophysiological endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2013;39(6):1219-29. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs093>.
5. Näätänen R, Kähkönen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12(1):125-35. <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145708009322>.
6. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2009;120(3):453-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029>.
7. Magno E, Yeap S, Thakore JH, Garavan H, De Sanctis P, Foxe JJ. Are auditory-evoked frequency and duration mismatch negativity deficits endophenotypic for schizophrenia? High-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives and first-episode and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;64(5):385-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.019>.
8. Mondragón-Maya A, Solís-Vivanco R, León-Ortiz P, et al. Reduced P3a amplitudes in antipsychotic naïve first-episode psychosis patients and individuals at clinical high-risk for psychosis. *J Psychiatr Res* 2013;47(6):755-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.12.017>.
9. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):521-9.
10. Nagai T, Tada M, Kirihara K, et al. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res* 2013;150(2-3):547-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.005>.
11. Sumiyoshi T, Miyanishi T, Seo T, Higuchi Y. Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Front Behav Neurosci* 2013;7:148. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00148>.
12. Kiang M, Braff DL, Sprock J, Light GA. The relationship between preattentive sensory processing deficits and age in schizophrenia patients. *Clin Neurophysiol* 2009;120(11):1949-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.019>.
13. Pesa N, Hermens DF, Battisti RA, Kaur M, Hickie IB, Solowij N. Delayed preattentive functioning in early psychosis patients with cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;222(3):507-18. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-012-2676-2>.
14. Şevik AE, Anil Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, Karahan S, Gürses N, Yıldız M. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: a family study. *Schizophr Res* 2011;130(1-3):195-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.018>.
15. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007;118(10):2128-48.
16. Ford JM, Roach BJ, Miller RM, Duncan CC, Hoffman RE, Mathalon DH. When it's time for a change: failures to track context in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2010;78(1):3-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.005>.
17. Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, et al. Familiarity of neural preparation and response control in childhood attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2013;43(9):1997-2011. <http://dx.doi.org/10.1017/S003329171200270X>.
18. Preuss UW, Zetzsche T, Pogarell O, et al. Anterior cingulum volumetry, auditory P300 in schizophrenia with negative symptoms. *Psychiatry Res* 2010;183(2):133-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.05.008>.
19. Turetsky BI, Bilker WB, Siegel SJ, Kohler CG, Gur RE. Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009;165(1-2):27-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.013>.
20. Smith DM, Grant B, Fisher DJ, Borraji G, Labelle A, Knott VJ. Auditory verbal hallucinations in schizophrenia correlate with P50 gating. *Clin Neurophysiol* 2013;124(7):1329-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.004>.
21. Smucny J, Olincy A, Eichman LC, Lyons E, Tregellas JR. Early sensory processing deficits predict sensitivity to distraction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;147(1):196-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.025>.
22. Ford JM, Mathalon DH. Anticipating the future: automatic prediction failures in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2012;83(2):232-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.09.004>.
23. Mathalon DH, Ford JM. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: evidence for an elemental deficit. *Clin EEG Neurosci* 2008;39(2):82-6.
24. Ford JM, Mathalon DH, Roach BJ, et al. Neurophysiological evidence of corollary discharge function during vocalization in psychotic patients and their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophr Bull* 2013;39(6):1272-80. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs129>.
25. Domján N, Csifcsák G, Drótos G, Janka Z, Szendi I. Different patterns of auditory information processing deficits in chronic schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophr Res* 2012;139(1-3):253-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.002>.
26. Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ. Auditory hallucinations and the P3a: attention-switching to speech in schizophrenia. *Biol Psychol* 2010;85(3):417-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.09.003>.
27. Stekelenburg JJ, Maes JP, Van Gool AR, Sitskoorn M, Vroomen J. Deficient multisensory integration in schizophrenia: an event-related potential study. *Schizophr Res* 2013;147(2-3):253-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.038>.
28. Kärger C, Sartory G, Kariofillis D, Wiltfang J, Müller BW. Mismatch negativity latency and cognitive function in schizophrenia. *PLoS One* 2014;9(4):e84536. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084536>.
29. Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ. Alterations of mismatch negativity (MMN) in schizophrenia patients with auditory hallucinations experiencing acute exacerbation of illness. *Schizophr Res* 2012;139(1-3):237-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.004>.
30. Rissling AJ, Park SH, Young JW, et al. Demand and modality of directed attention modulate "pre-attentive" sensory processes in schizophrenia patients and nonpsychiatric controls. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):326-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.035>.

LONG TERM FOLLOW-UP OF LESIONAL AND NON-LESIONAL PATIENTS WITH ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS IN SLOW WAVE SLEEP

Márta HEGYI¹, Zsuzsa SIEGLER¹, András FOGARASI¹, Péter BARSÍ², Péter HALÁSZ³

¹Bethesda Children's Hospital Epilepsy Center, Budapest

²MR Research Center, Budapest

³National Institute of Clinical Neuroscience, Budapest



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0021> | www.elitmed.hu

HOSSZMETSZETI SAJÁTSÁGOK LAESIÓS ÉS NEM LAESIÓS ESES- (ELEKTROMOS STATUS EPILEPTICUS LASSÚ HULLÁMÚ ALVÁSBAN) BETEGEKNÉL

Hegyí M, MD; Siegler Zs, MD; Fogarasi A, MD;

Barsí P, MD, PhD; Halász P, MD, PhD

Idegyogy Sz 2016;69(1–2):21–28.

Objectives – A retrospective study has been done at the Bethesda Children's Hospital Epilepsy Center with those patients whose EEG records fulfilled in one or more records the criteria of electrical status epilepticus in slow wave sleep (ESES) pattern, occupying at least 75% of NREM sleep with bilateral discharges, and had detailed disease history and long term follow-up data, between 2000 and 2012.

Patients and methods – Thirty-three patients (mean 11.1 ± 4.2 years of age) were studied by 171 sleep EEG records. Sleep was recorded after sleep deprivation or during spontaneous sleep at least for one hour length of NREM. From the 492 EEGs, 171 sleep records were performed (average five/patient). Average follow-up time was 7.5 years. Eighty-two ESES records have been analyzed in 15 non-lesional and 18 lesional (11 with dysgenetic and seven with perinatal - asphyxic or vascular origin) patients. Variability of seizure types, seizure frequency and frequency of status epilepticus was higher in the lesional group. Impairment of the cognitive functions was moderate and partial in the non-lesional, while severely damaged in the lesional group.

Results – EEG records of 29 patients showed unihemispherical spike fields with a perpendicular axis (in anterior, medial and posterior variants) to the Sylvian fissure, regardless their lesional or non-lesional origin. Only three (one non-lesional and two lesional) patients had bilateral synchronous spike-wave discharges with bilateral symmetric frontocentral spike fields.

The individual discharges of the sleep EEG pattern were very similar to the awake interictal records except their extension in time and field, their increased number, amplitude, and continuity of them and furthermore in the

Cél – Hosszmetszeti sajtáságok vizsgálata laesiós és nem laesiós ESES- (elektromos status epilepticus lassú hullámú alvásban) betegeknel.

Betegek és módszer – A Bethesda Gyermekkórház Epilepszia Centrum 2000–2012 között kezelt betegei közül retrospektív vizsgálatot végeztünk azon 33 gyermeknél (átlagéletkor: $11,1 \pm 4,2$ év), akik teljesítették az elektromos status epilepticus lassú hullámú alvásban (ESES) kritériumait és részletes követési adatokkal rendelkeztek (átlagos követési idő: 7,5 év). Átlagosan 14 kontrollvizsgálat történt betegenként, 492 EEG-vizsgálatot végeztünk, ebből 171 történt alvásban (átlag öt/beteg). Alvásmegvonás utáni minimum egyórás tartamú alvást vizsgáltunk. Az ESES kritériuma a NREM-alvás legalább 75%-át kitöltő kétoldali interictalis kisülések jelenléte volt. Nyolcvankét ESES-regisztrátumot elemeztünk. A betegeket két csoportra osztottuk: 15 nem laesiós és 18 laesiós (11 dysgeneticus és hét perinatales, asphyxiás vagy vascularis eredetű) volt.

Eredmények – Az EEG-kisülések potenciálmezeje 29 betegnél féltekei göcöt mutatott. A bipoláris potenciálmezők tengelyei a Sylvius-árokra merőlegesen helyezkedtek el (elülső, középső és hátsó változatban), függetlenül a laesiós vagy nem laesiós eredettől. Csak három betegnél (két laesiós és egy nem laesiós) észleltünk bilaterális szinkron tüskehullámmintát, bilaterális frontocentrális bipoláris axisú potenciálmezővel.

Az egyes tüskekisülések az ESES mintában az interictalis kisülésekhez nagyon hasonlóak voltak, csak potenciálmezejük kiterjedtségében, gyakoriságukban, amplitúdójukban, sorozatképző készségükben, ellenoldali terjedésük fokában és szinkronitásukban tértek el azoktól.

A rohamok és a status epilepticus gyakorisága, valamint a

Correspondent: Márta HEGYI MD, Bethesda Children's Hospital Epilepsy Center; 1146 Budapest, Ilka u. 57.
Phone: (06-1) 363-3901, fax: (06-1) 422-2759. E-mail: hegyimar@gmail.com

Érkezett: 2014. szeptember 17. Elfogadva: 2014. november 25.

increased trans-hemispherical propagation and their synchrony.

Conclusions – Assumed circuits involved in the pathomechanism of discharges during NREM sleep in ESES are discussed based on our findings.

Keywords: *electrical status epilepticus in slow wave sleep, discharge pattern, cognitive impairment, structural brain lesion, age dependency*

In 1971, *Patry, Lyagoubi and Tassinari*¹ described a „peculiar EEG pattern occurring almost continuously during sleep, characterized by apparently subclinical spike- and-waves, for variable length of time (months to years)” in six children with cognitive deficit. After this first publication Tassinari et al² introduced the term „Encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow wave sleep” (ESES). They suggested that „the condition of a protracted (years) status epilepticus in sleep can be the factor leading to severe mental deterioration and psychic disturbances”.

ESES syndrome is typically characterized by three components³: 1. Epilepsy: focal and apparently generalized seizures (unilateral or bilateral clonic seizures, tonic-clonic seizures, absences), partial motor seizures, complex partial seizures or epileptic falls. 2. Encephalopathy: deterioration, involving cognitive, behavioural and/or motor domains. 3. EEG pattern: status epilepticus during sleep, defined as the appearance at sleep onset of a pattern of diffuse epileptiform discharges (with different degrees of symmetry or even unilateral or focal) occurring in up to 85% of slow sleep and persisting for months or years³.

The syndrome starts in early childhood, seizures appear before the typical EEG pattern develops, and stops self limitedly before puberty leaving behind different degree of cognitive impairment depending on the time the pattern persists. Classical antiepileptic drugs are usually effective against the seizures but do not prevent ESES. Steroids, benzodiazepines, sulthiam and succinimid provide some hope.

Background of ESES etiologies can be sorted to two groups with or without structural brain lesion.

1. Non-lesional cases without MRI alteration. One of the first recognized patient group was benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCTS), where ESES was considered to be a possible deviant evolution of the disease. The concept was broadened to all variants of idiopathic

rohamok típusának változékonysága is nagyobb volt a laesiós csoportban. Míg a laesiós csoportra súlyos kognitív károsodás volt jellemző, addig a nem laesiós csoportba tartozó betegeknél csak enyhe vagy részleges funkciózavart észleltünk.

Következtetések – Észleléseink alapján tárgyaljuk az ESES-jelenségben feltehetően részt vevő neuronális kapcsolási körök szerepét a minta kialakításában.

Kulcsszavak: *elektromos status epilepticus lassú hullámú alvásban, EEG-kisülések mintázata, kognitív károsodás, strukturális agyi laesio, korfüggőség*

focal childhood epilepsy⁴⁻⁷ as an age dependent transitory (for years) idiopathic regional hyperexcitability syndrome underlied by a genetically based maturational abnormality^{7, 8}.

Recently a retrospective study including 196 patients with BCTS suggested that an “atypical” evolution into ESES or to Landau-Kleffner syndrome (LKS) is more common than previously reported, accounting for a total of 6.6% of patients and representing 65% of all “atypical” presentations of BCTS⁹. Other reports have shown that patients with a previous diagnosis of idiopathic partial epilepsy account for about one-third of the ESES cases^{10, 11}.

*Fejerman*¹² also recognized the atypical evolution of BCTS defined by the appearance of severe neuropsychological impairments and continuous spike-and-waves during slow sleep. Very much similar concept has been published by *Halász et al*¹³.

Since *Kellerman*¹⁴ first documented that patients with acquired epileptic aphasia or LKS had an extreme activation of spike-and-wave discharges during slow-wave sleep consistent with ESES, LKS is considered by several authors as a clinical variant, or a subtype of ESES^{11, 15-23}. Acquired opercular epilepsy with continuous dysphagia, dysarthria, drooling, delineated as an anterior variation of the perisylvian network disorders seem to belong also to epileptic disorders conjoined by ESES²⁴.

2. Another group of cases with evolution to ESES are children with structural abnormalities. In a series of 20 children, reviewed by *Bureau et al*²⁵, neuroimaging was abnormal in more than 60% of cases. Polymicrogyria (particularly in the perisylvianregion) has been reported in up to 18%²⁶. *Teixeira et al*²⁷ reported in their series of 40 patients with polymicrogyria that six children (15%) presented with continuous epileptiform abnormalities over a focal area in wakefulness, which became bilateral and synchronous during sleep. Hydrocephalus was present in approximately 30% of

ESES cases^{28, 29}. Early thalamic lesions seemed to be also strongly associated with sleep-enhanced epileptiform discharges³⁰⁻³⁶.

Patients and methods

Since the two groups of patients with ESES seem to be conspicuously different, our aim was to study similarity and differences between the two subgroups. This retrospective study has been done at the Bethesda Children's Hospital Epilepsy Center with those patients whose EEG records fulfilled the criteria of ESES pattern, occupying at least 75% of NREM sleep with bilateral discharges during spontaneous or after sleep deprivation achieved sleep, and who had detailed disease history and long term follow-up between 2000 and 2012.

Thirty-three patients (20 boys; mean age at last follow-up: 11.1 ± 4.2 years) were studied during 476 (average 14/patient) out-and in-patient follow-up occasions, usually in every three months. Age at first seizure was 4.3 ± 1.8 while age at first ESES EEG was 6.2 ± 2.4 years. Sleep was recorded after sleep deprivation or during spontaneous sleep at least for one hour length of NREM. From the 492 EEGs, 171 sleep records were performed (average five/patient). Average follow-up time was 7.5 years. Eighty-two ESES records have been analyzed in 18 lesional and 15 non-lesional patients. The EEGs have been evaluated by the same expert who is specialized in evaluation of childhood EEG records.

Seizures of the patients were analyzed in the majority by observations of the parents and sometimes by child neurologists and epilepsy nurses. Video-EEG was also performed in nine lesional and seven non-lesional cases. Cognitive functions were assessed by teachers' observations and learning achievements. MRI was performed in all patients according to an epilepsy protocol; in 29 patients with 3T, four patients with 1.5 T machines. MRI records were analyzed by a highly specialized neuroradiologist expert. FDG- PET was performed in six patients.

Cessation of the ESES process was established when at least 2-year seizure freedom and two years of ESES-free EEGs could have been established.

In the evaluation of seizure semiology, behavioural features, motor behavior and learning abilities a standard check-list was used. In characterization of cognitive abilities we held „normal” those children, who were doing well in normal nursery and school. Those who needed additional special education in normal school we called „educable”.

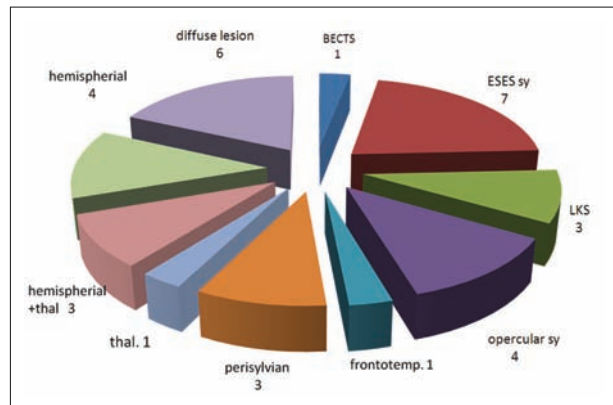


Figure 1. Etiology of the lesional patients (left) and syndromes of the non-lesional ESES patients (right)

We judged the child as „trainable” if special education school was needed and „employable” if further education was not possible, but was employable with limited abilities. There were some „uncooperative” patients.

To compare dynamically variable features we used the measure of number of patients representing the given feature in the year we analyzed. It was useful in comparing long term follow-up data. Similarly to get the maximal yearly occurrence rate for comparison in different seizure types, the children's cognitive abilities were categorized

Analyzing seizure frequency the most actively seizing one year of the ESES process was indicated. Four grade of seizure frequency were separated as “yearly seizing” who had <5 seizures a year, “weekly seizing” who had 1-5 seizures/month, “daily seizing” were patients with up to 10 seizures a day (and rare status epilepticus), while the category of “status epilepticus” was defined as status epilepticus for at least a whole year.

Due to the small size of subgroups, no statistical calculation was used.

Results

Our 33 patients were divided into two groups. In the first group (n=15) patients do not have any MRI alteration, in the second group (n=18) all of them had static structural lesion (**Figure 1**): 11 with dysgenetic and seven with perinatal (asphyxic or vascular) origin.

COMPARISON OF LESIONAL AND NON-LESIONAL PATIENTS

Age at the first seizure was similar at the two study groups. In both groups the first seizures appeared

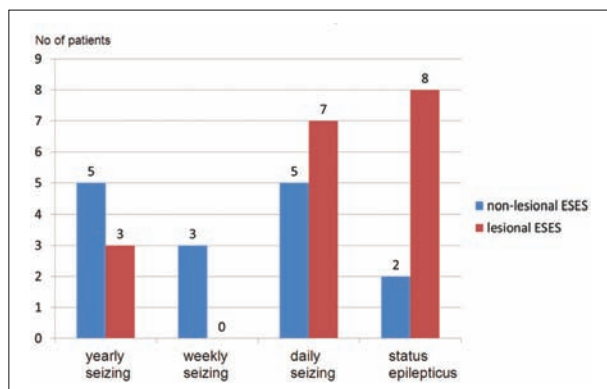


Figure 2. Seizure frequency in lesional and non-lesional patients

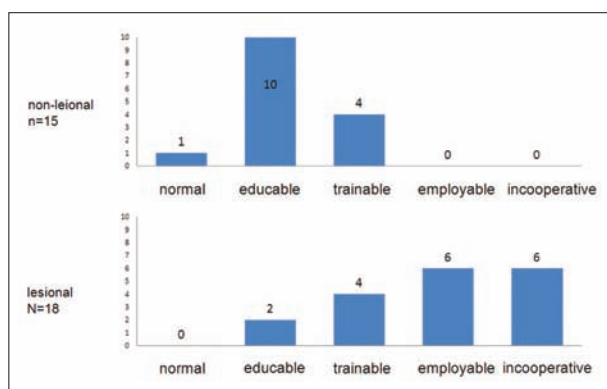


Figure 3. Cognitive functions in 33 ESES patients

during sleep. The *type of seizures* was more variable in the lesional group; complex partial seizures occurred only in this group and frequency of generalized tonic-clonic seizures was much more frequent compared with the non-lesional group. Changes in the lateralization of seizure symptoms across the observational time were more frequent in the non-lesional group. *Seizure frequency* was higher and status epilepticus occurred with much higher rate in the lesional group while the non-lesional patients usually had rare seizures (**Figure 2**).

Impairment of the cognitive functions was moderate and remained mainly in the form of partial losses, while the cognitive functions were damaged severely in the lesional group (**Figure 3**). Attention disorder was the most common symptom in both groups. During the course of the ESES process, non-lesional patients showed more fluctuation in their cognitive abilities.

NATURE OF DISCHARGES CONSTITUTING ESES

Individual discharges of the sleep EEG pattern were very similar to the awake interictal ones. The indi-

vidual discharges of the sleep EEG pattern were very similar to the awake interictal records except their extension in time and field, their increased number, amplitude, and continuity of them and furthermore in the increased trans-hemispherical propagation and their synchrony. Discharge regression was not parallel with seizure propensity which usually stopped earlier, while the electrical discharges still continue (similar observation: *Sanchez Fernández et al*³⁷). The augmentation of discharges during the increasing phase and later during the whole course of the ESES process showed a fluctuating course. Several variations were observed in the spatial (topical) configuration of the discharges. The increase in abundance of discharges seemed to be parallel with the increase in propagation of the discharges. There was also an increase in the synchrony of the discharges within both hemispheres. Regression showed the same patchy and stepwise character (**Figure 4**). The evolution of the discharges had always a „leading hemisphere” where changes appeared first and lasted longer during the regression. If propagation to the contralateral hemisphere occurred, it appeared first over the homologous territories, and the propagated discharges usually lag behind the leading hemisphere, similarly to earlier observations^{38, 39}.

Unihemispherical spike fields with a perpendicular axis to the Sylvian fissure were found in 29 patients (88%). According to the spatial distribution we called them as anterior, medial (central) and posterior spike fields (**Figures 4 and 5**). Lesional patients showed more variable changes within one record in the extension of spike fields (we called them as “mixed type”). Change in the position of the fields during the course of the ESES process was also analyzed and a shifting during the time course of the ESES process to the anterior direction was found in the non-lesional group. This phenomenon was not characteristic in the lesional patients, but the spatial distribution proved to be more variable along the repeated records.

TYPE AND SPATIAL DISTRIBUTION OF LESIONS INVESTIGATED BY NEUROIMAGING METHODS

According to the type of the MRI lesions 11 were dysgenetic (polymicrogyrias) and seven perinatal (asphyxic/vascular). Seven of them have diffuse hemispherical, three mainly perisylvian, one frontotemporal and four thalamic distribution (**Figure 1**). In cases of clear laterality, the side of the lesion was identical with the EEG spike field. Six patients had FDG-PET, in five of them the hypometabolic area was ipsilateral to the epileptiform discharges.

Two children underwent hemispherotomy; one became seizure free while the other achieved a 90% seizure reduction.

Discussion

As a main common characteristic both the lesional and non-lesional groups showed unihemispherical (anterior, medial or posterior) spike fields perpendicular to the axis of the perisylvian fissure. Contralateral discharges showed a delay and were frequently less extended. In the non-lesional group, sleep discharges were different from the awake interictal spikes only in frequency, propagation and synchronicity. Only three (one non-lesional and two lesional) patients had bilateral synchronous spike-wave discharges with bilateral symmetric fronto-central spike fields.

Severity of cognitive impairment as well as seizure manifestations (seizure frequency, length and variability of seizure types) proved to be more devastating in the lesional group. However, because of similarity in the extreme discharging process during sleep in both the lesional and non-lesional groups, it is not possible to attribute the whole epileptic disorder to the lesional damage, which seems to only increase the severity of the process.

The role of early thalamic lesion seems to be very controversial according to our data. Guzzetta et al³² found ESES in 29/32 (91%) patients with early thalamic lesion, while only four (12%) of our 33 ESES patients showed a thalamic lesion. Even if functional disorders of the thalamic structures may be assumed in more patients without MRI lesion, we think that structural brain damage including more specifically thalamic lesion cannot provide explanation to the whole process of the ESES phenomenon.

Thalamic lesion is also an issue in some studies³⁰⁻³⁶ trying to explain the bilateral synchronized spike-and wave pattern by the role of the thalamic synchronizing functional system. The first publications³ stated explicitly about generalized spike-and-

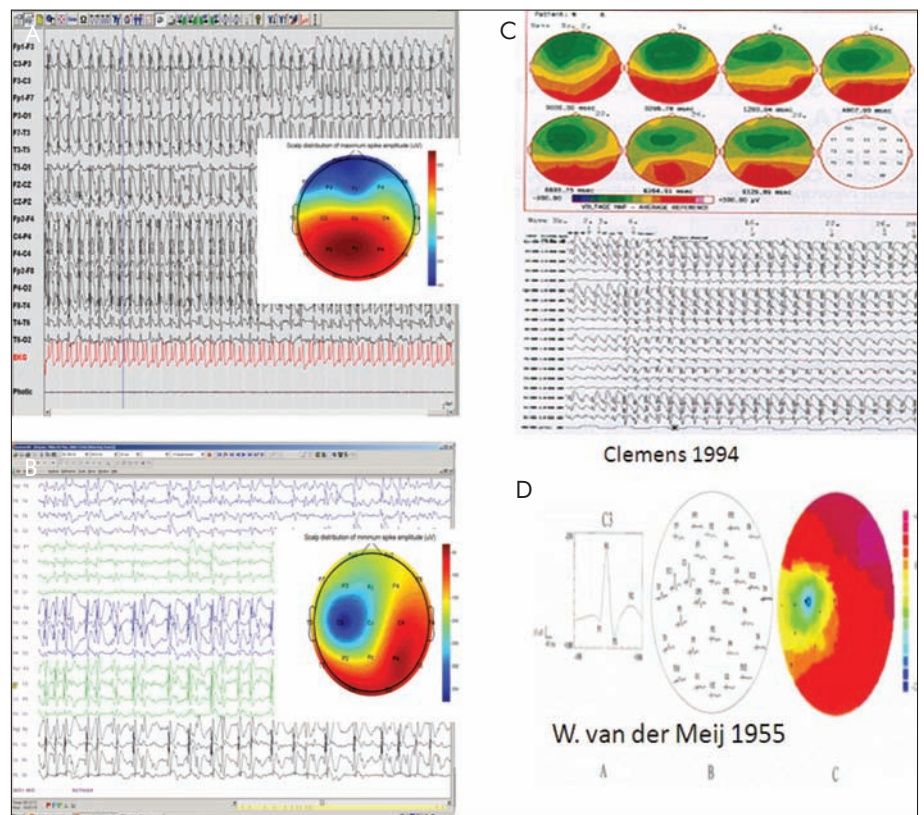


Figure 4. Two types of average discharge maps: **A** Bilateral synchronous spike-wave discharges with uniform bilateral symmetric dipole map (anterior negative and posterior positive half-fields) at the peak of the spikes, without unihemispherical phase reversal, observed in three cases. **B** Unihemispherical regional discharge with perisylvian phase reversal, observed in 29 cases. The axis of the dipole is in rectangular position to the Sylvian fissure. **C** The absence type classical bilateral synchronous spike-wave discharges and amplitude maps through the indicated spikes showing the same pattern as it was seen in the spike waves of ESES discharges (seen in only three of our patients). **D** Amplitude map of the centro-temporal spikes in Rolandic epilepsy showing similar pattern to ESES (observed in the large majority of our patients)

wave discharges (Figure 4) but it was not emphasized that these discharges differ from the classical „generalized spike and wave” pattern associated with idiopathic generalized epilepsies. The criteria of the Commission on Classification and Terminology of ILAE in 1989 were accordingly written. Not only the electro-morphology was considered to be “spike-and-wave” but the recent interpretations about the pathomechanism of the discharges also went back to the classical generalized spike-wave pattern. For example Loddenkemper et al⁴⁰ and Sánchez Fernández et al³⁷ hypothesized the association of ESES and early thalamic lesion as well as the Steriade model of spike-wave network related to the interrelationships within the cortico-thalamic system. This approach, however, cannot be supported by the nature of discharges constituting ESES. Our experiences rather support a focal/re-

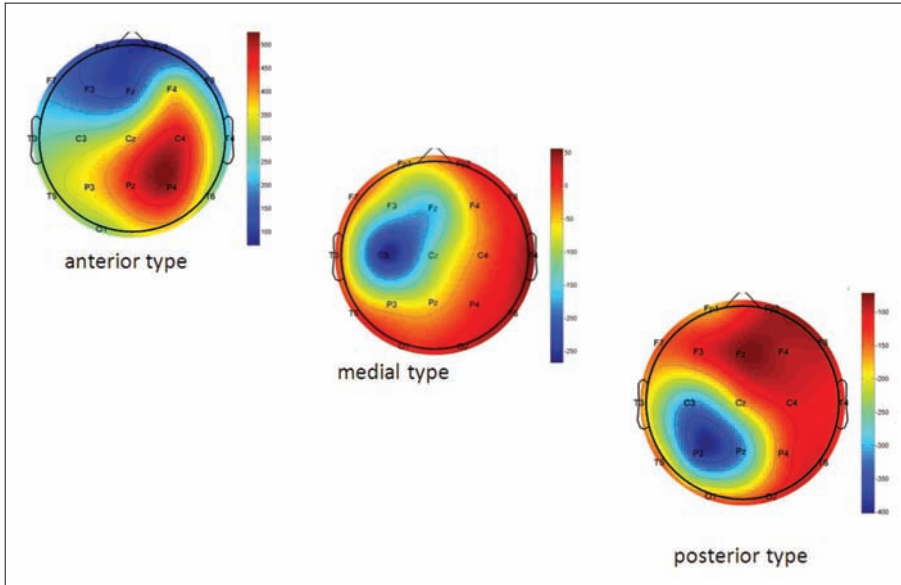


Figure 5. Typical spike field variants with perisylvian localization. The axis is perpendicular to the Sylvian fissure. Anterior, medial and posterior variants. All the maps represent average of several hundreds of individual discharges

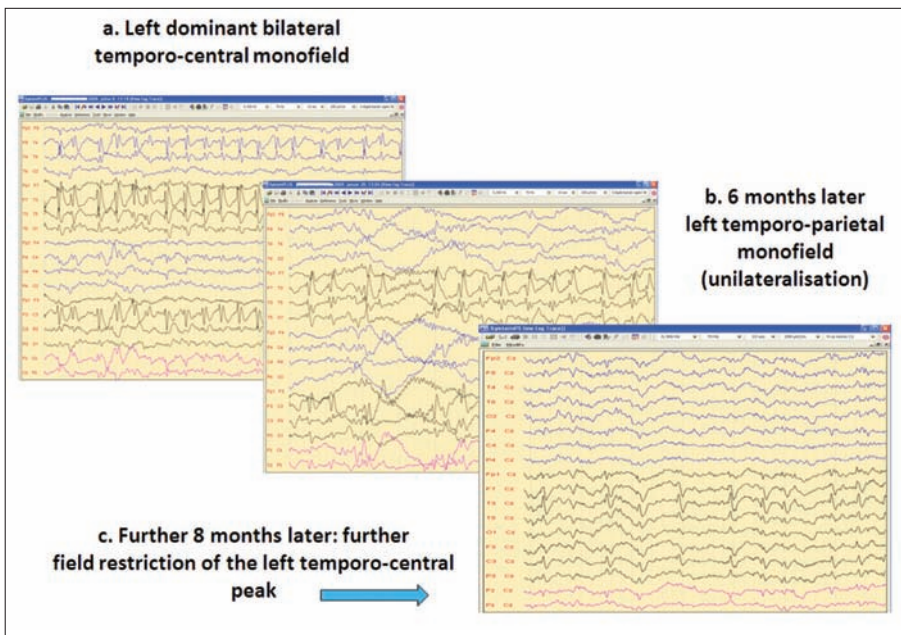


Figure 6. Evolution of ESES pattern in a patient. When ESES was in dissolution (improving) the pseudo-generalized pattern (A), first became unilateral (B) then more circumscribed (C)

gional origin of the discharges propagating to the contralateral hemisphere secondarily through the corpus callosum without the necessary involvement of the thalamic structures. Therefore in this paper we use the ESES (electrical status epilepticus in slow sleep) designation and avoid the otherwise accepted CSWS (continuous spike-wave in sleep)

activation experienced in idiopathic regional hyperexcitability syndromes. As activation of the discharges starts with stage 2, earlier than slow oscillations become overwhelming, not only slow waves, but spindles could be important factors (similarly to the BCTS spikes⁴⁵⁻⁴⁷).

As it was shown for other learning processes⁴⁸,

acronym not supporting a misleading opinion that the EEG pattern is identical with generalized spike-wave discharges.

Since the main source of the ESES process in non-lesional cases is the atypical variable of the idiopathic childhood regional hyperexcitability syndrome and discharges constituting ESES share the characteristics of the BCTS spikes (time span, type of EEG discharges and their dynamic nature), the most plausible idea is to derivate the ESES disorder from this type of epilepsy. Research on the genetic origin of BCTS and the other idiopathic regional hyperexcitability syndromes is promising. The genetic origin of the BCTS spikes as an important endophenotype is already proven^{21, 41, 42}. Genetic studies, however, did not penetrated as yet to involve the lesional ESES patients, although it is possible that similar genetic constellation might lead to the evolution of ESES in both the non-lesional and lesional patients and a common endophenotype for the extreme activation of spiking in NREM sleep might be responsible for the ESES evolution (Figure 6).

It is well known, that NREM sleep activates interictal epileptiform discharges (IEDs)⁴³ and REM sleep does not. In childhood idiopathic focal epilepsies, IEDs show an important activation in the number of discharges and also the scalp territory where they appear. Clemens and Majoros⁴⁴ showed that there is the strongest activation during slow wave sleep (stage 3-4) in the first cycle and during the descending slope of the cycles. Sleep activation (potentiation) in ESES far exceeds sleep

we can assume that sleep slow oscillation may promote importantly these plastic changes. At the beginning of the evolution, the epileptic learning process leading to a progression of epileptic discharges is overwhelming. Later the discharges turn to interfere more and more with slow wave down-scaling process and in that way impair normal plastic sleep function^{49, 50}.

Encephalopathy with ESES interferes with sleep EEG functions like spindling and slow wave oscillation and by this way interferes with learning capacities and memory consolidation of the young brain. Although this condition is reversible and disappears before puberty, certain imprinting processes needed for brain development at this age are not possible to substitute later. Therefore the early recognition and effective intervention are crucial in this disorder.

REFERENCES

1. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971;24:242-52.
2. Tassinari CA, Dravet C, Roger J. Encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977b;43:529-30.
3. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol* 2000;111(Suppl 2):S94-S102.
4. Dalla Bernardina B, Tassinari CA, Dravet C, Bureau M, Beghini G, Roger J. Benign focal epilepsy and "electrical status epilepticus" during sleep. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1978;8(3):350-3.
5. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Caraballo R, Fontana E, Colamaria V, Zullini E, et al. Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study. *Epilepsy Res* 1991;2(Suppl.):83-96.
6. Lerman P, Kivity S. The benign partial nonrolandic epilepsies (review). *J Clin Neurophysiol* 8. 1991. p. 275-87.
7. Panayiotopoulos CP. Early onset benign childhood occipital seizures: Panayiotopoulos syndrome. In: Panayiotopoulos CP, ed. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London: John Libbey; 1999. p. 133-47.
8. Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactoral pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989;149:152-8.
9. Tovia EI, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B, Heyman E, Waternberg N, Fattal-Valevski KU. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2011;52(8):1483-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03136.x>.
10. Saltik SI, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia* 2005;46(4):524-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.45004.x>.
11. Kramer UI, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treat-

LIMITATIONS OF THE STUDY

One limitation of this study is the lack of interictal EEG data before the beginning of the ESES process starts, since the majority of our patients showed the already evolved ESES pattern in their first sleep EEG record which was performed after their first seizure. Another limitation concerns the lack of sufficient investigation of the cognitive sphere of our patients by neuropsychological tests and follow-up including outcome measures. Due to the small size of subgroups, no statistical calculation was used.

ACKNOWLEDGEMENT

We are thankful to Dr. Péter Újma for his help in the signal analysis of ESES discharges as well as to Dr. Zsolt Lengyel for the PET images.

- ment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009;50(6):1517-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01891.x>.
12. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):9-12.
13. Halász P, Kelemen A, Clemens B, Saracz J, Rosdy B, Rásonyi G, Sziucs A. The perisylvian epileptic network. A unifying concept. *Ideggyogy Sz* 2005;20;58(1-2):21-31.
14. Kellermann K. Recurrent aphasia with subclinical bioelectric status epilepticus during sleep. *Eur J Pediatr* 1978 128:207-12.
15. Dulac O, Billard C, Arthuis M. Electroclinical and developmental aspects of epilepsy in the aphasia-epilepsy syndrome. [Article in French] *Arch Fr Pediatr* 1983;40(4):299-308.
16. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev* 2010;32(9).
17. De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain Dev* 1997;19(7):447-51.
18. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshé SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 2000;22(5):279-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(00\)00127-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(00)00127-3).
19. Van Bogaert P, et al. The epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: definition and management guidelines. *Acta Neurol Belg* 2006;106(2):52-60.
20. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15(2):50-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2008.03.002>.
21. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: insights into possible genetic factors. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):25-8.
22. García-Pe-as JJ. Neurocognitive dysfunction in electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome: Can the natural course of the syndrome be modified with early pharmacological treatment? *Rev Neurol* 2010;3;50(Suppl 3):S37-47.

23. Overvliet GM, Besseling RM, Vles JS, Hofman PA, Backes WH, van Hall MH, et al. Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: review of the literature. *Epilepsy Behav* 2010;19(4):550-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.09.015>.
24. López-Pisón J, Bajo-Delgado AF, Lalaguna-Mallada P, Calvo-Romero MR, Cabrerizo de Diago R, Pe-a-Segura JL. Bilateral anterior opercular syndrome as a manifestation of a non-convulsive epileptic state. *Rev Neurol* 2004;38(10):934-7.
25. Bureau M. Outstanding cases of CSWS and LKS: analysis of the data sheets provided by the participants. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al. (eds.). *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep: acquired epileptic aphasia and related conditions*. London: John Libbey; 1995. p. 213-6.
26. Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, Bonanni P, Ambrosetto G, Dravet C. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998;51(2):504-12.
27. Teixeira KC, Montenegro MA, Cendes F, Guimarães CA, Guerreiro CA, Guerreiro MM. Clinical and electroencephalographic features of patients with polymicrogyria. *J Clin Neurophysiol* 2007 24:244-51.
28. Veggiotti P, Beccaria F, Guerrini R, Capovilla G, Lanzi G. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 1999;40:1593-1601.
29. Caraballo RH, Bongiorno L, Cersósimo R, Semprino M, Espeche A, Fejerman N. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus: a study of nine cases. *Epilepsia* 2008;49(9):1520-7.
30. Monteiro JP, Roulet-Perez E, Davidoff V, Deonna T. Primary neonatal thalamic haemorrhage and epilepsy with continuous spike-wave during sleep: a longitudinal follow-up of a possible significant relation. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5(1):41-7. <http://dx.doi.org/10.1053/ejpn.2001.0403>.
31. Kelemen A, Barsi P, Gyrosok Z, Sarac J, Szucs A, Halász P. Thalamic lesion and epilepsy with generalized seizures, ESES and spike-wave paroxysms – report of three cases. *Seizure* 2006;15(6):454-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2006.05.006>.
32. Guzzetta F, Battaglia D, Veredice C, Donvito V, Pane M, Lettori D, Chiricozzi F, et al. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia* 2005;46(6):889-900. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.64504.x>.
33. Chieffo FD, Tartaglione T, Dravet C. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia*. 2005;46(6):889-900. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.64504.x>.
34. Andrade-Machado R. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentiated epileptiform activity. *Neurology* 2012 27;79(22):2218;author reply 2218-9.
35. Sánchez Fernández I, Takeoka M, Tas E, Peters JM, Prabhu SP, Stannard KM, et al. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentiated epileptiform activity. *Neurology* 2012;78(22):1721-7.
36. Quigg M, Noachtar S. Sleep-potentiated epileptic discharges, language regression, and pediatric thalamic lesions. *Neurology* 2012;78(22):1708-9.
37. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol* 2012;47(6):390-410. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.016>.
38. Kobayashi K, Nishibayashi N, Ohtsuka Y, Oka E, Ohtahara S. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and secondary bilateral synchrony. *Epilepsia* 1994; 35:1097-103. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02561.x>.
39. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louis SJ, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995;118(Pt 6):1529-46.
40. Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(2):154-64. <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e31821213eb>.
41. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45(9).
42. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013;45(9):1067-72.
43. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(1):4-20. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnp.0000206877.90232.cb>.
44. Clemens B, Majoros E. Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. II. Analysis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics. *Epilepsia* 1987;28(1):24-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb03617.x>.
45. Nobili L, Ferrillo F, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, De Negri E, et al. Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12-16 Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. *Clin Neurophysiol* 1999;110(1):39-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-5597\(98\)00041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00041-0).
46. Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (Rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2000;41:1053-6.
47. Beelke M, Nobili L, Baglietto MG, De Carli F, Robert A, De Negri E, et al. Relationship of sigma activity to sleep interictal epileptic discharges: a study in children affected by benign epilepsy with occipital paroxysms. *Epilepsy Res* 2000;40(2-3):179-86.
48. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 2003;15;62(2):143-50.
49. Bölsterli BK, Schmitt B, Bast T, Critelli H, Heinzele J, Jenni OG, Huber R. Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES). *Clin Neurophysiol* 2011;122(9):1779-87.
50. Heinzele BK, Fattinger S, Kurth S, LeBourgeois MK, Ringli M, et al. Wave location and density disturb sleep slow waves in patients with CSWS (continuous spike waves during sleep). *Epilepsia* 2014;55(4):584-91.
51. Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, Haut J, Klaas P, Gupta A, et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery* 2009;64(2):328-37.
52. Peltola ME, Liukkonen E, Granström ML, Paetau R, Kantola-Sorsa E, Valanne L, et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2011;52(3):602-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02783.x>.
53. Hegyi M, Siegler Z, Barsi P, Rudas G, Lengyel Z, Szakáll S, et al. Surgical treatment of resistant epilepsy, caused by hemispherical dysgenesis - case report. *Ideggyogy Sz* 2009;62(5-6):185-9.

INTERNET AND STROKE AWARENESS IN THE YOUNG HUNGARIAN POPULATION

Ferenc BARI, Anna TÓTH, Magda PRIBOJSZKI, Tibor NYÁRI, Erzsébet FORCZEK

Department of Medical Physics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0029> | www.elitmed.hu

Background – Although stroke mortality rate in Hungary has tapered off over the last years, it is still twice the European average. This statistic is alarming and a coordinated response is needed to deal with this situation when considering new ways of communication. There are currently more than 300 websites in Hungarian related to stroke prevention, acute stroke treatment, recovery and rehabilitation.

Aims and/or hypothesis – We sought to identify base level of stroke knowledge of the Hungarian students and the efficiency with which the knowledge disseminated by internet is actually utilized.

Methods – We surveyed 321 high-school and university students to determine their ability to extract specific information regarding stroke from Hungarian websites. The base level of knowledge was established by asking 15 structured, close-ended questions. After completing the questionnaire, students were asked to search individually on stroke in the internet where all the correct answers were available. After a 25-min search session they answered the same questionnaire. We recorded and analyzed all their internet activity during the search period.

Results – The students displayed a fair knowledge on the basics of stroke but their results did not change significantly after the 25-min search ($53 \pm 13\%$ vs. $63 \pm 14\%$). Only correct information given on demographic facts improved significantly. Most of the students used very simple search strategies and engines and only the first 5-10 web-pages were visited.

INTERNET ÉS A STROKE-TUDATOSSÁG A FIATAL MAGYAR POPULÁCIÓBAN

Bari F, PhD, DSc; Tóth A, MD; Pribojszki M, MD; Nyári T, PhD; Forczek E, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(1–2):29–36.

Előzmények – Habár a stroke halálozási aránya Magyarországon jelentősen csökkent az elmúlt években, még mindig kétszerese az európai átlagnak. A statisztika riasztó és összehangolt társadalmi válaszra van szükség ahhoz, hogy az új egészségkommunikációs lehetőségeket is segítségül véve kezelni tudjuk a helyzetet. Jelenleg több mint 300 magyar nyelvű internetes honlap támogatja a stroke-prevenációt, kíván segítséget nyújtani akut stroke esetekben és a rehabilitáció során.

Célkitűzések – Magyar diákok körében mértük fel a stroke-ra vonatkozó alapvető ismeretek szintjét, továbbá arra voltunk kíváncsiak, hogy az interneten rendelkezésre álló információkat milyen mértékben értik meg és tudják hasznosítani.

Módszerek – Vizsgálatunkba 321 középiskolás és egyetemi hallgatót vontunk be, és azt a kérdést vizsgáltuk, hogy mennyire képesek megtalálni a magyar weboldalakon a stroke-ra vonatkozó konkrét kérdésekre a helyes válaszokat. Az alapismereteket 15 strukturált, feleletválasztós kérdés megválaszolásával mértük fel. A kérdőív kitöltése után a résztvevőket arra kértük, hogy 25 percen keresztül tájékozódjanak az interneten a stroke-ra vonatkozóan, mert még egy kérdéssor megválaszolása vár rájuk. A tájékozódási időt követően az elsőt azonos kérdőívet kellett kitölteniük. A 25 perces tájékozódási idő alatt pontosan megfigyeltük internetes aktivitásukat, amelyet azt követően részletesen elemeztünk.

Correspondent: Ferenc BARI, PhD, DSc, Department of Medical Physics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Szeged; 6720 Szeged, Korányi fasor 9. E-mail: bari.ferenc@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2015. január 8. Elfogadva: 2015. február 16.

Conclusion – Analysis of the most often visited web-pages revealed that although stroke-related Hungarian web-based resources contain almost all the important and required information the unsuitable structure, lack of simplicity and verbosity hinder their effective public utilization.

Keywords: internet, stroke, websites, health-awareness in the young Hungarian population

Stroke affects about 38-42 000 patients a year in Hungary (population ~ 10 million), resulting in mortality or long lasting disability in a high percentage of victims. Despite promising trends in stroke mortality and morbidity observed over the past two decades, both indices are still rather high compared to those in Western-Europe. The incidence of stroke is still 1.5 to 2 times higher than the European average; moreover the mean age of patients in our country is 5-10 years lower than that in developed, Western countries^{1, 2}. The number of patients affected by stroke is three times higher than those suffering from myocardial infarction (www.stroketars.hu). Although acute stroke care has improved in Hungary (e.g.: functional network of stroke units across the country, increasing number of interventions done in the first 3-4.5 hr after stroke), the most promising and effective way to fight stroke remains prevention.

Stroke prevention is a complex problem but it is likely that major reductions in the burden of stroke can be achieved by providing better public education³⁻⁶. The general public often refers to the Internet for information to confirm or broaden their understanding of disease processes and conditions, and to research treatment options. A qualitative study⁷ analyzed what people were searching for when they accessed the Internet for health-care information. The top five reasons individuals searched the Internet for health-care information were to find information about: a medical condition, treatment options, symptoms of a certain medical condition, or advice about symptoms or treatment. Searching for health and disease-related information on the internet has become common among internet users⁸.

Eredmények – A diákok stroke-ra vonatkozó alapismeretei közepesek voltak és a 25 perces internetezés után csak minimális javulást tapasztaltunk (53±13% vs. 63±14%). Legtöbbet a demográfiai vonatkozású kérdésekre adott válaszok javultak. A diákok többsége nagyon egyszerű keresési stratégiákat használt és a legismertebb keresőmotorokat vette igénybe. Általában csak a kereső által felkínált első 5-10 weboldalon tájékozódott.

Konklúzió – A magyar nyelvű, stroke-kal kapcsolatos, internetes tájékoztatók részletes elemzéséből kitűnik, hogy bár bennük szinte minden lényeges információ fellelhető, a gondos szerkesztés hiánya, a gyakran bonyolult felépítés és a bőbeszédűség sokszor akadályozza azok széles körű hasznosítását.

Kulcsszavak: internet, stroke, weboldalak, egészségtudatosság a fiatal magyar populációban

Easy accessibility of various web-pages ranging from expert sites written for health-professionals to personal accounts such as blogs, or forums, videos offer a wide variety of mostly uncontrolled information. The younger generation obtains most information, including health-related knowledge, from the internet. It has been previously reported that non-English speaking populations search the internet predominantly in their native language⁹, raising the question of health information quality differences in languages other than English. Thus young Hungarian internet users could be a target for stroke prevention for various reasons: first of all, they will be potential stroke victims in decades, especially if they do not minimize their own risk factors; secondly, their stroke awareness could serve to alert their relatives (e.g.: parents or grandparents) of risk factors, and their stroke-related knowledge could help in emergency situations; and finally, web based information could be helpful in the secondary prevention and rehabilitation of the internet users affected relatives or friends.

Therefore, we aimed to gain information on the basic stroke-related knowledge in the young Hungarian population. In addition, we set up a simple paradigm to examine if a short search session on the Web could improve basic stroke-awareness.

Material and methods

A total of 321 Hungarian students (aging 17-22 yrs) were involved in the study. The students were divided into 4 groups. Group 1 (n=58) represented high school students with no known affiliation toward health sciences. Students in the 2nd group

(n=135) were first year medical students with presumed motivation towards but no prior education on stroke or cerebrovascular physiology/pathology. First year pharmacy students were recruited into Group 3 (n=67) who, similarly had no specific prior education in cerebrovascular disorders. Students in the 4th group (n=61) studied nursing and had some expected knowledge on stroke

Fifteen structured, close-ended questions (stroke definition, stroke symptoms and risk factors, stroke treatment, information sources, and demographic factors) were asked to assess the students baseline stroke awareness (**Table 1**). In a pilot study, 25 university employees (teachers, nurses, young fellows) were asked to complete and criticize the questionnaire and we modified it according to the remarks.

After completing the questionnaire, students were asked to search individually on stroke on the internet in Hungarian where all the correct answers were previously determined to be available. After a 25-min search session, the participants were asked to answer the same stroke-related questionnaire (the students were not aware that the surveys were identical). We recorded and off-line analyzed all their internet activity during the search period (the search terms and the web-pages visited were registered in every 10 s, every activity contained 150 individual records). Further, we have also evaluated and analyzed the most visited 15 web-pages with the help of two additional stroke experts.

DATA ANALYSIS

Kruskal-Wallis and one-sample z-tests were applied in data analyses. Proportions of changing were compared using one-sample z-test of both aggregated and the four groups. A p-value <0.05 was considered significant.

Results

Students responded all or nearly all (99-100%) of the questions. In general, they displayed a reasonable knowledge on basics of stroke and their results did not change significantly after the 25-min search session (53±13% vs. 63±14%). As expected, nursing students exhibited some more expertise and high school students were less informed (**Figure 1**).

In the first testing procedure the correct answer got the highest average score for 12 questions from 15. Three questions were incorrectly answered by the majority: 80% underestimated the yearly number of stroke victims in Hungary (~10 000 vs. the real ~ 40 000); they considered all stroke risk fac-

tors modifiable and they thought that the stroke incidence had still a bad tendency in Hungary (**Table 2**).

After the 25-min search session there was improvement (~10% or more) in 9 questions; there was no change in the success rate in four questions; and there was a slight decline in two questions. Two questions remained imperfectly answered by the majority but there was a considerable improvement in recognition of the non-modifiable risk factors (43.9% vs. 25.2%). The interesting issue is that although most of the students knew the expected action in emergency situation their information level did not improve on “what is the next” with the stroke patients after calling the ambulance. The decline in the right answers affected how to reduce risk factors and that arrhythmia could also be a warning sign for stroke (**Table 2**).

In the first round 82.4 % of the students listed hypertension as the most obvious and important risk factor for stroke (followed equally by smoking, obesity and lack of every-day training). After the search session, the portion of the right answers improved to 92.4%. A very high percentage of the students (92.4%) knew even at first that in case of stroke symptoms appear (sudden hemiparesis and speech disturbances) they have to call emergency medical services. In the second turn, knowledge on demographic facts improved significantly.

Since some of the possible answers were close to the correct ones (and some were really far from that) we defined a virtual distance for each answer (the correct one got the 0 value and the least acceptable got 8). Based on that categorization we calculated the average distance score for the individual questions. As shown on **Figure 2**, the average distance (indicating not only the correct but the “close-to” answers) got reduced except two questions (one is terminology and the other refers to the warning sign for stroke).

The students visited 10-12 websites during the 25-min searching period, spent 2-2.5 min on each on average. They typically selected websites obtained on the first page of hits and the students looked at the first-second screen.

Altogether 73 websites were visited; we display the most popular 10 on **Table 3**. Most of the students used very simple search strategies and engines (Google preferably) and only the web-pages listed on the first screen visited. The high school students used uncomplicated searching terms (like stroke or Hungarian synonyms); the university students followed more complex strategies (e.g. stroke AND risk factors, stroke AND diabetes etc.)

Table 1. *Questionnaire on baseline stroke awareness (correct answers are framed)*

<p>I. What do you think is the most frequent cause of death in Hungary?</p> <ol style="list-style-type: none"> stroke cancer heart attack cardiovascular disease emphysema. 	<ol style="list-style-type: none"> is the field of the neurologist is easiest in single males requires a CT scan.
<p>II. Stroke affects in our country annually approximately</p> <ol style="list-style-type: none"> 200 000 people 40 000 people 80 000 people 10 000 people 100 000 people. 	<p>X. What is the most important thing to do in case a person's right side of their body gets suddenly paralyzed, and their speech becomes slurred or garbled?</p> <ol style="list-style-type: none"> ensuring bed rest and sleep at their home calling the family practitioner calling an ambulance informing the relatives rubbing the paralyzed limbs and face.
<p>III. The incidence of stroke</p> <ol style="list-style-type: none"> is approximately 10% in males over 65 years of age decreases with progressing life time in Hungary is similar to that in Austria has lately shown a setback in our land is not really known in our land. 	<p>XI. The chance for successful rehabilitation after stroke is highest</p> <ol style="list-style-type: none"> if the patient gets into hospital within a day after the onset of symptoms if the patient receives professional medical care within 3 hours after a stroke has occurred if the patients receives the necessary treatment in the ambulance, and does not need to be taken to hospital if the rehabilitation takes place in Budapest if the patient does not lose consciousness.
<p>IV. Intracranial hemorrhage and stroke</p> <ol style="list-style-type: none"> cause similar symptoms, but follow different course of events are synonyms in general, public terminology reflect the severity of the disease are interrelated processes, but an experienced physician can distinguish them do not exclude each other. 	<p>XII. The acute treatment of a stroke patient</p> <ol style="list-style-type: none"> almost always involves neurosurgical intervention starts with controlling blood pressure is the task of a neurologist is best done at the emergency room or at a specialized unit does not involve hospitalization in the majority of the cases.
<p>V. What is the most important risk factor for stroke?</p> <ol style="list-style-type: none"> high blood pressure smoking cigarettes obesity or overweight (high BMI) physical inactivity diabetes. 	<p>XIII. The daily incidence of stroke</p> <ol style="list-style-type: none"> has a daily variation is higher in the second district of Budapest than in the Nyírség region 200-250 nationwide is higher in women than in men is random.
<p>VI. The risk factors for stroke</p> <ol style="list-style-type: none"> can all be controlled by proper life style Family history of stroke does not matter Age is an uncontrollable risk factor Almost all risk factors are potentially treatable by medication Excessive consumption of alcohol is not considered as a risk factor for stroke. 	<p>XIV. The rehabilitation of patients with hemorrhagic stroke</p> <ol style="list-style-type: none"> can be initiated almost immediately is mostly successful after a few weeks of bed rest is associated with more risk than benefit is mostly performed in a mental ward is mainly physical rather than mental process.
<p>VII. Warning signs of stroke can be:</p> <ol style="list-style-type: none"> fast breathing with whistling sound irregular heartbeat, palpitation stabbing pain in left shoulder frequent urination sudden loss of hair. 	<p>XV. Secondary stroke prevention</p> <ol style="list-style-type: none"> means that all effort must be done to control the second most important risk factor is negligible from medical point of view, but offers important help to the patient in order to improve the general quality of life means that measures must be taken to prevent the occurrence of a successive stroke must be attempted if the most important risk factor cannot be managed means that we must go to a doctor without hesitation after experiencing the first warning symptom.
<p>VIII. Stroke most frequently occurs</p> <ol style="list-style-type: none"> with nausea and diarrhea when blood clots block the blood flow in a brain blood vessel as a result of leaking blood vessels in the brain in women between 35-45 years of age before having a meal. 	
<p>IX. Stroke prevention</p> <ol style="list-style-type: none"> is mainly the task of the physician often requires total lifestyle changes 	

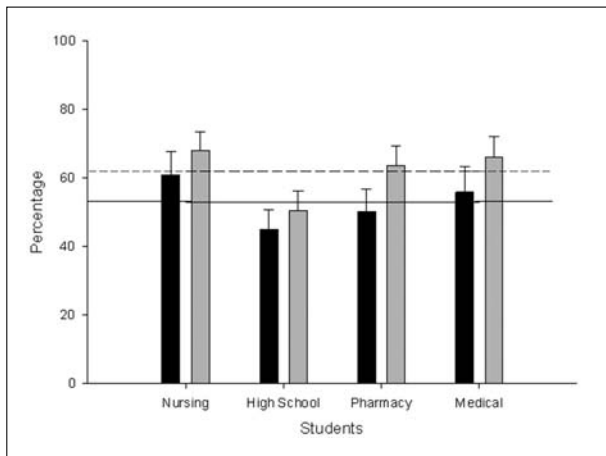


Figure 1. Effects of internet use on the rate of correct answers in the different groups studied. Black bars represent the results before the internet session and the grey ones that of after internet use (mean \pm SEM). Solid line indicates average of the correct answers before internet use and broken line denotes the average of correct answers after internet use. Altogether 321 students took part in the study (nursing students (n=61), high school students (n=58), first year pharmacy students (n=67) and first year medical students (n=135))

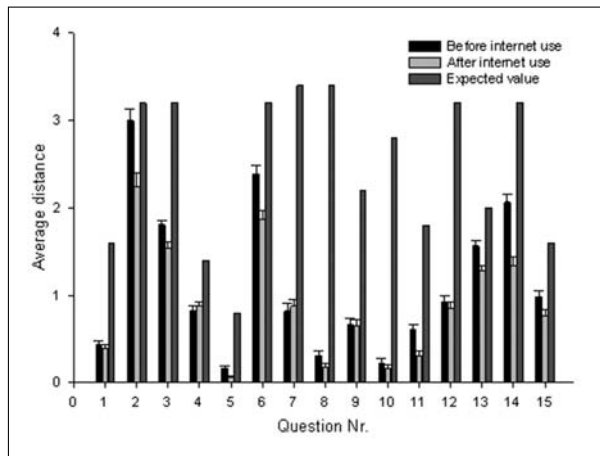


Figure 2. Effects of internet use on the vicinity of the correct answers before (black bars) and after (grey bars; mean \pm SEM). Since some of the possible answers were close to the correct ones (and some were really far from that) we defined a virtual distance for each answer (the correct one got the 0 value and the least acceptable got 8). Based on that categorization we calculated the means of distances (expected values in case of even, random distribution of the answers) score for the individual questions (indicated with dark grey bars)

Our analysis indicated that almost all web-pages are very descriptive starting with detailed demographic overview on stroke, followed by listing the most important risk factors. As our careful analysis revealed the symptoms and treatment options

(including the emergency situations) are typically presented in the 2nd -3rd chapter (which appears on the 2nd -3rd screen). In general, presentation of stroke-related information follows the classical academic style (as found in textbooks or handbooks).

Table 2. Summary of answers related to stroke awareness. Altogether 321 students were involved in the study. Order of questions is as indicated in Table 1 (where the grey box denotes the correct answer)

Question number	Before internet usage			After internet usage			Difference: after-before	z-score	p-value
	Number of correct answer	Number of total answer	Percentage	Number of correct answer	Number of total answer	Percentage			
1	240	321	74.77%	245	320	76.56%	1.80%	-0.760	0.447
2	77	321	23.99%	153	315	48.57%	24.58%	-8.813	0.000
3	46	320	14.38%	98	319	30.72%	16.35%	-6.338	0.000
4	139	318	43.71%	136	320	42.50%	-1.21%	0.437	0.662
5	264	319	82.76%	292	316	92.41%	9.65%	-6.504	0.000
6	80	318	25.16%	140	319	43.89%	18.73%	-6.731	0.000
7	171	320	53.44%	154	317	48.58%	-4.86%	1.738	0.082
8	268	319	84.01%	292	314	92.99%	8.98%	-6.284	0.000
9	233	319	73.04%	215	316	68.04%	-5.00%	1.916	0.055
10	292	316	92.41%	296	321	92.21%	-0.19%	0.128	0.898
11	233	315	73.97%	277	320	86.56%	12.59%	-6.554	0.000
12	184	313	58.79%	185	317	58.36%	-0.43%	0.153	0.878
13	80	313	25.56%	132	319	41.38%	15.82%	-5.683	0.000
14	115	314	36.62%	201	318	63.21%	26.58%	-9.768	0.000
15	136	314	43.31%	190	317	59.94%	16.62%	-6.012	0.000
Total	2558	4760	53.73%	3006	4768	63.06%	9.33%	-13.343	0.000

Table 3. *The most frequently visited Hungarian web-pages during the 25 min search sessions. None of the web-sites contained all the correct answers*

	Web page visited	Frequency of visits (%)	Nr of correct answers (pc/15questions)
1.	webbeteg.hu	74	12
2.	hazipatika.com	42	11
3.	wikipedia.org	35	9
4.	weborvos.hu	31	12
5.	stroketers.hu	26	9
6.	richter.hu	25	7
7.	egeszseg.origo.hu	18	8
8.	femina.hu	16	6
9.	medlist.com	15	11
10.	drinfo.hu	10	8

The oldest, and most used multilingual code for ethical conduct for medical and health related information on the Internet is the HONcode, created by Health on The Net (HON). Our analysis revealed that only two of the 15 carefully studied homepages contained HONcode certification. (The Health On the Net Foundation has elaborated the Code of Conduct to help standardize the reliability of medical and health information available on the World-Wide Web. Detailed information: <http://www.hon.ch/HONcode/>).

Discussion

This study was the first national survey investigating stroke awareness in the young Hungarian population. The study was also specifically designed to assess goal oriented searching behavior related to stroke.

The participants do not represent the overall young Hungarian population as all groups were composed of students either attending academic high schools or university and would likely have greater than average aptitudes towards academic endeavors; therefore, our study may overestimate the knowledge and attitudes of the young Hungarian population. In addition, since Szeged is an educational center in Hungary, the groups studied might have higher affinity towards the internet and internet-related health information than an age-matched population sampled from rural areas.

The novel results of the study can be summarized as follows: a) young Hungarian people displayed a fair, acceptable knowledge on basics of stroke measured by a 15-question test; b) even 25 min of focused search on the internet results in an

improvement in stroke awareness; c) students use very simple searching strategies and visit only the first 5-10 stroke-related websites d) the descriptive and public health oriented factual information is the most salient feature of the web pages; e) in most professional web-sites information on what to do in an emergency situation remains unclear f) medical terminology dominates the language on many web sites and there is an overwhelming amount of text on the pages.

We believe that communication problems did not influence the outcome of our study.

Before we started data collection we tested our questionnaire by administering it to educated, university-affiliated people and they answered the questions with 90-95% success rate. Therefore we assumed that the students would understand the questions and the terminology and we did not expect many unanswered questions. As anticipated, almost all questions were answered by all students (99-100%).

Although there are controversial opinions on how increased knowledge of stroke is translated into appropriate actions or behavior, one can assume that better informed people are more equipped to manage their risk factors or deal with an emergency situation¹⁰⁻¹³. It has also been published that education (and higher social status) increases the likelihood that a person will seek appropriate medical care.

It is a basic and very often overlooked question where the population gets stroke-related information. Several studies reveal that general population is not well informed about the early symptoms¹⁴, risk factors and treatment^{15, 16} of stroke. Since there are no systematic studies on the Hungarian population we only can anticipate that the situation in Hungary is similar to the neighboring countries since the incidence of stroke is extremely high in these countries¹⁷. The major resources are traditionally the family and the schooling system. Nowadays the media, including internet gets substantial influence on public health knowledge¹⁸.

In the Hungarian education system, there is some focus on appropriate life style but the curriculum does not specifically discuss the importance of epidemic of stroke in the elementary or high school education programs. The amount of accurate knowledge young people have about stroke likely varies according to personal motivation and what sources an individual has at their disposal such as family, school, media and Internet. As there is no specific strategy in the education system to draw attention to epidemics like stroke, students do not

reliably receive the critical health information that would allow them to make wise stroke-related decisions for themselves and their families.

In Hungary, there are regular media campaigns to increase stroke knowledge but their influence on public knowledge, especially on the younger generation has just started to be systematically studied¹⁹. Careful analysis of online searching trends (<http://www.google.com/trends/explore?q=stroke#q=stroke&geo=HU&cmpt=date>) reveals that there is a slight elevation in stroke-related web-based searching following a campaign period (usually April and May). The representation of young people in the increased search activity remains unidentified. In addition, regional distribution in the searching activity shows a higher incidence in the surrounding regions of the four medical schools in the county. Usually the campaigns are the most prevalent in university cities.

Although the situation in Hungary remains dire regarding cerebrovascular disease, it was promising to learn that almost all the students knew what to do in emergency situations. In addition, a large majority of the students was aware that the most important risk factor for stroke is hypertension, and that most stroke cases are thromboembolic. Our results are in agreement with the data published by *Wiszniewska et al*²⁰. They found that in the adult Polish population, knowledge of fundamental risk factors was sufficient, but recognition of cardiac arrhythmia was lacking.

Young Hungarian students were quite aware that lifestyle choices are related to risk of stroke but they still had some misconceptions and so there is still great potential for improvement. Similarly, the term “thrombolysis” was not used in the questionnaire but the importance of fast action (“Time is brain”) in an emergency situation was frequently recognized (~75%). This is important as it is crucial to recognize stroke symptoms early and respond quickly to access treatment within the time-window for thrombolysis.

Our data also indicate that even the younger (likely internet savvy) generation experiences problems when asked to collect relevant stroke-related information. Indeed, basic informatics skills are necessary for constructing an appropriate search strategy. In general, health education should involve the intentional use of the internet when seeking disease-related information. The present study also demonstrates that the stroke knowledge of medical and pharmacy students is far from perfect. This is not surprising as teaching on stroke via neurology, first aid medicine and infectious dis-

eases lectures are not included in the 1st semester curriculum. Despite being affiliated with health sciences, the students also may not have been motivated towards achieving excellence in answering the survey questions as they received no benefit for doing so.

Further, Hungarian stroke-related web pages contain an enormous amount of information but most of the web pages are poorly designed, very rarely up-dated and not checked by ordinary people.

Users prefer search engines (such as Google) rather than directly approaching specific e-health websites^{21, 22}. In the present study, the content analysis of the first ten websites that resulted from Google searches using the search terms provided by the participants revealed that public health websites do contain most of the relevant information on stroke in Hungarian. In contrast, most of the websites are designed for the general public but their style is often overcomplicated or confusing. The oldest, and most used multilingual code for ethical conduct for medical and health related information on the Internet is the HONcode, created by Health on The Net (HON). While HON does not filter sites for content quality, it guarantees a set of ethical standards in the presentation of information, enabling the readers to know the source and purpose of the provided information^{23, 24}. The amount of HON certified web sites was surprisingly low. Although other certification systems were not reviewed in this study, a lack of motivation to comply with standards or marketing considerations might explain why the majority of sites do not follow the HON principles. Educating Web content providers, health professionals and the general public about such systems and tools (free downloadable HON Code toolbar, www.hon.ch/HONtools/Patients/index.html) could be an important step towards improving health information quality on the Internet.

Our study confirms that the internet provides an essential tool for public education in the area of stroke. It also underlines that although educational campaigns on cerebrovascular diseases might be an important strategy for improving student knowledge, more understanding is needed about the way in which students seek and gain knowledge regarding health-related issues such as stroke. Understanding how students use various resources to learn about such topics could allow for the construction of more effective strategies to improve general awareness of stroke in the younger generation, as well as in the population in general.

ACKNOWLEDGEMENT

Supported by the European Union and co-funded by the European Social Fund. Project title: "Telemedicine-focused research activities on the

field of Mathematics, Informatics and Medical sciences" Project number: TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073.

REFERENCES

1. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:1424-31. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr045>.
2. Bhalla A, Grieve R, Rudd AG, Wolfe CD; BIOMED II European Study of Stroke Care. Stroke in the young: access to care and outcome; a Western versus eastern European perspective. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:360-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.04.002>.
3. Bereczki D, Mihálka L, Fekete I, Valikovics A, Csépany T, Fülesdi B, et al. The Debrecen Stroke Database: demographic characteristics, risk factors, stroke severity and outcome in 8088 consecutive hospitalised patients with acute cerebrovascular disease. *Int J Stroke* 2009;4:335-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00332.x>.
4. Szél I, Bereczki D, Fazekas G, Csiba L, Vekerdý-Nagy Z. Acute care and rehabilitation of patients with stroke in Hungary. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:601-4. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181aea30a>.
5. Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB, Hacke W, Cramer SC, Kaste M, et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke*. 2010;41:1084-99. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586156>.
6. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011;76:S85-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2011.07.023>.
7. Shuyler KS, Knight KM. What are patients seeking when they turn to the Internet? Qualitative content analysis of questions asked by visitors to an orthopaedics Web site. *J Med Internet Res* 2003;5:e24. <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.5.4.e24>.
8. Risk A, Dzenowagis J. Review of Internet health information quality initiatives. *J Med Internet Res* 2001;3:E28. <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.3.4.e28>.
9. Singh PM, Wight CA, Sercinoglu O, Wilasn DC, Boytsov A, Raizada MN. Language preferences on websites and in google searches for human health and food information. *J Med Internet Res* 2007;9:e18. <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.9.2.e18>.
10. Mikulík R, Goldemund D, Reif M, Brichta J, Neumann J, Jarkovský J, et al. Calling 911 in response to stroke: no change following a four-year educational campaign. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:342-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000330339>.
11. Moreira E, Correia M, Magalhães R, Silva MC. Stroke awareness in urban and rural populations from northern Portugal: knowledge and action are independent. *Neuro-epidemiology* 2011;36:265-73. <http://dx.doi.org/10.1159/000328867>.
12. Fassbender K, Balucani C, Walter S, Levine SR, Haass A, Grotta J. Streamlining of prehospital stroke management: the golden hour. *Lancet Neurol* 2013;12:585-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70100-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70100-5).
13. Akiyama H, Hasegawa Y. Stroke knowledge: a nationwide, internet-based survey of 11,121 inhabitants in Japan. *Intern Med* 2013;52:529-37. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9170>.
14. Miyamatsu N, Okamura T, Nakayama H, Toyoda K, Suzuki K, Toyota A, et al. Public awareness of early symptoms of stroke and information sources about stroke among the general Japanese population: the Acquisition of Stroke Knowledge Study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:241-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000347066>.
15. Kleindorfer D, Houry J, Broderick JP, Rademacher E, Woo D, Flaherty ML, et al. Temporal trends in public awareness of stroke: warning signs, risk factors, and treatment. *Stroke* 2009;40:2502-6. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.551861>.
16. Nicol MB, Thrift AG. Knowledge of risk factors and warning signs of stroke. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:137-47. <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.1.2.137.64085>.
17. Mihálka L, Smolanka V, Bulecza B, Mulesa S, Bereczki D. A population study of stroke in West Ukraine: incidence, stroke services, and 30-day case fatality. *Stroke* 200;32:2227-31. <http://dx.doi.org/10.1161/hs1001.097107>.
18. Boot CR, Meijman FJ. The public and the Internet: multifaceted drives for seeking health information. *Health Informatics J* 2010;16:145-56. <http://dx.doi.org/10.1177/1460458210364786>.
19. Fadgyas Z. (2013): in: [http://www.diabetes.hu/cikkek/hypertonia/0903/sikeres-volt-a-kampany\(in Hungarian\)](http://www.diabetes.hu/cikkek/hypertonia/0903/sikeres-volt-a-kampany(in%20Hungarian)).
20. Wiszniewska M, Głuszkiewicz M, Kobayashi A, Włodek A, Jezierska-Ostapczuk A, Fryze W, Członkowska A. Knowledge of risk factors and stroke symptoms among non-stroke patients. *Eur Neurol* 2012;67:220-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000335569>.
21. Berland GK, Elliott MN, Morales LS, et al. Health information on the Internet: accessibility, quality, and readability in English and Spanish. *JAMA* 2001;285:2612-21. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.20.2612>.
22. Betsch C, Wicker S. E-health use, vaccination knowledge and perception of own risk: drivers of vaccination uptake in medical students. *Vaccine* 2012;30:1143-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.021>.
23. Boyer C, Baujard V, Geissbuhler A. Evolution of health web certification through the HONCode experience. *Stud Health Technol Inform* 2011;169:53-7.
24. Soobrah R, Clark SK. Your patient information website: how good is it? *Colorectal Dis* 2012;14:e90-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02792.x>.

RITKA IDEGRENDSZERI BETEGSÉGEK KEZELÉSÉRE SZOLGÁLÓ GYÓGYSZEREK TÁMOGATÁSA. ÁRVA GYÓGYSZEREK RITKA NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEKBE

SZEGEDI Márta¹, KOSZTOLÁNYI György², BONCZ Imre³, MOLNÁR Mária Judit¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0037> | www.elitmed.hu

FINANCING OF MEDICINES FOR TREATMENT OF RARE DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM. ORPHAN DRUGS IN RARE NEUROLOGICAL DISEASES

Szegedi M, MD; Kosztolányi Gy, MD; Boncz I, MD;
Molnár MJ, MD

Ideggogy Sz 2016;69(1-2):37-45.

Célkitűzés – A ritka kórképek 60-70%-ánál idegrendszeri érintettséggel kell számolni. A közlemény célja a magyar társadalombiztosítás keretében finanszírozott, ritka neurológiai betegségek kezelésére szolgáló – árva – gyógyszerek finanszírozási formáinak és költségvonzatának bemutatása 2012-ben.

A vizsgálat módszere – Az Orphanet portál gyógyszerlistája alapján kiválogattuk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár publikus gyógyszertervezéséből a 2012-ben támogatott, ritka neurológiai kórképek árva gyógyszereit, valamint lekértük a nem támogatott, de egyedi méltányosság keretében finanszírozott, szintén árva termékek adatait. Három olyan készítmény is szerepelt az elemzésben, melyek eddig árva minősítést nem kaptak, de forgalomba hozatali engedélyük ritka neurológiai kórkép kezelésének indikációjára szól. A gyógyszereket támogatástípusonként csoportosítottuk és meghatároztuk azok költségadatait.

Eredmények – A 2012-ben társadalombiztosítás keretében elérhető 37 ritka betegség kezelésére indikált készítmény közül 17 neurológiai érintettséggel járó kórkép kezelésére törzskönyvezett. A legtöbb gyógyszerhez (14 termék) ártámogatás alapú egyedi méltányosság útján juthattak a betegek. A ritka idegrendszeri betegségek kezelésére szolgáló nagy költségvonzatú készítményekre fordított támogatás összege 2012-ben 387 beteg részére több mint 4,5 milliárd forint volt, amely a teljes gyógyszerkassza 1,4%-a.

Objectives – Nervous system involvement is expected up to 60-70% in case of rare diseases. This article aims to present the financial methods and expenditures of rare neurological diseases' orphan medicinal products being financed in the frame of Hungarian social insurance system in 2012.

Methods – The subsidized orphan medicines were selected on the Orphanet portal 2012 while orphans financed by compassionate use were provided by the Hungarian National Insurance Fund Administration (OEP) database. Three products exist without orphan designation, however those are intended for the treatment of rare neurological ailments. The medicines were categorized by financial methods and determined by costs.

Results – Numerically, out of 36 pieces of subsidized orphan or orphan criteria fulfilled medicines 17 were authorized for the treatments of rare neurological diseases in the year of 2012. Most of the drugs (14 pieces) were to be financed in the frame of compassionate use by the reimbursement system. The cost amount of social insurance for 387 rare neurological disease patients reached more than 4.5 billion HUF (1.4% of the total pharmaceutical budget in outpatient care).

Conclusions – In Hungary half of the subsidized orphans are intended for the treatments of rare neurological ailments. 30% of the total amount of social insurance for rare diseases' medicinal treatments were used to subsidizing rare neurological disease patients in 2012. Most of the orphan

Levelező szerző (correspondent): Dr. SZEGEDI Márta, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete; 1083 Budapest, Tömő u. 25-29. E-mail: szegedi.marta@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2014. május 25. Elfogadva: 2014. szeptember 26.

Következtetések – Magyarországon a társadalombiztosítás keretében finanszírozott árva gyógyszerek fele neurológiai érintettséggel járó betegség kezelésére indikált, ennek költsége a 2012. évi orphan gyógyszer-támogatás 30%-át tette ki. Az árva gyógyszerkészítmények többsége ártámogatás alapú egyedi méltányosság keretében került finanszírozásra. Ez a támogatási forma azonban számos problémát vetett fel, amelyek megoldására a 2012. év végén új finanszírozási javaslatok kerültek kidolgozásra, melyek 2013. január 1-jétől már pilot fázisban bevezetésre kerültek (intézményi felhasználáshoz kötött egyedi méltányosság, illetve extra finanszírozás). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a ritka neurológiai betegségek kezelésére használt árva gyógyszerek az orphan paletta jelentős részét teszik ki. A hazai betegek OEP által finanszírozott kezelése az elmúlt években extrém költségvonzatuk ellenére csaknem teljes mértékben megvalósult. Annak érdekében, hogy minél több ritka neurológiai beteg juthasson támogatott terápiához, a finanszírozó és a szakma képviselőinek szoros és folyamatos kollaborációja szükséges az optimális támogatási forma identifikálásához.

Kulcsszavak: ritka neurológiai betegség, árva gyógyszer, méltányosság

medicines were to be financed in the frame of compassionate use by the reimbursement system for outpatient care. Consequently, a great deal of crucial problems occurred in relation with the unconventional subsidizing method. At the end of 2012 new financial methods have been elaborated and introduced in a pilot phase from 1 January 2013. In spite of the high cost commitment, nearly the entire diagnosed rare disease subpopulation have been provided with subsidized treatments in Hungary. In order to facilitate the access to orphan medicines, collaboration shall be achieved by financing authority and professionals for identifying the decently sustainable, affordable and viable financial method.

Keywords: rare neurological disease, orphan drug, compassionate use

Bevezetés

Hazánkban és nemzetközileg is kiemelt aktualitását a ritka betegségek területe, amely kórképek 60-70%-a esetén neurológiai érintettséggel kell számolni¹. Az orvostudomány eddigi ismeretei alapján mintegy 7000 ritka betegség ismert.

Ritka betegség az Európai Bizottság meghatározása szerint olyan életet veszélyeztető, vagy tartós fogyatékossgal fenyegető betegség, melynek előfordulási gyakorisága (prevalenciája) nem több, mint öt eset/10 000 lakos².

Világszerte fókuszban vannak a ritka betegségek kezelésére szolgáló, úgynevezett árva gyógyszerek („orphan drugs”) fejlesztése és finanszírozásuk problémaköre.

A molekuláris technológiák, a genomikai medicina forradalmát tapasztalhatjuk napjainkban. Ennek következtében rendkívül gyors ütemben fejlődik a molekuláris diagnosztika. A konkrét diagnózist követő célzott kezelések új terápiás kihívásokat jelentenek. *Gordon E. Moore* törvényéhez hasonlóan a molekuláris biológia tudományterületén, a molekuláris technológiában a következő években ugyanolyan gyors fejlődés várható, mint a digitális elektronikában, amely ütem 18 havonta a komputer teljesítményének megduplázódását jósolja³.

GYÓGYSZERPIACI TENDENCIÁK

A piacgazdaság valamennyi ágazata – beleértve a gyógyszerpiacot is – számos tényező által befolyásoltan felgyorsult ütemben változik. A 21. században az innovációs trendek jelentősen megváltoztak, a modern gyógyszeriparnak új kihívásokkal kell szembenéznie a folytonos fejlődés és teljesítménynövelés kényszerének megfelelően.

Innovatív-generikus piaci viszonyok

A „blockbuster”, más néven „kasszasiker” termékek korszaka a múlté. Ezek az originális molekulák az elmúlt évtizedekben fő bevételi forrásként szolgálták a gyógyszeripari nagyvállalatok számára, azonban a készítmények szabadalmának lejártával grandiózus hiány keletkezett a vállalatok bevételi oldalán. Az intenzív kutatási-fejlesztési (K+F) tevékenység ellenére az elmúlt 10 évben a piacra kerülő originális gyógyszerek száma csökkenő tendenciát mutatott. Következésképpen az innovatív ipari szegmens egyrészt konkurálni kényszerül az olcsóbb generikus piaci szereplőkkel; másrészt folyamatos kényszer alatt áll, hogy a kiesett hozam fedezetül újabb és újabb innovatív készítményekkel lépjenek piacra, amelyek K+F folyamatai meglehetősen költségigényesek. Az ipari szereplők

különböző módon adaptálódnak a piaci kihívásokhoz:

1. Az úgynevezett „integrációs megközelítés” stratégiáját követő vállalatok a generikus iparágba belépve generikus vállalatokat vásárolnak fel, ezáltal mérsékelve a szabadalmak lejártával létrejövő bevételkiesést és redukálva a generikus konkurencia hatásait. Így ugyanazon vállalat kínál innovatív termékeket és generikus gyógyszereket. Egyes vállalatok széles terápiás palettát forgalmaznak, mások bizonyos terápiás szakterületekre specializálódnak. A generikus készítmények ugyan jóval alacsonyabb kutatási-fejlesztési, illetve előállítási költséggel bírnak, viszont alacsonyabb bevételi forrást is jelentenek⁴.

2. A tendencia fordított irányba is mozog: egyes generikus múlttal bíró cégek a nagyobb hozammal kecsegtető innovatív termékek forgalmazásába kezdenek, de nem fordulnak el a generikumok gyártásától.

3. Egy másik adaptációs stratégia szerint a vegyes profilú vállalatok némelyike kivonult a generikus piacról.

4. A „mérlegen kívüli konstrukciójú kutatási-fejlesztési modellt” követő nagyvállalatok K+F tevékenységét végző egységei önálló, független vállalkozásként; központokként funkcionálnak⁵.

Folytonos innováció biztosítása

A gyógyszeripari innovációt a *kielégítetlen egészségügyi szükségletek* („*unmet medical needs*”) vezetik, amely szükségletek különböző formákban jelenhetnek meg:

a. Az *individualizált medicina* (személyre szabott orvoslás) formájában, amely a beteg genomikája, a rá ható környezeti tényezők és a betegség egyedi jellegzetességei alapján választja ki az optimális terápiát. Ennek következtében a nagy gyakorisággal előforduló „népbetegségek” alcsoportokra történő tagolásával szelektálja az adott terápiára jól és rosszul reagálókat, illetve a mellékhatásokkal rendelkezőket.

b. Mind a ritka, mind a társadalom számára egyre nagyobb problémát jelentő betegségekben új, innovatív kezelési lehetőségek kidolgozása.

A két terület a ritka betegségek kezelése tekintetében összefonódhat, hiszen sok esetben a nagy „népbetegségek” altípusaiban akár több ritka kórkép is megjelenhet. Például a Parkinson-szindrómának ismert több monogénes öröklődésmenettel jellemezhető formája is, annak ellenére, hogy a betegek többsége poligénes öröklődésű, komplex Parkinson-betegségben szenved. A monogénes, illetve poligénes formák kezelése eltérő lehet⁶. A

RÖVIDÍTÉS

ÁGY:	árva gyógyszer
EMA:	European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügyi Hatóság)
EMMI:	Emberi Erőforrások Minisztériuma
ENSZ:	Egyesült Nemzetek Szövetsége
EPAR:	European Public Assessment Report (Európai Nyilvános Értékelési Beszámoló)
FDA:	Food and Drug Administration (Egyesült Államok Élelmiszer-, és Gyógyszerügyi Igazgatósága)
K+F:	Kutatás és Fejlesztés
MPS:	mucopolysaccharidosis
NGM:	Nemzetgazdasági Minisztérium
OD:	orphan drug (árva gyógyszer)
OEP:	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
RB:	ritka betegség
UN:	United Nations (Egyesült Nemzetek Szövetsége, ENSZ)
WHO:	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

legtöbb ritka betegség kezelése megoldatlan, ezért a globális gyógyszerpiac kiemelt szegmense, az árva-gyógyszer-ipar célozza meg ezt a terápiás hiányterületet és ennek következtében előtérbe kerülnek az orphan termékek.

AZ ÁRVA GYÓGYSZEREK

Az Európai Unióban és az Amerikai Egyesült Államokban az orphan termékek meghatározása nem azonos.

Az *árva gyógyszerek* a ritka betegségek kezelésére szolgáló terapeutikumok. Minősítési kritériumaikat egy, az árva gyógyszerekről szóló uniós jogszabály határozza meg. Az 1999. december 16-i 141/2000/EK Európai Parlamenti és Tanácsi Rendelet egyben ismerteti a ritka betegségek kezelésére, megelőzésére és/vagy diagnosztikájára szolgáló gyógyszerek/metodikák kutatását, fejlesztését és forgalmazását támogató elemeket (például: 10 éves piaci kizárólagosság, közösségi forgalomba hozatali engedélyezés stb).

Az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (European Medicines Agency, EMA) kritériumai egy gyógyszerkészítményre vonatkozóan az „árva megjelölés” jogosultságát a következőkben fogalmazza meg: 1. az életet veszélyeztető, vagy tartós fogyatékossgal járó betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztikájára szolgál; a fejlesztett gyógyszer szignifikáns hasznot eredményez a beteg által érintettek számára; 2. az uniós prevalencia nem nagyobb, mint 5/10 000 vagy nem valószínűsíthető,

hogy a gyógyszer értékesítése elegendő térítésül szolgál a kifejlesztéséhez szükséges befektetés fedezetére; 3. nincs az állapot kezelésére, megelőzésére, diagnosztikára kielégítő, az érintettek számára engedélyezhető eljárás.

Az árva megjelölés alkalmazhatóságát az EMA Árva Gyógyszeripari Termékekért Felelős Bizottsága vizsgálja az általa kiépített szakértői hálózat segítségével⁷.

Az egyesült államokbeli meghatározás szerint az „orphan” megjelölés alkalmazásának előírásai: 1. a betegség vagy az állapot, amelyre a készítmény alkalmazása kérelmezett, kevesebb mint 200 000 embert érint az Egyesült Államokban évente, vagy 2. 200 000 vagy több embert érint (het) évenként az Egyesült Államokban és reálisan nem elvárható, hogy a gyógyszer kutatási és fejlesztési költségeit fedezi az egyesült államokbeli eladási forgalma⁸.

A különbség közelítése céljából született egy közös európai uniós és amerikai (EMA/FDA) alkalmazás az „árva” megjelöléshez: a gyógyszer a ritka betegség vagy állapot diagnosztikára, kezelésére vagy megelőzésére alkalmas az Európai Bizottság 1999. december 16-i 141/2000. és 847/2000. jogszabályaival összhangban, valamint az Amerikai Egyesült Államok Szövetségi Élelmiszer-, Gyógyszer-, és Kozmetikumra vonatkozó Törvényének 526. cikkelye alapján. Ilyen esetben a forgalmazónak lehetősége van ugyanazon gyógyszeripari termék árva minősítési kérelmét benyújtani az európai (EMA) és az amerikai (FDA) gyógyszerügyi hatóságokhoz, két eljárás keretében, a fenti jogszabályokban meghatározott közös módon⁹.

Az árva gyógyszerek költségvonzata és finanszírozása

Az orphan készítmények költsége általánosságban nagyságrendekkel meghaladja egyéb betegségek terápiájára szolgáló készítményekét. Költséghatékonyosságuk nem értelmezhető az egyéb gyógyszerekre vonatkozó módon, mely jelentős akadály a transzparens társadalombiztosítási befogadási rendszerbe való beillesztésnek. Az „árva gyógyszer” státusz összetett – lényegiekben tudományos; forgalomba hozatali engedélyezési; árképzési, finanszírozási; gyógyszerhozzáférési szempontokon alapul.

Azonban nem elhanyagolandó tény, hogy a ritka betegségek nem csak kizárólagosan árva gyógyszerrel kezelhetők.

A technológia fejlődésének köszönhetően a diagnosztika javulása, a betegségek egyre hatékonyabb prevenciója társadalmunkban az átlagéletkor növekedését eredményezi. Így egyre több időskori

betegség szorul kezelésre. Az idősödő társadalomban a vezető morbiditási és mortalitási okokként a szív-, érrendszeri, daganatos, valamint a neurodegeneratív betegségek tehetőek felelőssé. Ezek olyan krónikus betegségek, melyek folyamatos kezelést, hosszan tartó egészségügyi ellátást igényelnek. Ennek következtében az egészségügyre fordított költségvetési kiadások fokozódnak. A rendkívül gyors ütemben fejlődő diagnosztika egyre több ritka kórkép azonosítását teszi lehetővé. Számos új, genetikailag determinált neurológiai betegség kerül évente leírásra. A kielégítetlen terápiás igényre a gyógyszeripar igyekszik válaszolni, és egyre nagyobb számban kerülnek nagy költségű termékek a piacra. Felmerül a kérdés: a társadalombiztosítás *jelenlegi* rendszere meddig tartható fenn ilyen körülmények között? Az árva gyógyszerek költségvetési vonzatait illetően további etikai kérdések vetődnek fel, amelyeket nemzetközi szervezetek, platformok, mint a WHO, az ENSZ vagy az Európai Unió Kormányzati Csoportja is diszkutál: Egy gyógyszer vonatkozásában – amely az orvostudomány aspektusából lehetőség az adott kórkép kezelésére – a közfinanszírozás szempontjából hol van az a határérték, ameddig megfizethető? Alapvető szükségletnek számítanak-e a ritka betegség kezelésére szolgáló gyógyszerek – az egyén, illetve a társadalom nézőpontjából? Kik vegyenek részt a döntéshozatali folyamatokban¹⁰⁻¹²?

Módszerek

A ritka betegségek kezelésére európai uniós forgalomba hozatali engedéllyel¹³ rendelkező árva gyógyszerek az Orphanet portálon¹⁴ találhatóak. A 2012. évi gyógyszerlista alapján kiválogattuk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár publikus gyógyszertervezéséből a társadalombiztosítási támogatásban részesült ritka neurológiai kórképek árva gyógyszereit. Mivel a publikus gyógyszertervezésben nem voltak megtalálhatóak, így lekértük a klasszikus értelemben nem támogatott, de egyedi méltányosság keretében finanszírozott, ritka neurológiai betegségek kezelésére törzskönyvezett készítmények adatait^{15, 16}.

A gyógyszereket támogatástípusonként csoportosítottuk¹⁷:

- járóbeteg-ellátás keretében, vény alapon, „klasszikus” ártámogatási kategória (indikációhoz kötött kiemelt EÜ100%, illetve emelt EÜ90%),

- járóbeteg-ellátás keretében, vény alapon, ártámogatás alapú egyedi méltányosság,

- intézményi felhasználás – tételes elszámolás.

Megvizsgáltuk, hogy 2012-ben a finanszírozott

árva gyógyszerek, illetve árva minősítést nem kapott, de annak kritériumait kimerítő készítmények közül hány darab szolgált ritka neurológiai betegség kezelésére.

Meghatároztuk az egyes készítményekre vonatkozóan a betegszámot, költségadatokat. Valamennyi gyógyszerkészítmény tekintetében összesítettük az adatokat.

Külön meghatároztuk a neurológiai érintettséggel járó ritka betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek esetében az összesített betegszámot és összköltségeket. Számszerűsítettük, hogy betegszám és kiadások tekintetében mekkora részt képviselnek a ritka idegrendszeri tünetekkel jellemezhető kórképek gyógyszerei az összes ritka betegség készítményei, valamint a teljes gyógyszerkassza vonatkozásában¹⁸.

Végül problémaanalízist végeztünk és a támogatási rendszer szükséges átalakításának orvosszakmai irányelveivel zártuk munkánkat.

Eredmények

AZ ÁRVA GYÓGYSZEREK FINANSZÍROZÁSA 2012-BEN

Európában forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező körülbelül 61 árva gyógyszer közül 2012-ben Magyarországon 33 árva gyógyszernek minősített készítmény részesült társadalombiztosítási támogatásban. Ezek közül *14 készítmény* ritka idegrendszeri kórkép kezelésére indikált.

A Gaucher-kór, valamint a Fabry-kór mint ritka betegségek kezelésére törzskönyvezett Cerezyme, valamint Fabrazyme és Replagal készítményeket forgalmazójuk nem minősíttette árva gyógyszereknek. Tehát összességében ritka neurológiai betegség kezelésére a 2012. évben *17 készítmény* rendelkezett forgalomba hozatali engedéllyel. Az egyes készítmények támogatási módjait, kategóriáit és mértékeit az alábbiakban részletezzük. Bizonyos készítmények indikációtól függően több támogatási formában is finanszírozott terápiák – idegrendszeri érintettséggel járó kórképek tekintetében egy ilyen produktum van (Nplate) **(1. táblázat)**.

I. „Klasszikus” ártámogatási kategória és annak mértékei

1. Kiemelt, indikációhoz kötött (EÜ100%) – indikációtól függően: felnőtt betegek számára *egy készítmény* (Nplate).

2. Emelt, indikációhoz kötött (EÜ90%) – kizárólag ebben a támogatási formában: *egy készítmény* (Inovelon).

Az indikációs területre és a felírásra jogosultak

körére (munkahely, szakképesítés, jogosultság) vonatkozó előírásokat, illetve a kijelölt intézmények listáját az illetékes szakterület képviselőinek állásfoglalása alapján az úgynevezett EÜ indikációs pontok tartalmazzák hatályos miniszteri rendelet formájában¹⁷.

II. Ártámogatás alapú egyedi méltányosság keretében – kizárólag ebben a támogatási formában:

Nagyobb részük eddigiekben e rendhagyó támogatási formában lehetett támogatott, mely nem a „klasszikus” finanszírozási rendszer eleme: *13 készítmény* (Aldurazyme, Cerezyme, Cystadane, Diacomit, Elapraxe, Ilaris, Kuvan, Myozyme, Orfadin, Somavert, Vpriv, Wilzin, Zavesca).

Ritka betegségek kezelése tekintetében 18 készítmény lehetett ez által a rendhagyó támogatási lehetőségként finanszírozott. Mindezen produktumok közül a 10 legnagyobb költségvonzatú gyógyszerkészítmény indikációja közül kilenc ritka idegrendszeri kórkép volt **(2. táblázat)**.

III. Ártámogatás alapú egyedi méltányosság keretében – gyermekek számára úgynevezett indikáción túli alkalmazás („off label use”) esetén: egy készítmény (Nplate).

IV. Intézményi felhasználás keretében tételes elszámolás alapján, közbeszerzés által: *két készítmény* (Fabrazyme, Replagal). Ezen gyógyszerek alkalmazásának feltétele, hogy a kezelőorvos az OEP számára a betegek állapotáról folyamatos elektronikus adatszolgáltatási kötelezettségnek tegyen eleget, mely lehetővé teszi az adott terápia hatékonyságának és mellékhatásának ellenőrzését¹⁹.

A ritka betegségek gyógyszer-támogatásának *30%-a* ritka neurológiai betegségek kezelésére fordítódott.

Egyetlen készítménytől eltekintve – mely emelt, EÜ90% támogatási kategóriában támogatott –, társadalombiztosítás keretében *teljes mértékben finanszírozott* gyógyszerek voltak a 2012. évben [„klasszikus” ártámogatási kategóriában: kiemelt, indikációhoz kötött (EÜ100%) és/vagy ártámogatás alapú egyedi méltányosság vagy intézményi felhasználás keretében].

A ritka idegrendszeri kórképek kezelésére szolgáló nagy költségvonzatú készítmények társadalombiztosítási támogatási összege 2012-ben 387 beteg részére *több mint 4,5 milliárd forint* volt, amely a teljes gyógyszerkassza 1,4%-a.

Magyarországon a ritka neurológiai betegségekben szenvedők kezelésére vonatkozóan az egy főre jutó átlagos terápiás költség széles intervallumban, hozzávetőlegesen *280 ezer–74 millió Ft/fő* között szóródott a 2012. évi költségadatok alapján.

1. táblázat. 2012-ben ritka betegségek kezelésére indikált készítmények betegszámok, költségadatok vonatkozásában támogatástípusonként – kiemelve a ritka neurológiai kórképek kezelésére szolgáló gyógyszereket

Kereskedelmi név	Indikáció	Támogatás típusa	Összbetegszám	Összes tb-támogatás	Átlagos tb-támogatás/fő
Afinitor		egyedi méltányosság	82	262 115 987 Ft	3 196 536 Ft
Aldurazyme	mucopoly-saccharidosis I. típus	egyedi méltányosság	2	132 672 438 Ft	66 336 219 Ft
Arzerra		egyedi méltányosság	1	6 495 447 Ft	6 495 447 Ft
Atriance		tételes finanszírozás	7	17 312 463 Ft	2 473 209 Ft
Cerezyme*	Gaucher-kór	egyedi méltányosság	21	1 297 316 984 Ft	61 776 999 Ft
Cystadane	homocysteinuria	egyedi méltányosság	8	9 815 137 Ft	1 226 892 Ft
Diacomit	csecsemőkori, súlyos myoclonusos epilepszia (SMEI, Dravet-szindróma)	egyedi méltányosság	2	1 064 128 Ft	532 064 Ft
Elaprase	mucopoly-saccharidosis II. típus (Hunter-szindróma)	egyedi méltányosság	7	517 031 505 Ft	73 861 644 Ft
Evoltra		egyedi méltányosság	3	18 965 343 Ft	6 321 781 Ft
Exjade		kiemelt (EÜ100) + egyedi	63	172 340 979 Ft	2 735 571 Ft
Fabrazyme*	Fabry-kór	tételes	3	40 239 861 Ft	13 413 287 Ft
Glivec		kiemelt (EÜ100) + egyedi	1080	6 618 063 427 Ft	6 127 837 Ft
Ilaris	cryopyrinasszociált periodikus szindrómák (CAPS)	egyedi méltányosság	3	62 165 271 Ft	20 721 757 Ft
Inovelon	Lennox–Gastaut-szindróma	emelt (EÜ90%)	167	47 135 682 Ft	282 250 Ft
Kuvan	phenylketonuria	egyedi méltányosság	27	197 982 550 Ft	7 332 687 Ft
Lysodren		kiemelt (EÜ100%)	24	42 515 451 Ft	1 771 477 Ft
Myozyme	Pompe-kór	egyedi méltányosság	10	922 056 949 Ft	92 205 695 Ft
Nexavar		kiemelt (EÜ100%)	329	1 408 031 144 Ft	4 279 730 Ft
Nplate	immun (idiopathiás) thrombocytopeniás purpura (ITP)	kiemelt (EÜ100) + egyedi	71	494 100 832 Ft	6 959 167 Ft
Orfadin	1-es típusú tyrosinaemia	egyedi méltányosság	6	113 344 919 Ft	18 890 820 Ft
Replagal*	Fabry-kór	tételes finanszírozás	19	329 498 047 Ft	17 342 002 Ft
Revatio		kiemelt (EÜ100) + egyedi	190	221 424 408 Ft	1 165 392 Ft
Revlimid**		egyedi méltányosság	0	0 Ft	0 Ft
Revolade		kiemelt (EÜ100%)	44	134 533 097 Ft	3 057 570 Ft
Somavert	acromegalia	egyedi méltányosság	17	118 233 344 Ft	6 954 903 Ft
Sprycel		kiemelt (EÜ100) + egyedi	132	948 143 236 Ft	7 182 903 Ft

1. táblázat. Folytatás

Kereskedelmi név	Indikáció	Támogatás típusa	Összbetegszám	Összes tb-támogatás	Átlagos tb-támogatás/fő
Tasigna		kiemelt (EÜ100) + egyedi	168	1 167 116 206 Ft	6 947 120 Ft
Torisel		kiemelt (EÜ100%)	15	34 282 742 Ft	2 285 516 Ft
Tracleer		kiemelt (EÜ100) + egyedi	121	634 004 047 Ft	5 239 703 Ft
Ventavis		kiemelt (EÜ100) + egyedi	2	2 090 931 Ft	1 045 466 Ft
Volibris		kiemelt (EÜ100%)	10	65 119 406 Ft	6 511 941 Ft
Vpriv	Gaucher-kór	egyedi méltányosság	3	192 033 700 Ft	64 011 233 Ft
Wilzin	Wilson-kór	egyedi méltányosság	20	5 597 901 Ft	279 895 Ft
Yondelis		egyedi méltányosság	1	4 112 952 Ft	4 112 952 Ft
Zavesca	I. típusú Gaucher-kór; C típusú Niemann–Pick- betegség	egyedi méltányosság	1	56 852 614 Ft	56 852 614 Ft
Összesen:			2659	16 293 809 128 Ft	6 127 796 Ft
Neurológiai vonatkozás összesen:			387	4 537 141 862 Ft	11 723 881 Ft

*Klasszikus értelemben (EMA alapján) nem árva gyógyszernek minősített.

**Az adott évben nem volt engedélyezett kérelem.

Forrás: Orphanet portál: Forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező árva gyógyszerek listája 2012.

(http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_ListOrphanDrugs_List.php?lng=EN&TAG=A). Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapja: Nyilvános Értékelési Jelentések (EPARs).

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. OEP adatbázis 2012

Megbeszélés

A ritka idegrendszeri kórképek kezelésére szolgáló árva készítmények többsége ártámogatás alapú egyedi méltányosság keretében lehetett finanszírozott.

A 2012. évben nyilvánvaló vált, hogy a rendkívül magas költségvonzatú orphan gyógyszerek finanszírozási módszerének átgondolása elengedhetetlen. A ritka betegek kezelésére szolgáló árva gyógyszerek támogatásának átalakítására orvosszakmai aspektusból elsősorban az alábbi intézkedések megfontolandóak.

1. Az egészségügyi ellátás hatékonyságának javítása a kezelőorvosi, szakértői, finanszírozói feladatok koordinációjával.

2. A finanszírozó és a betegeket kezelő multidiszciplináris szakmai teamek közötti intenzív párbeszéd kialakítása.

3. A nemzetközi szakmai irányelveket is figyelembe véve hazai finanszírozási protokollok kialakítása, mely nem csak a kezelés indításának és folytatásának feltételeit határozza meg, hanem a keze-

lés terminációjának szükségességét is definiálja. Ezen protokollok kidolgozásában a szakértő klinikusok vesznek részt.

4. A döntéshozatalt segítő, a kezelés hatékonyságát, esetleg annak mellékhatásait monitorozó rendszer fejlesztése klinikus szakértők segítségével.

5. A finanszírozott kezeléseket indítását, folytatását, terminálását többszereplős döntéshozatal eredményezi. A döntéshozatal szereplői az Egészségügyi Szakmai Kollégium illetékes testülete által delegált orvos szakértők – akik az adott indikációban multidiszciplináris tapasztalattal rendelkeznek –, valamint a finanszírozó hatóság képviselői.

6. A döntéshozatali folyamat elvének multiszektoriális képviselettel a WHO-prioritásokhoz is alkalmazkodnia kell²⁰.

A fentiek megvalósulása objektív kritériumrendszer kialakítását teszik lehetővé, csökkenti az adminisztratív terheket, ugyanakkor a gyógyszerkészítmények olyan módon kerülnek felhasználásra, mely során az elszámolási szabályok hatékonyabb ellenőrzést tesznek lehetővé. 2013. január 1-jétől a legmagasabb költségvonzatú készítmények közül

2. táblázat. 2012-ben ártámogatás alapú egyedi méltányosság keretében támogatott 10 legmagasabb költségvonzatalt bíró gyógyszer listája – kiemelve a neurológiai kórképek kezelésére szolgáló készítményeket

	Kereskedelmi név	Státusz	Indikáció	Összbetegszám (fő)	Összes tb-támogatás
1	CEREZYME*		Gaucher-kór (RB)	21	1 297 316 984 Ft
2	MYOZYME	OD	Pompe-kór (RB)	10	922 056 949 Ft
3	ELAPRASE	OD	mucopolysaccharidosis II. típus (RB)	7	517 031 505 Ft
4	AVASTIN		agy-, petefészek-, vastagbél-tumor; neuroendokrin malignitás	79	416 114 471 Ft
5	AFINITOR	OD	vesedaganat (RB)	81	262 115 987 Ft
6	KUVAN	OD	phenylketonuria (RB)	27	197 982 550 Ft
7	VPRIV	OD	Gaucher-kór (RB)	3	192 033 700 Ft
8	SANDOSTATIN LAR		acromegalia (RB)	56	147 939 074 Ft
9	ALDURAZYME	OD	mucopolysaccharidosis I. típus (RB)	2	132 672 438 Ft
10	DUODOPA		Parkinson-kór	22	130 997 971 Ft

*Klasszikus értelemben (EMA alapján) nem árva gyógyszernek minősített.

OD: orpha drug (árva gyógyszer), RB: ritka betegség.

Forrás: Orphanet portál: Forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező árva gyógyszerek listája 2012.

(http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_ListOrphanDrugs_List.php?Ing=EN&TAG=A). Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapja: Nyilvános Értékelési Jelentések (EPARs).

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. OEP adatbázis 2012.

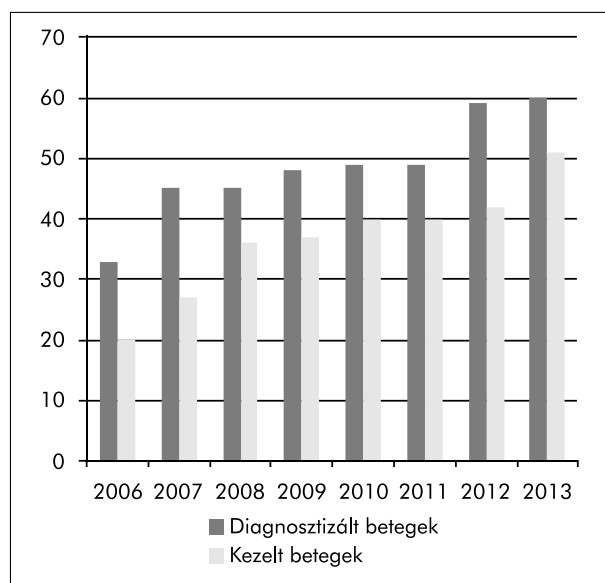
négy ritka neurológiai indikáció öt gyógyszer [Gaucher-kór: Cerezyme és Vpriv; Hunter-kór (mucopolysaccharidosis II. típus): Elaprased; mucopolysaccharidosis I. típus: Aldurazyme; Pompe-kór: Myozyme] fekvőbeteg-ellátáshoz kapcsolódó egyedi méltányosság keretéből finanszírozható, multidiszciplináris szakértői bizottsági döntés alapján. 2014-ben e készítmények továbbra is ebben a finanszírozási csoportban találhatóak. Az intézményi alapú egyedi méltányossági támogatási rendszer a fenti kautélák teljesülése mellett több beteg finanszírozását teszi lehetővé (**1. ábra**).

A neurológiai indikációkban csak egyetlen olyan betegség van, mely felnőtt- és gyermekkorban más finanszírozási kategóriába tartozik. A többi ritka betegség vonatkozásában ennél sokkal bonyolultabb a helyzet, ugyanis indikációtól függően más lehet az adott termék finanszírozásának módja (Szegedi et al., közlés folyamatában).

Az Európai Unió számos tagországában általában intézmény alapú a finanszírozás, azonban a döntéshozatal különböző elveken nyugszik. A hatékonyság monitorozása a legtöbb országban még hiányzik. Az online felületek kidolgozása és a finanszírozáshoz tartozó adatszolgáltatás megkövetelése számos tagországban Magyarországhoz hasonlóan pilot projekteként fut. A feladatot az Európai Gyógyszerértékelő Bizottság koordinálja.

KONKLÚZIÓ

A ritka kórképek 60-70%-ában van idegrendszeri érintettség, így a ritka betegségek kezelése a neurológiában kiemelt jelentőségű.



1. ábra. Gaucher-kórban, Hunter-kórban (MPS-II. típus), MPS I. típusú betegségben és Pompe-kórban szenvedő, diagnosztizált és közülük társadalombiztosítás keretében támogatott kezelésben részesült betegek számának alakulása 2006–2013. között. E ritka betegek társadalombiztosítás keretében támogatott készítményeikhez 2013. január 1-jétől fekvőbeteg-ellátáshoz kapcsolódó egyedi méltányosság keretében juthatnak hozzá. Forrás: OEP adatbázis

A ritka betegségek és kezelésükre szolgáló, nagy költségvonzatú árva gyógyszerek a fejlett országok egészségügyi ellátó rendszerének egyik kiemelt problémaköre.

Magyarországon a társadalombiztosítás keretében finanszírozott árva gyógyszerek fele neuroló-

giai érintettséggel járó betegség kezelésére indikált, következésképpen a ritka idegrendszeri kórképek gyógyszereinek farmakoökonomiai jelentősége megkérdőjelezhetetlen.

A 2012. évben a készítmények támogatására fordított kiadások tekintetében nyilvánvalóvá vált a rendkívül nagy költségvonzattal bíró, nagy értékű árva gyógyszerek finanszírozási átalakításának szükségessége, melynek főbb alapelvei: a szakmaiság, a racionalizálás, a támogatási rendszer átláthatóvá tétele, a tervezhetőség – a ritka beteg terápiás szükségleteinek biztosítása, ellátásuk optimalizálása.

A hazai finanszírozó hatóság 2012. év végén indított kezdeményezése egy objektív kritériumrendszer kialakításával, a kezelések hatékonyságá-

nak monitorozásával, az orvosszakmai grémium döntéshozatalba való bevonásával, a betegszervezetekkel folytatott kapcsolattartással az Európai Unió szintjén is példaértékű kezdeményezés, mely segítségével átláthatóan és kontrollálhatóan több ritka beteg juthat hozzá a meglehetősen magas költségvonzatú gyógyszerkészítményekhez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki az Országos Egészségbiztosítási Pénztár számára a társadalombiztosítási költségadatok és betegszámok felhasználásáért.

Prof. dr. Molnár Mária Judit kutató munkáját a Nemzeti Agykutatási Program – KTIA 13 NAP-A-III/6 pályázata támogatta.

IRODALOM

1. Rare neurological diseases: a united approach is needed. *The Lancet Neurology*, Volume 10, Issue 2, Page 109, February 2011
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70001-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70001-1).
2. European Commission: Public Health. Rare diseases - What are they?
http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_en.htm Last accessed Jan 21, 2013.
3. Moore's Law at 40 – Happy birthday, *Economist*, 23. March 2005. <http://www.economist.com/node/3798505>.
4. *Borvendég J.* The registration and market authorization of medicines in the countries of European Union. *Lege Artis Medicinæ* 2007;17(8-9):599-604. 599 [Hungarian].
5. Scip. Does life exist after the pharmaceutical succes? 14. October 2005. [Hungarian].
<http://www.weborvos.hu/cikk.php?id=94&cid=65744>.
6. *Hauser SL, Josephson SA.* Harrison's. *Neurology in Clinical Medicine*. Second edition. McGraw-Hill Companies, Inc. 2010; p. 320-5.
7. European Medicines Agency: Orphan designation
http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce Last accessed Jan 21, 2013.
8. How to Apply for Designation as an Orphan Product (December 29, 1992, 57 FR 62076).
Department of Health and Human Services Food and Drug Administration 21 Cfr Part 316, [Docket No. 85n-0483], Rin 0905-Ab55. Orphan Drug Regulations. Agency: Food and Drug Administration, HHS. Action: Final rule.
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm135122.htm>. Orphan Drug Regulations: Final Rule June 12, 2013.
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm356481.htm>.
9. Common EMEA/FDA Application for Orphan Medicinal Product Designation.
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm124795.htm> Last accessed Jan 21, 2013.
10. *Reidenberg MM.* Are drugs for rare diseases "essential"? *Bulletin of the World Health Organization* 2006;84(9):685-764.
11. European Commission: Enterprise and Industry. Platform on access to medicines in Europe. Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products. Key Conclusions and recommendations.
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/process_on_corporate_responsibility/platform_access/index_en.htm Last accessed 30. April 2013.
12. WHO programs: Medicines. Essential Medicines and Health Products (EMP)
<http://www.who.int/medicines/en/> Last accessed 30. April 2013.
13. European Medicines Agency: European public assessment reports.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Last accessed Jan 21, 2013.
14. Orphanet Portal: List of Orphan Drugs with Marketing Authorizations
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_ListOrphanDrugs_List.php?lng=EN&TAG=A Last accessed Jan 21, 2013.
15. OEP Public druglist (PUPHA)
http://www.oep.hu/portal/page?_pageid=35,45948635&_dad=portal&_schema=PORTAL Last accessed 1. December 2012.
16. OEP database 2012.
17. Decree No.32/2004 (IV.26.) ESzCsM of the Minister of Health, Social and Family Affairs on the Criteria of the Inclusion of Registered Medicines and Special Nutritional Formulae into Social Health Insurance Financing and on the Modification of the Inclusion Decision or the Extent of the Subsidy. Annex 2.
18. OEP Statistical Pocketbook 2012. Duna-Mix Kft., 2013. [Hungarian].
19. OEP: Medicines under itemized financing. Professional data sheets.
<http://teteles.oep.hu/?s=adatlap&subpage=adatlapok> Last accessed 1. December 2013.
20. *van Weely S, Leufkens HGM.* Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation" Background Paper 6.19 Rare Diseases. 12 March 2013; 6.19-6 – 6.19-8. http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf.

COMPARISON OF HOSPITALIZED ACUTE STROKE PATIENTS' CHARACTERISTICS USING TWO LARGE CENTRAL-EASTERN EUROPEAN DATABASES

Károly ORBÁN-KIS^{1,2}, Ildikó SZÓCS³, Klára FEKETE⁴, László MIHÁLKA⁵, László CSIBA⁴,
Dániel BEREZKI³, Szabolcs SZATMÁRI^{2,6}

¹Department of Physiology, University of Medicine and Pharmacy of Târgu Mures, Romania

²2nd Department of Neurology, Mures County Emergency Hospital, Romania

³Department of Neurology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁴Department of Neurology, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Hungary

⁵County Hospital Miskolc, Hungary

⁶Department of Neurology, University of Medicine and Pharmacy of Târgu Mureş, Romania



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0047> | www.elitmed.hu

KÓRHÁZBAN KEZELT AKUT STROKE-OS BETEGEK JELLEMZŐINEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA KÉT NAGY KÖZÉP-KELET-EURÓPAI ADATBÁZIS ALAPJÁN

Orbán-Kis K, MD, PhD; Szócs I, MD; Fekete K, MD, PhD; Mihálka L, MD; Csiba L, MD, PhD, DHAS; Bereczki D, MD, PhD, DHAS; Szatmári Sz, MD, PhD
Ideggogy Sz 2016;69(1-2):47-53.

Objectives – Stroke is the third leading cause of death in the European region. In spite of a decreasing trend, stroke related mortality remains higher in Hungary and Romania when compared to the EU average. This might be due to higher incidence, increased severity or even less effective care.

Methods – In this study we used two large, hospital based databases from Targu Mures (Romania) and Debrecen (Hungary) to compare not only the demographic characteristics of stroke patients from these countries but also the risk factors, as well as stroke severity and short term outcome.

Results – The gender related distribution of patients was similar to those found in the European Survey, whereas the mean age of patients at stroke onset was similar in the two countries but lower by four years. Although the length of hospital stay was significantly different in the two countries it was still much shorter (about half) than in most reports from western European countries. The overall fatality rate in both databases, regardless of gender was comparable to averages from Europe and other countries. In both countries we found a high number of risk factors, frequently overlapping. The prevalence of risk factors (hypertension, smoking, hyperlipidaemia) was higher than those reported in other countries, which can explain the high ratio of recurring stroke.

Célkitűzés – Európában a stroke a harmadik leggyakoribb halálok. A csökkenő tendencia ellenére a stroke-kal összefüggő halálozás még mindig magasabb Magyarországon és Romániában, mint az európai átlag. A jelenség oka a gyakoribb előfordulás, a súlyosabb kórlefordulás és a kevésbé hatékony kezelés lehet.

Módszerek – A vizsgálatban marosvásárhelyi (Románia) és debreceni (Magyarország) kórházi adatbázisokat használtunk a stroke-os betegek demográfiai jellemzőinek, a kockázati tényezőknél, a stroke súlyosságának és a rövid távú kezelési eredmények összehasonlítása céljából.

Eredmények – A betegek nemi megoszlása hasonló volt az európai adatokhoz, azonban a stroke kialakulása átlagosan négy évvel korábbi életkorban következett be, mint az európai átlag. A stroke miatt kórházban eltöltött idő különböző volt a két országban, de mindkét esetben mintegy fele volt annak, mint amiről a nyugat-európai vizsgálatok beszámolnak. A halálos kimenetel aránya mindkét adatbázisban, nemtől függetlenül, hasonló volt az európai és egyéb országok adataihoz. Mindkét országban nagyszámú, sokszor átfedő kockázati tényezőt találtunk. A kockázati tényező gyakorisága (magas vérnyomás, dohányzás, hyperlipidaemia) magasabb volt, mint más országokban, ami magyarázhatja az ismétlődő stroke-esetek nagy arányát.

Correspondent: Károly ORBÁN-KIS MD, PhD, University of Medicine and Pharmacy of Târgu Mureş; Str. Marinescu 38. 540142 Tg. Mureş. Phone: +40 743 754525, Fax: +40 365 818820, E-mail: orbank@gmail.com

Érkezett: 2014. szeptember 1. Elfogadva: 2014. október 15.

Discussion – In summary, the comparatively analyzed data from the two large databases showed several similarities, especially regarding the high number of modifiable risk factors, and as such further effort is needed regarding primary prevention.

Keywords: *stroke, cerebrovascular disease, demographic analysis, risk factors, outcome*

Stroke is the third leading cause of death both for women and men in the European region, according to the WHO Global Infobase¹. The initial fatality rate is around 18% in women and 11% for men¹; also 15% to 30% of the survivors will have permanent disability². During the second half of the 1970's and the first half of the 1980's a significant decline in stroke related mortality was observed in Western European countries³; a similar decreasing trend, although delayed with almost ten years, could be observed in several Central European countries, including Hungary⁴. In Romania (and other Eastern European countries) this decline was further delayed and became obvious only after 1995⁵. In spite of this decrease, stroke related mortality remains high both in Hungary and Romania: it is more than three times higher in Romania and almost two times higher in Hungary when compared to the EU average (men and women combined, all ages). The situation becomes even direr when comparing the age standardized stroke related mortality in the 0-64 year-old age group, which is three times higher in Hungary and four times higher in Romania than the EU average. The fact is that Romania has the second highest stroke related mortality rate (after Bulgaria) from all countries of the European Union, both in women and men and in all age ranges⁵.

The general practice for acute stroke patients throughout Europe is hospital admission, but the exact rate of stroke hospitalization varies in Europe⁶, is only estimated in Hungary⁴ and unpublished in Romania. Also there are large variations in case fatality and disability not only between different countries but even among different centers within the same country. This might be due to case mix classification differences and stroke referral traditions⁴. Comprehensive comparative studies regarding hospital services for stroke care are only available for Western European countries⁷.

Cardiometabolic risk factors were investigated in the large GOOD survey⁸ but this study did not include countries from the Eastern-European region. Although attempts were made to create

Megbeszélés – Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a két nagy adatbázis összehasonlításával találtunk néhány hasonlóságot, különösen a könnyen befolyásolható és ezért a primer prevencióban fontos kockázati tényezők nagyszámú előfordulásában.

Kulcsszavak: *stroke, agyérbetegség, demográfiai vizsgálat, kockázati tényezők, kimenetel*

comparative epidemiological studies involving several Central-Eastern European countries⁹, only data regarding individual countries^{4, 10} and not comparative results were published. Furthermore there are no published studies available for Romania.

In this study we used two large databases from Târgu Mureş (Romania) and Debrecen (Hungary) to compare not only the demographic characteristics of stroke patients from these countries but also the risk factors, as well as the stroke severity and short term outcome.

Methods

We comparatively analyzed the Debrecen and the Mures Stroke Databases. Although the structure of the two databases was relatively similar further efforts were made to eliminate all possible differences. The Debrecen Stroke Database (DSD) contains the data of 8088 consecutively hospitalized patients with acute cerebrovascular disease admitted to a single university hospital in East Hungary between October 1994 and December 2006. The methods regarding this database have been published before¹¹. The Mures Stroke Database (MSD) used similar methods and collected 1478 consecutive acute stroke patient data during a shorter period (between November 2004 and October 2005) but which overlaps with the DSD's period. To overcome the different duration of data collection we compared not only the whole period in both databases but also the overlapping periods separately (i.e. DSD, MSD and DSD during 2004-2005 – sDSD). In all cases patients with a diagnosis of acute cerebrovascular disease were considered, regardless of the hospital ward they were admitted to. We excluded patients that had other neurological conditions in addition to their acute stroke (9 patients from DSD and two patients from MSD). Stroke severity on admission was scored using either the Mathew scale or the NIHSS^{12, 13}. For comparing the two databases the later was used. Due to a change in the diagnosis and management of TIA

Table 1. Demographic characteristics of the databases

		N	Age (mean±SD)
Debrecen Stroke Database (DSD)	Men	3925	66.5±11.9
	Women	3585	70.2±13.2
	Total	7510	68.3±12.7
2004-2005 Debrecen Stroke Database (sDSD)	Men	821	67.4±11.9
	Women	746	69.8±13.5
	Total	1567	68.6±12.8
Mures Stroke Database (MSD)	Men	765	66.6±10.5
	Women	711	69.5±10.9
	Total	1473	68±10.7

patients during the time of data collection we also excluded patients with this diagnosis. The modified five-grade Glasgow Outcome Scale¹⁴ was used in both databases to describe patient condition at discharge (0: no signs at discharge – corresponds to 0 on modified Rankin scale (mRS); 1: mild neurological signs – corresponds to mRS 1 and 2; 2: moderate signs but independent – corresponds to mRS 3; 3: severe signs, dependent on other person – corresponds to mRS 4 and 5; 4: death in hospital – corresponds to mRS 6). Descriptive statistics and non-parametric tests (ANOVA and Dunn's Multiple Comparison Test) were applied for data analysis using GraphPad Prism 5.00 for Windows (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA). Unless otherwise stated all values are given as mean±SD. A p value less than 0.05 was considered significant.

Results

Data from a total of 8983 patients were analyzed (database characteristics are shown in **Table 1**), 7510 patients from DSD and 1473 patients from MSD. Mean age was similar in both databases for all periods and we did not find significant differences in age distribution between the databases. There was a gender related age difference, which was present in the combined databases and separately in all three databases: the mean age for women (70.1±12.9, combined databases) was significantly higher ($p<0.0001$) than the mean age for men (66.6±11.8, combined databases).

DIAGNOSTIC METHODS

In case of the patients from DSD CT or MRI was performed overall in 89.1% of the cases (but with a significant increase over time, from 62% in 1994 to 96% in 2005, $r^2=0.7968$, $p=0.009$), whereas the rate

of CT/MRI was even higher in MSD (98.7%). However when comparing only the corresponding periods (sDSD versus MSD) there were no significant differences (99.8% in sDSD). In the absence of neuroimaging procedures diagnosis was made by either cerebrospinal fluid (CSF) examination (3.3% of patients from DSD and 0.7% in MSD, $p<0.0001$) or by physical examination. In the case of patients from DSD carotid artery ultrasound examination was performed in 74% of all patients and 83% of those with ischaemic events. Interestingly in sDSD the figures were quite similar, 74.17% of all patients had ultrasound examination. In contrast only 14.8% ($p<0.0001$) of all patients from MSD were examined by this technique (18.1% of ischaemic, 0.7% of haemorrhagic stroke patients). 158 patients (10.6%) from MSD had a cardiovascular disease with risk of embolism (most frequently atrial fibrillation), in only 17.1% of these cases (27 patients) was an echocardiography performed. Similar data was available for 4334 (53.6%) of the patients from DSD, from these 618 (14.25%) had a potentially embolic heart disease, and in 414 patients (67%) echocardiography was performed.

RISK FACTORS

An overview of the previously known (before admission) risk factors is presented in **Table 2**. Interestingly we found that a significantly higher percentage of patients in Hungary (when compared to patients in Romania) reported to have peripheral arterial disease (PAD, $p<0.0001$), hypertension ($p<0.0001$), arrhythmias with embolic potential (mainly atrial fibrillation, $p<0.0001$), diabetes ($p<0.05$), self-reported smoking ($p<0.001$) and hyperlipidemia ($p<0.0001$). These results are valid even if we compare only the corresponding periods from the databases (i.e. MSD versus sDSD).

We examined also whether there is a difference in prevalence of these risk factors in Romania

Table 2. Known risk factors of patients upon admission

	Debrecen Stroke Database			Mures Stroke Database		
	Men	Women	Total	Men	Women	Total
Hypertension (%)	79	84	81	76.9	79.1	78
Diabetes (%)	18.5	20.4	19.3	10.4	16.1	12.4
PAD (%)	14.3	7.8	11.2	14.1	4.9	8.52
AF (%)	12.5	15.9	14.1	9.7	11.2	10.7
Smoking (%)	40.3	19.8	31.1	34.3	11.3	22.8
Alcohol consumption (%)	*	*	*	40.2	6.8	23.5
Obesity (%)	†	†	†	20.3	32.8	26.6
Hyperlipidaemia (%)	70.7‡	77.4‡	73.82‡	9.1	9.4	9.2

PAD: peripheral arterial disease, AF: atrial fibrillation.

*Data was only available in the case of 223 patients out of 7510, considered not significant to evaluate. †Data not available. ‡Data only available for 4745 of 7510 patients (63.2%) from DSD.

Hypertension, diabetes, PAD, AF – if known prior to the acute stroke; smoking and alcohol consumption is self reported (in this case severity based categories are not presented, only yes-no); obesity on admission, based on BMI; hyperlipidemia (either increased cholesterol or triglycerides) is established on laboratory values upon admission.

Hypertension was defined according to JNC7 classification standards. Diabetes was defined according to WHO diagnostic criteria.

Table 3. Risk factor comparison at discharge (only acute phase surviving patients presented, values combined for men and women)

	Debrecen Stroke Database	Mures Stroke Database
Hypertension (%)	81	94
Diabetes (%)	19.3	21.1
PAD (%)	11.2	14.9
AF (%)	14.1	13.1
Hyperlipidemia (%)	73.82*	43

*Data only available for 4745 of 7510 patients (63.2%) from DSD.

Table 4. Stroke characteristics of the participating centers

Characteristic	Debrecen Stroke Database	Mures Stroke Database
Ischaemic	88.6	81,3
ICH	10.1	17.3
SAH	1.3	1.4
Fatal stroke	14.9 (12.1)*	10.4
Non-fatal stroke	85.1 (87.9)*	89.6
Total stroke	5710 patients	1473 patients

Values, unless otherwise specified, are percentages of total number. *Value in parenthesis is corrected for period (i.e. values for sDSD, see text for detailed explanation).

between admission and discharge, and we found that although 78% of patients in Romania knew about their hypertension the actual percentage based on blood pressure criteria was 94%

($p < 0.0001$). Also diabetes was reported as known in 12.4% of the cases but was actually present in 21.1% of the cases ($p < 0.0001$). The same was true for arrhythmias with embolic potential (known at admission 10.7%, at discharge 13.1%, $p = 0.02$), PAD (8.5% versus 14.9%, $p < 0.001$) and hyperlipidemia (9.2% versus 43%, $p < 0.0001$). Similar differences cannot be found in DSD or sDSD. When comparing these percentages (see also **Table 2** and **Table 3**) we found that hypertension and PAD were actually more frequent risk factors in Romania than in Hungary ($p < 0.01$ in both cases), there is no difference in prevalence of diabetes and arrhythmias, whereas self-reported smoking and hyperlipidemia is more prevalent in Hungary ($p < 0.001$). Also both the systolic (SBP) and diastolic (DBP) values of blood pressure were higher in Romania at the time of admission (SBP 170.7 ± 34 mmHg versus 155.8 ± 39.2 mmHg, $p < 0.05$; DBP 95.9 ± 16.9 mmHg versus 89.2 ± 13.4 mmHg, $p < 0.05$).

More than a quarter of the patients from MSD (26%) had a previous stroke/TIA before the current event, whereas 34.1% of the patients from DSD had a previous stroke/TIA ($p = 0.01$).

STROKE TYPES AND STROKE SEVERITY ON ADMISSION

Out of the 7510 patients from DSD 88.6% had ischaemic stroke (**Table 4**). The incidence of haemorrhagic stroke was 11.4% (10.1% had intracerebral haemorrhage (ICH); the rest was subarachnoid haemorrhage (SAH)). In comparison, out of the 1473 patients from MSD in 81.3% of the cases we found ischaemia, 17.3% was ICH and 1.4% was SAH (significantly higher number of ICH in Romania, $p < 0.001$ in both cases). The mean NIHSS

score in DSD was 8.4 in the case of ischaemic stroke and 13.9 in the case of ICH. In comparison in MSD the NIHSS score was 9.9 for ischaemic stroke and 15.99 for ICH (both significantly higher than DSD, $p < 0.01$). Also, the level of consciousness on admission differed not only between the different types of stroke but also in case of the same stroke type but between the two databases. In ischaemic stroke patients the level of consciousness was reduced in 8.7% in DSD and 17.9% in MSD whereas in case of ICH the same was true for 47.4% in DSD and 59.4% in MSD.

SHORT TERM OUTCOME

Overall case fatality in hospital was 14.9% in DSD and 10.4% in MSD, significantly higher in Hungary (Table 4). However as the Debrecen Stroke Database spanned through a period of 12 years we also checked trends within this database (Figure 1) and we found a significant drop of the rate of fatalities over time. When comparing only the fatality rate from within the same time period in both databases (MSD versus sDSD) no difference can be shown (12.1% versus 10.4%, $p = 0.24$). As the same trend was true for fatality rates for different stroke types as well, we only compared this between the two databases for the overlapping period of the two databases. Case fatality varied between stroke types: 9.2% and 42.1% within DSD and 6.6% and 26.9% within MSD for ischaemic stroke and ICH, respectively. The fatality rate was higher in all stroke types in Hungary ($p < 0.0001$ within corresponding type groups). The time to death did not differ significantly between the two databases ($p = 0.4548$). In Debrecen 10% of patients was discharged without any disability, whereas the same is true for 13.5% of the patients from MSD (grade 0 according to modified GOS, $p < 0.01$) but this is compensated by the significantly higher number of patients discharged from Targu Mures with severe disability ($p < 0.0001$, Figure 2). The average length of stay for surviving patients was 11.3 days in MSD and 12 days in DSD, which interestingly was found to be statistically significant ($p = 0.0010$).

Discussion

Even though a decreasing (albeit delayed) trend can be observed regarding the number of stroke cases per year as well as stroke mortality (in both Hungary and Romania) these Eastern-European countries still struggle to overcome one of the highest mortality rates of stroke (second highest stroke

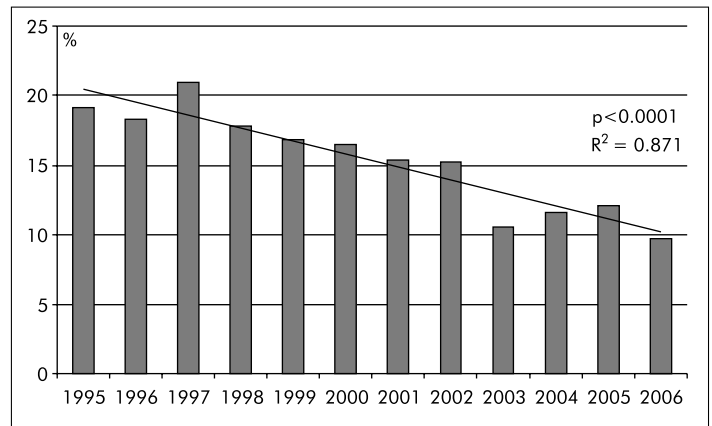


Figure 1. Case fatality rate (as percentage of all stroke patients admitted in a particular year) in DSD as function of time with trendline applied

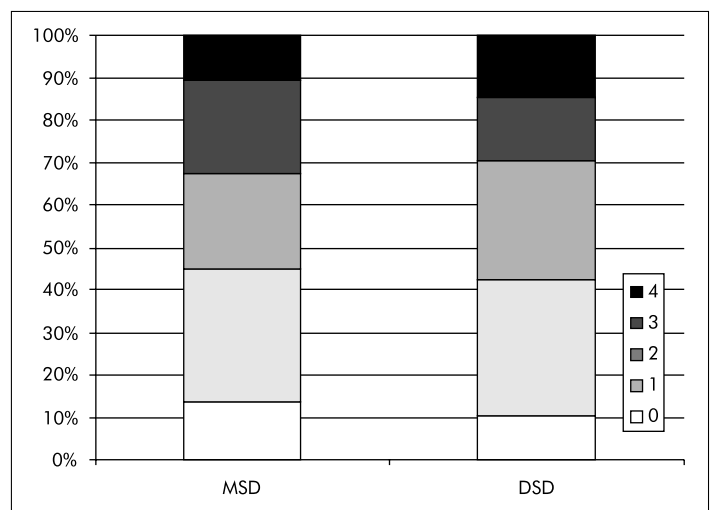


Figure 2. Disability at discharge according to the modified Glasgow outcome scale (0: no signs at discharge; 1: mild neurological signs; 2: moderate signs, but independent; 3: severe signs, dependent on others; 4: death in hospital)

related mortality rate in Romania and 5th highest in Hungary of all EU member countries)⁵. In this paper we compared the stroke types, stroke severity, short term stroke outcome, as well as the risk factors and diagnostic methods using two large databases from two neighboring Eastern-European countries. Although DSD collected patients over a longer period of time and thus the total number of patients is significantly higher, there is enough overlap between the two databases to allow a proper comparison. Prospective and large epidemiological studies involving patients from these countries might explain not only the delay over time in reduction of stroke mortality (when compared to Western

European countries), but also would allow to fall into line with these countries sooner.

The gender related distribution of patients was similar to those found in the European Survey, whereas the mean age of patients at stroke onset was similar in the two countries but lower by four years when compared to the European Survey¹⁵. This difference in mean age can be related to the reduced life expectancy in Hungary and Romania (74 and 73 years, respectively) when compared to the EU average (79 years, all data for combined genders, estimated at birth, as of 2008⁵), possibly due to differences in health care standards.

Although the length of hospital stay was significantly different in the two countries it was still much shorter (about half) than in most reports from western European countries⁶. This probably can be attributed to different health care system referral policies towards rehabilitation hospitals.

The stroke type rates were similar in both countries with rates reported by previous European reviews^{6, 15} with the exception of ICH which was significantly more frequent in Romania. The overall fatality rate in both databases, regardless of gender was comparable to averages from Europe⁶ and other countries^{2, 16}. The stroke type specific fatality rates were also comparable with those reported in other countries with one, significant exception, case fatality for ICH was higher^{6, 17, 18}, interestingly only in Hungary, which corroborated with the actual number of ICH implicates a better prognosis for ICH in Romania.

In both countries we found a high number of risk factors, frequently overlapping. The prevalence of risk factors was higher than those reported in other countries. This can explain the high ratio of recurring stroke. The very high number of patients with hypertension is in concordance with previous studies in Hungary^{4, 19} but much higher than those reported in other European studies (around or even below 50%)⁶. Also the high number of self-reported smokers is worrying in both countries, even more so because of the probable underestimation when using this method²⁰. The extremely high number of hyperlipidaemic patients in Hungary is probably due to unhealthy dietary habits (although this was not investigated in this particular study) and needs further research, especially in the light of three large cohort studies that showed an increase of ischaemic stroke rates related to this risk factor²¹⁻²³. Several known risk factors (when correctly assessed) were more prevalent in the Romanian population, but one of the most worrying finding is that an even higher number of patients had these

risk factors without knowing and as such without primary prevention (i.e. no treatment of risk factors).

Even though the initial neuroimaging evaluation seems appropriate in both countries further effort is needed for better assessment of risk factors. The virtual lack of proper evaluation of potential embolic sources (by carotid artery and/or heart ultrasound) in Romania is especially troubling.

Limitations of the current study

The period covered by DSD is much longer than the study period of MSD. However by comparing not only the two databases but also the overlapping periods of the two databases (i.e. introduction of sDSD) we feel confident that this limitation was overcome. Study methodology did not allow for the proper explanation of several of our findings, for instance hyperlipidaemia in patients in Hungary.

Conclusion

In summary, the comparatively analyzed data from the two large databases showed several similarities, especially regarding the high number of modifiable risk factors, and as such further effort is needed regarding primary prevention. The very high number of patients with hypertension prompts us to emphasize the need of improved hypertension control such as increasing the awareness regarding the significance of high blood pressure, the need to measure periodically the blood pressure, better compliance of patients regarding therapeutic measures and/or better medical community training. Interestingly, the overall stroke case fatality during the acute phase is not significantly higher when compared to the EU average, which also suggests that the high rate of risk factors and differences in primary health care services might be among the factors resulting in the high stroke morbidity that consecutively leads to the overall high stroke related mortality in this region.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partly supported by grants No KTIA-NAP-13-1-2013-0001 from the Hungarian Brain Research Program,, TAMOP-4.2.1.B-09/1/KMR, TAMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007, ETT: 407-04/2009-2011 as well as PNII, bilateral collaboration treaty Romania – Hungary, no. 13/2008. Károly Orbán-Kis was supported under the frame

of European Social Found, Human Resources Development Operational Programme 2007–2013, project no. POSDRU/159/1.5/S/136893.

CONFLICT OF INTERESTS

All authors declare that they have no conflict of interests regarding this submitted manuscript.

REFERENCES

1. WHO Global Infobase [database on the Internet] [cited 20 January 2014]. Available from: <https://apps.who.int/infobase>.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):e46-e215.
3. Whisnant JP. The decline of stroke. *Stroke* 1984;15(1):160-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.15.1.160>
4. Bereczki D, Mihalka L, Fekete I, et al. The Debrecen Stroke Database: demographic characteristics, risk factors, stroke severity and outcome in 8088 consecutive hospitalised patients with acute cerebrovascular disease. *Int J Stroke* 2009;4(5):335-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00332.x>.
5. WHO European health for all database [database on the Internet] [cited 21 August 2014]. Available from: <http://www.euro.who.int/hfad>.
6. Krishnamurthi R, Feigin VL, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet Global Health* 2013;5(1):e259-e281. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5).
7. Beech R, Ratcliffe M, Tilling K, et al. Hospital services for stroke care. A European Perspective. *European Study of Stroke Care. Stroke* 1996;27(11):1958-64. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.27.11.1958>.
8. Farsang C, Naditch-Brule L, Perlini S, et al. Inter-regional comparisons of the prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension in Europe: the GOOD survey. *J Hum Hypertens* 2009;23(5):316-24. <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2008.136>.
9. Szatmari S, Pascu I, Mihalka L, et al. The Mures-Uzgorod-Debrecen study: a comparison of hospital stroke services in Central-Eastern Europe. *Eur J Neurol* 2002;9(3):293-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00402.x>.
10. Mihalka L, Smolanka V, Bulecza B, et al. A population study of stroke in West Ukraine: incidence, stroke services, and 30-day case fatality. *Stroke* 2001;32(10):2227-31. <http://dx.doi.org/10.1161/hs1001.097107>.
11. Bereczki D, Csiba L, Fulesdi B, et al. Stroke units in Hungary - the Debrecen experience. *Cerebrovasc Dis* 2003;15(Suppl 1):23-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000068208>.
12. Lyden PD, Hantson L. Assessment scales for the evaluation of stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7(2):113-27. [http://dx.doi.org/10.1016/S1052-3057\(98\)80138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1052-3057(98)80138-9)
13. Mathew NT, Rivera VM, Meyer JS, et al. Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet* 1972;2(7791):1327-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)92775-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(72)92775-4)
14. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1(7905):480-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)92830-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(75)92830-5)
15. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci* 2006;244(1-2):143-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2006.01.016>
16. Saposnik G, Baibergenova A, O'Donnell M, et al. Hospital volume and stroke outcome: does it matter? *Neurology* 2007;69(11):1142-51. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000268485.93349.58>
17. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116(16):e391-413. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.183689>
18. Zia E, Engstrom G, Svensson PJ, et al. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40(11):3567-73. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556324>
19. Aszalós Z, Radnóti L, Nagy Z. Risk factors in various groups of stroke patients (Analysis of 500 cases of the Budapest Stroke Database). *Orv Hetil* 1999;140(21):1155-63.
20. Gorber SC, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, et al. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res* 2009;11(1):12-24. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntn010>
21. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(Suppl 1):i19-24. http://dx.doi.org/10.1136/jech.56.suppl_1.i19
22. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33(7):1863-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000020093.67593.0B>
23. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32(4):563-72. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyq10620>

A FOKÁLIS EPILEPSZIÁS ROHAMOK TERJEDÉSE ÉS SZEMIOLÓGIÁJA. INSULÁHOZ KAPCSOLÓDÓ BETEGTANULMÁNYOK. ELMÉLETI MEGGONDOLÁSOK

BALOGH Attila¹, ifj. BALOGH Attila²

¹Egyesített Fővárosi Szent István és Szent László Kórház és Intézményei, Neurológiai Osztály és Fővárosi és Regionális Epilepszia Központ, Budapest

²Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0055> | www.elitmed.hu

THE PROPAGATION AND SEMIOLOGY OF FOCAL EPILEPTIC SEIZURES. CASE PRESENTATIONS TO THE INSULA. THEORETICAL CONSIDERATIONS

Balogh A, MD, PhD; Balogh A, Jr., MD

Ideggogy Sz 2016;69(1–2):55–65.

Célkitűzés – Az epileptológiában a diagnosztikai eljárások fejlődése új kihívások elé állítja a rohamszemiológiával foglalkozó szakembereket. A rohamok elemzése során központi kérdés azok intracerebrális terjedése. Az epilepsziás rohamterjedés kulcskérdése a fiziológias és patológias agyi hálózatok megismerése, amely az excesszív neuronális izgalom mozgásának nyomon követésén [számítógépes elektroencefalográfia (EEG) és magnetoencefalográfia (MEG) vizsgálatok], és az agyi konnektivitás alkalmazásán (neuroimaging és matematikai modellezés) alapul. A szerzők esetvizsgálatok segítségével elemzik az agyi hálózati csomópontok és epilepsziás hubok szerepét a rohamtünetek kialakításában.

Módszerek – Három insularis és egy parietalis epilepsziás beteg preoperatív, intraoperatív és posztoperatív vizsgálati eredményeinek segítségével elemezzük a betegek rohamaiknak a tünettannát. A vizsgálatok komplex neuroimaging, noninvasív és invazív neurofiziológia, intenzív video-EEG, számítógépes EEG-elemzés, funkcionális térképezés és intraoperatív kortikográfia segítségével történtek. Az etiológiát szövettani feldolgozás is segítette.

Eredmények – Betegeink rohamainak szemiológiájában az insula kettős szerepet játszik. Elsődlegesen kiindulása és kialakítója az oly nehezen felismerhető insularis rohamtüneteknek.

Ugyanakkor az esetek többségében, rendkívül gazdag hálózati összeköttetéseinek köszönhetően, az insulának sajátos szerepe van a rohamok tüneti sajátosságainak kialakításában. A szerzők a rohamterjedés mechanizmusa és annak szemiológiai következményei között új összefüggésekre mutatnak rá.

Study objectives – The developing of diagnostical examinations in epileptology provides new challenges in seizure semiology. On the analysis of seizures it is important to examine the mechanisms of their propagation. The brain connectivity (based on the neuroimaging), the shadowing of the movement of excessive neuronal activity (based on computerized EEG and MEG methods), the cognition of the physiological and pathological brain networks are the foot-stone of the epileptic seizure propagation. The investigators prove, by means of case demonstrations of the role of the network nodes and the role of the epileptic hubs in the seizure symptomatology.

Methods – The preoperative, intra and postoperative data are analysed of three insular and one parietal epileptic patients in point of view of their seizure symptoms. Complex neuroimaging, noninvasive and invasive electrophysiology, intensive long-term video-EEG monitoring, computerized EEG analysis, functional mapping, intraoperative corticography were used. The etiology were confirmed with histology.

Results – It is observed that on seizure semiology our patients plays the insula a double role. In some cases, it is the focus of insular seizures with their symptoms difficult to identify. However, in the majority of cases and as a consequence of its rich neural connections, the insula has a peculiar property in the evolution of the symptomatogenic features of seizures. This observations are developing new relationships between the mechanism of seizure propagation and its semiological consequences.

Levelező szerző (correspondent): Dr. BALOGH Attila, Egyesített Fővárosi Szent István és Szent László Kórház és Intézményei, Neurológiai Osztály és Fővárosi és Regionális Epilepszia Központ; 1096 Budapest, Nagyváradi tér 1. Telefon: (06-1) 455-5824, fax: (06-1) 455-5727, e-mail: attilabalogh@hotmail.com

Érkezett: 2014. június 10. Elfogadva: 2014. augusztus 18.

Következtetések – Epileptológiai szempontból vannak olyan agyi struktúrák, amelyek speciális szerepet játszanak az epilepsziás izgalom terjedési lehetőségei között. A számos új neuroimaging és neurofiziológiai eljárás segítségével lehetővé vált az epilepsziás hálózatok connectomiai szempontok szerinti revíziója. Az úgynevezett epilepsziás „diathesis” az agyi konnektivitás módszerével jól megközelíthető. Teoretikusan az epilepsziás hálózati csomóknak olyan szerepet tulajdoníthatunk, ahol az éppen átvonuló vagy kiinduló epilepsziás izgalom csak az adott hálózati csomó anatómiai kapcsolataitól függően tud tovaterjedni. A hálózati csomópontokból kiinduló pályák epilepsziás propenzitása határozza meg, az aktuális roham terjedését.

Kulcsszavak: rohamszemiológia, rohamterjedés, hálózati csomók, epilepsziás propenzitás

Az epilepsziás roham lezajlását mind időbeli, mind térbeli sajátosságok szabályozzák. Időbelisége alapján a roham három részre tagolható. A roham első részének történései jelzik a rohamkezdő zónából aktivált tüneteket, amelyek klinikailag az aurának vagy kezdeti parciális rohamnak felelnek meg. A középső rész hosszabb, és történései szoros kapcsolatot mutatnak a „szimptomatogén” zónával, mintegy árulkodva a betegben lévő epilepsziás hálózatról. A klinikus számára ez a szakasz jelentheti a legtöbb buktatót, hiszen ugyanaz a jelenség rendszerint sokféleképpen értelmezhető. A befejező részlete a rohamnak az epilepsziásan aktivált működések felfüggesztődésének időszaka, amely gyakran Todd-paresis formájában jelentkezik. Ez lehet akár motoros, akár szenzoros, máskor kognitív és amnesztikus vagy „reaktív” magatartászavar is.

Az epilepsziás roham zajlásának térbeli sajátosságait az epilepsziás izgalom terjedése, annak iránya determinálja. A roham időbeli és térbeli terjedése elsősorban az anatómiai összeköttetések, másodsorban az epilepsziás laesio függvénye. Az előzőek mellett a harmadik meghatározó tényező annak a struktúrának a görcskészsége, amelyekkel az epileptogén zóna összeköttetésben van. Így alakulhatnak ki azok a funkcionális „epilepsziás” hálózatok, amelyekben az adott beteg adott epilepsziás rohama terjedhet¹⁻³. Elgondolásunk szerint betegeink epilepsziás hálózata a fent részletezett három összetevőre épül. Azt, hogy egy adott roham során milyen irányba tud terjedni az epilepsziás izgalom, nagyban meghatározza az, hogy az adott hálózati struktúrának milyen az epilepsziás hajlama vagy mennyire alacsony az aktuális görcsküszöbe. Az epilepsziás roham a beteg agyában kialakult patológiás összeköttetések funkcionális képét jeleníti meg. Ennek a hálózatnak a feltérképezése az egyik legösszetettebb feladat a szemiológiai

Conclusions – On epileptological point of view there are brain structures which has peculiar role in the „designe” of propagation of the epileptic excitement. The numerous new methods in neuroimaging and neurophysiology allowed the connectomical examination of the epileptic networks. The role of the epileptic diathesis is approachable with the methodology of the brain connectivity. Theoretically the node of the epileptic network consist of the potential pathes where the localised excessive excitement can propagate. The route where the actual seizure can go ahead is determined by the actual epileptic propensity of the above mentioned potential pathes.

Keywords: seizure semiology, seizure propagation, nodes of networks, epileptic propensity

munkát végző epileptológus számára. Különösen nehéz a megoldás, ha a tünetek lokalizációja nem esik egybe a laboratóriumi eredményekkel. Szemléletes példa erre a vizsgálóeljárások elképzelhetetlen fejlődését követően mind gyakrabban megfigyelt lelet, amikor a lokalizált epilepsziás laesiótól távol eső agyterületekre jellemző rohamszemiológiával találkozunk. A „remote” epilepsziás góc, illetve a „remote” epilepsziás roham hátterében a góc és a szimptomatogén zóna térbeli távolsága áll. További kihívást jelenthet a tüneteket elemző klinikus számára, ha az epilepsziás gócból az epilepsziás ingerület terjedése egyidejűleg több irányban, más-más struktúrák útján történik. Ilyenkor az epilepsziás hálózat feltérképezése még nehezebb, hiszen egy időben jelentkezhetnek az egymástól különálló régiók tünetei⁴.

Az epilepsziás rohamterjedés egyes sajátosságaira jó példát szolgáltat az insula speciális funkcionális anatómiai szerepe⁵. Az insula az occipitalis lebeny kivételével valamennyi agylebennyel kapcsolatban van. Ez a magyarázata Clark⁶ állításának: „az insula az ötödik lebeny”. Az epilepsziás érzékenység vagy epilepsziás hajlam, illetve az insula kiterjedt asszociációs összeköttetései számos ellentmondásosnak tűnő tapasztalatra nyújtanak megoldást. Ilyen a korábban már említett eset is, ahol a betegben az epilepsziás laesio és a szimptomatogén zóna egymástól távoli lokalizációt mutat.

Az irodalomban fellelhető, jórészt preoperatív invazív EEG-vizsgálatok tanúsága szerint az insula három anatómiai területtel tart fenn epilepsziás hálózati kapcsolatot. Ez az epilepsziás kapcsolati rendszer az insula és a frontális, az insula és a temporomedialis és az insula és a perisylvian zónák között alakulhat ki^{5, 7, 8}. Ezt az összeköttetés modellt a továbbiakban is felhasználjuk számos megfigyelés magyarázatában.

Esetismertetés 1.

Az epileptogén área az insulában van (insulofronto-mediobazális hálózat).

A 37 éves férfi 35 éve epilepsziás. Betegsége gyógyszerrezisztens.

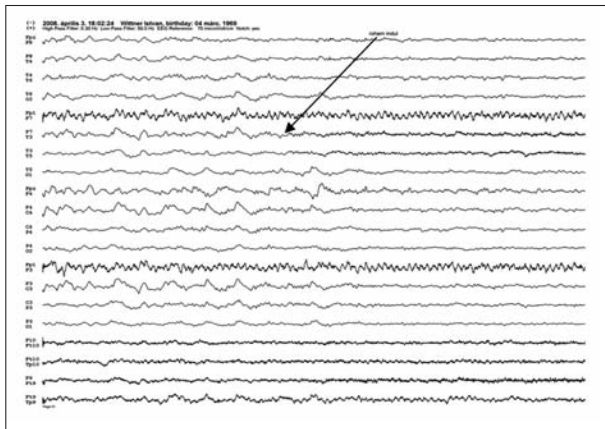
Az agyi MRI ischaemiás jellegű jelzavarnak minősíthető laesiót explorált a bazális ganglionokban, a thalamusban és a bal oldali gyurus temporalis mediában. Az insula egyik oldalán sem mutatott strukturális eltérést a megismételt MR-vizsgálat alkalmával sem.

Az ictalis EEG-n a roham a szokásos diffúz deszinkronizációval kezdődött (1. ábra) és csak az EEG számítógépes analizisével sikerült lokalizálni szignifikáns frekvenciaemelkedést a bal középső temporalis elektródában (2.A és 2.B ábra).

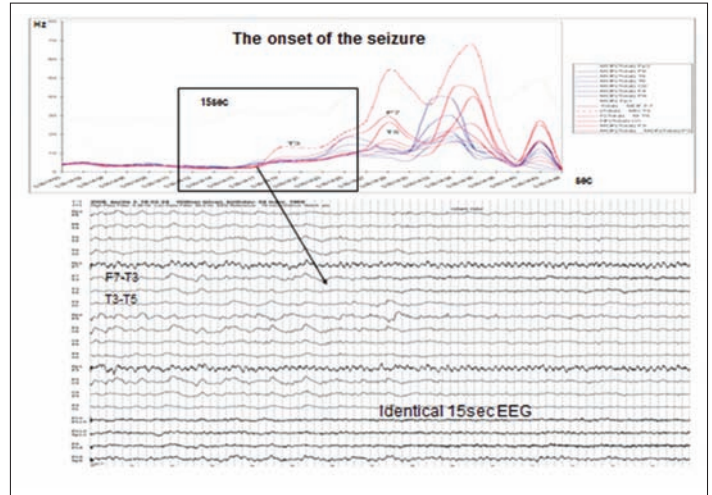
Az eredményt a későbbiekben az invazív elektródákkal (grid) végzett preoperatív elektrofiziológiai vizsgálat és a műtét alatt éber állapotban történt funkcionális térképezés is megerősítette.

Video-EEG-monitorizálás során nyolc, tünetanilag homogén rohamot rögzítettünk. A beteg rosszulléte kezdetén alvásból felébredt, hirtelen felült és kezét melléhez szorítva fuldokolni kezdett. Az apnoe alatt arcán, szájában és kezeiben gesturalis automatizmusok mutatkoztak, majd típusos hipermotorroham alakult ki. A leírkatat szemiológiailag elemelve megállapíthatjuk, hogy a kezdeti insularis szimplex parciális rohamot (a fuldoklást) a frontális terjedést tanúsító hipermotorroham (motoros mozgásvihar) követte.

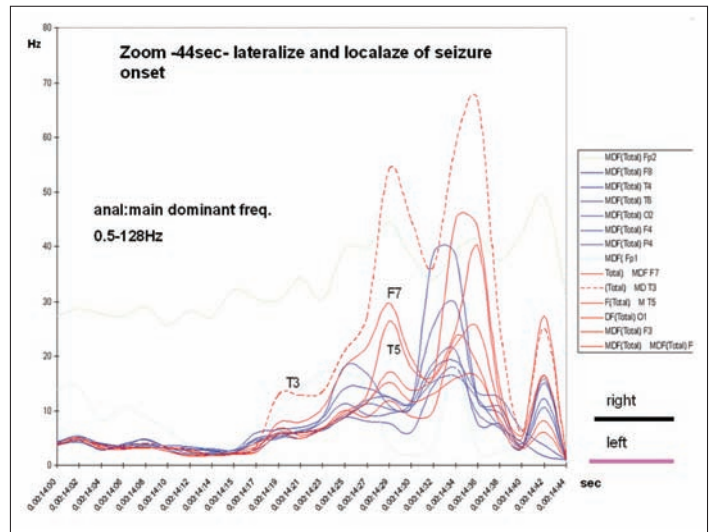
Fentiek alapján történt a bal insula hátsó részében az epilepsziaműtét. A reszekció alatt már



1. ábra. Ictalis felvétel. Nincs tüskesisülés. Az ictalis deszinkronizáció kezdete a T3-elektroda fölött gyanítható



2.A ábra. Együtt látható az 1. ábrán bemutatott ictalis EEG és annak frekvenciaanalízise. A bekeretezett téglalap a rohamkezdett 15 másodpercét tartalmazza. A nyíl azt az időpontot jelzi, ahol a T3-elektrodában a közel 70 Hz frekvenciaemelkedés kezdődik



2.B ábra. A 2.A ábra felső részén látott frekvenciaanalízis kinagyítása (automatikus „Main Dominant Frequency” számítás 0,5-től 120 Hz-ig). A rohamkezdett időpontját a T3-skalpelektroda felett jelentkező markáns frekvenciaemelkedés mutatja

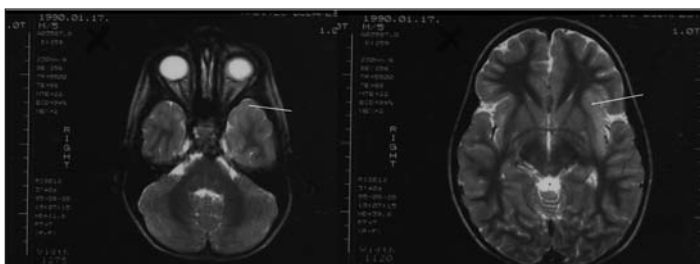
vizuálisan is felfedezhető volt a később szövettanilag igazolt dysplasticus corticalis laesio, mely a preoperatív MRI számára rejtve maradt. Az elokvens területek megkímélése érdekében a beteg az operáció alatt az altatásból fel lett ébresztve, együttműködése mindvégig kifogástalan volt. Műtete után a korábban naponta rohamozó beteg immár három éve antiepileptikumok szedése mellett rohammentes, de gyógyszerelhagyás recidívát eredményezett.

A preoperatív vizsgálatok nem voltak egymással összhangban. Az MRI bal temporalis neocorticalis laesiót mutatott, míg a video-EEG-n a rohamkezdet klinikai tünetei és a kvantitatív EEG-analízis insularis góccra utaltak. A komputerizált frekvenciaanalízis egyértelműen lokalizálta a szignifikáns bal középső temporalis rohamkezdetet a diffúz deszinkronizációt mutató ictalis skalp-EEG-ben (**1.**, **2.A** és **2.B** ábra). A kórfolyamat oldaliséga kérdésében az MRI és az elektrofiziológia összhangban volt. A bal temporalis neocorticalis MRI-laesio, a masztikációra emlékeztető szájmozgás nyelv- és arcautomatizmusai felvetették a rohamkezdet temporalis eredetét. A rohamkezdet videoképének gondos elemzése azonban megerősítette, hogy a kérdéses jelenség insularis eredetű visceros- és szenzomotoros tünetegyüttesnek felel meg és nem temporalis orofacialis automatizmusnak. A roham második hipermotoros részlete arra utalt, hogy a visceros- és szenzomotoros insularis roham az insulo-frontomedio bazális hálózaton tovaterjedve alakítja ki az alvásban oly gyakran megfigyelt frontális hipermotorrohamot. A preoperatív invazív EEG és az intraoperatív stimulációs és funkcionális mapping vizsgálatok megerősítették azt a szemiológiai megállapítást, hogy a bal temporalis MR-laesiónak nincs epileptogén szerepe. A szemiológián alapuló lokalizáció helyességét a műtéti szövettan és a hároméves stabil klinikai remisszió igazolta.

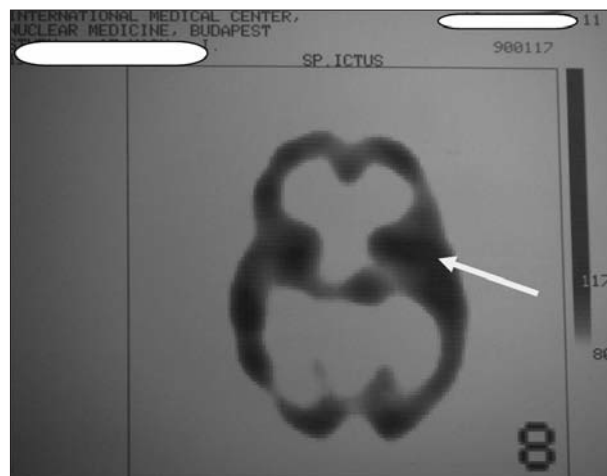
Esetismertetés 2.

Az MR-laesio mind a temporalis lebenyben, mind az insulában kimutatható. Frontális rohamterjedés az insularis csomópontból (az insularis-frontomedialis hálózat).

A 19 éves fiatalember 14 éve szenved epilepsziában. Betegsége gyógyszerrezisztens. Kezdeti rohamai hányingerrel, lesápadással kezdődtek,



3. ábra. Bal oldalon a preoperatív temporopolaris diszgenézis, míg az ábra jobb oldalán a bal insularis diszgenézis MRI-képe látható. (Azonos oldalon két különálló strukturális laesio)

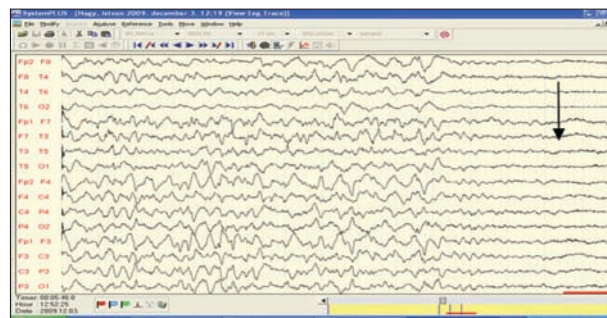


4. ábra. Ictalis SPECT-vizsgálat. Bal temporoopercularis hiperperfúzió

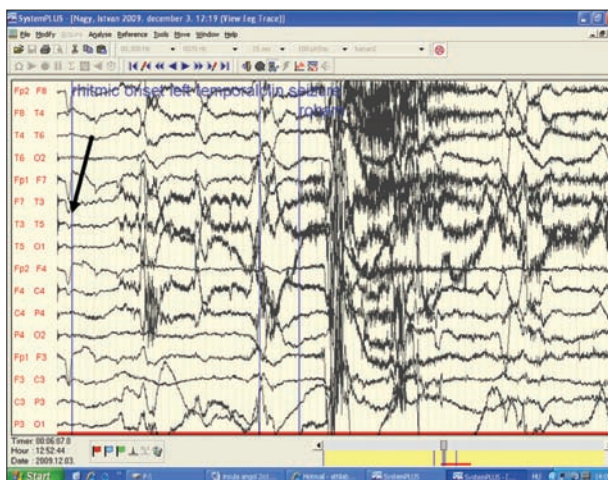
melyet tudatzavar, automatizmusok, máskor generalizált tónusos-clonusos nagyrohamok követtek. Agyi MR-vizsgálata bal temporopolaris és bal oldali insularis diszgenézist mutatott ki (**3. ábra**). Ictalis SPECT bal temporoopercularis hiperperfúziót jelez (**4. ábra**).

Kilencéves korában bal temporalis lesionectomia mellett a Sylvius-árok mentén bal centrális opercularis és bal temporalis opercularis többszörös subpialis transectio történt. A szövettani vizsgálat fokális corticalis dysplasiát diagnosztizált. A sebészeti beavatkozást követően a beteg lesápadással, hányingerrel, visceralis automatizmussal járó rohamai felfüggesztődtek, de komplex motoros és gesturalis automatizmusokkal kísért, illetve alvással kapcsolatos posturalis rohamai gyógyszerrezisztensek maradtak. Tíz évvel később video-EEG segítségével ismét kivizsgáltuk. Az alvás kapcsán regisztrált ictalis EEG-ben generalizált deszinkronizáció után bal temporalis lokális ictalis θ -ritmus vezet ki a klinikai tüneteket (**5** és **6. ábra**).

Szimplex parciális rohamában viscerosensoros



5. ábra. A beteg rohamának kezdete az EEG-ben. Alvás közben váratlanul alakul ki a generalizált deszinkronizáció. A roham indulását a nyíl jelzi



6. ábra. A klinikai roham EEG-je. A bal temporális elektródaláncban (F7–T3;T3–T5) lokális ritmikus ictalis θ -aktivitás látható az izomműtermékek megjelenése előtt (lásd a nyilat)

tünetek mellett a fulladásszerű lélegzészavar jellegzetes motoros automatizmusai egyértelműen lokalizálták az insularis rohamkezdetet, mely többnyire generalizált posturalis „frontomedialis szupplementer” rohamba ment át.

SZIMPTOMATOLÓGIAI MEGBESZÉLÉS

A műtét után évekkel megismételt vizsgálat szemiológiai adatai jól magyarázzák a sebészeti beavatkozás következményeit. A bal temporopolaris reszekciót követően az autonóm (lesápadás, hányinger) tünetekkel jellemzett temporalis rohamai megszűntek és a továbbiakban insularis és frontális tünetek jellemzik változatlanul gyógyszerrezisztens roszulléteit. Az agyi MRI-vel kimutatott másik „nem operált” azonos oldali insularis diszgenezis epileptogén szerepe egyértelművé vált. Jelenleg a beteg fuldoklásra emlékeztető automatizmusai a rohamkezdő zónát az insulába lokalizálják. Alvásban megjelenő másodlagos posturalis rohamai az epilepsziás izgalom frontális, frontomedialis terjedését lateralizálják. A fenti tünetegyüttes az ismert insulo-frontomedialis (SMA) hálózat szimptomatológiájával hozható fedésbe⁵.

A műtét eredménytelensége, a posztoperatív anamnézis, az insularis MR-laesio és a rohamtünetek kétirányú utólagos magyarázattal szolgálnak. A temporalis műtét csak a temporalis epilepsziát szüntette meg és ezt követően felszínre került a másik patoplasztikus tényező. A megtartott tudat mellett jelentkező „nyeldeklő-fuldokló automatizmus” az insularis lokalizációt igazolja. Az alváshoz

kapcsolódó másodlagosan generalizált posturalis rohamok arra utalnak, hogy a terjedés az insulo-frontomedialis (SMA) hálózatban zajlik. Az epilepsziás csomópont szereppel bíró insulából a kóros izgalomnak a frontális lebenybe történő terjedése az insulofrontális medialis összeköttetések epilepsziás „propenzitását” igazolják.

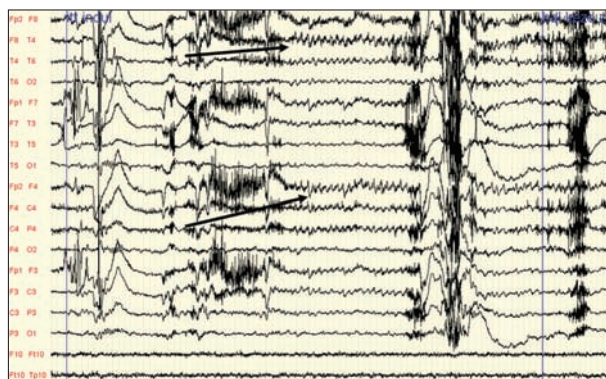
Esetismertetés 3.

Az insularis temporalis hálózat mind insularis, mind temporalis, rohamszemiológiával.

A 46 éves nő 29 éve epilepsziás, mely időközben gyógyszerrezisztensnek minősült. Az első agyi MR-vizsgálata negatív volt, majd a 10 év múlva történt kontroll már jobb oldali hippocampus-sclerosisra véleményezett. Az interictalis skalp-EEG-n jobb temporalis túskegőc mutatkozott.

A video-EEG-monitorizálás kétféle rohamtípust rögzített. Szimplex parciális rohamok kapcsán folyamatos szájüregi és torok-, máskor végbélszibbadásra panaszkodott, miközben 30-40 másodperces intervallumokban szájával fintorgott, nyeldekelt (masztikált). A történések során a beteg teljes kapcsolatot tartott környezetével és ismételten képes volt érzéketlenül beszámolni oropharingealis diszkomfortérzéseiről és somatoviscero-szenzitív élményeiről. Az ictalis EEG az egyértelmű lateralizációt igazolta (**7. ábra**).

Komplex parciális rohamai sokkal gyakoribbak voltak (a **8. ábra** jobb oldali képe). Ilyenkor tudatát azonnal elveszítette, kapcsolata környezetével telje-



7. ábra. Jobb temporocentrális ritmikus θ -aktivitással jellemzett ictalis EEG-felvétel, halmozott szimplex parciális klinikai rohamok során. Az EEG-felvételen típusos „rágás” izomműtermékek. A beteg folyamatosan száj- és torokzsibbadást, máskor a bal kar zsibbadását, máskor anális zsibbadást, görcsös fájdalmat panaszol. Tudata mindvégig tiszta, környezetével kapcsolata teljesen megtartott. A tudatzavarral és automatizmusokkal járó rohamainak ictalis EEG-je is ugyanilyen volt



8. ábra. Az első két kép a beteg simplex parciális rohamai során rögzített jellegzetes szájmozgást, fintorgást mutatja, miközben panaszkodik. A jobb oldali kép a beteget leggyakoribb rohama közben mutatja, mikor is öntudatlan és magatartásán szomatoszensoros automatizmusok láthatóak

sen megszakadt. Grimaszolni, nyeldekelni kezdett gesturalis automatizmusok kíséretében. Ülő helyzetében jobb lábát és térdét simogatta elhúzódó zavartság mellett. A történetekre amnéziás maradt. Az ictalis scalp-EEG nem különbözött a simplex parciális roham során rögzített és a **7. ábrán** már bemutatott elektromos képtől.

TÜNETTANI ELEMZÉS

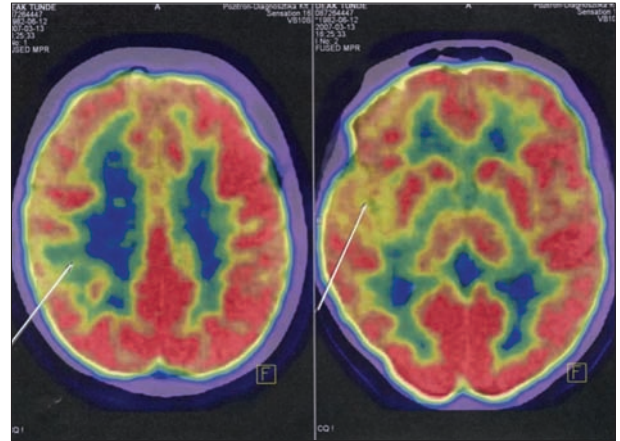
A beteg mindkét rohama egyformán típusos insularis tünetekkel kezdődött, melyek megjelenésükben mindig ugyanazok maradtak. A rohamok lateralitását mind az ictalis EEG, mind az MRI egymással összhangban jelezte. A komplex parciális rohamok az azonnali tudatvesztéssel és grimaszolással kezdődtek, majd a terjedés során egyaránt mutatkoztak insularis és temporalis tünet. A beteg elutasította a preoperatív invazív kivizsgálást, így csak az egyértelmű roham szimptomatológia veti fel az epileptogén área insularis lokalizációját. Az epilepsziás góc elhelyezkedését a jellegzetes simplex parciális roham bizonyítja. A beteg ugyanazon tünetekkel induló, de gyakoribb tudatzavarral járó temporalis rohamai azt tanúsítják, hogy az epilepsziás izgalom az insularis csomópontban speciális irányt kap és az insulotemporalis hálózaton keresztül a temporalis lebenybe terjed.

Esetismertetés 4.

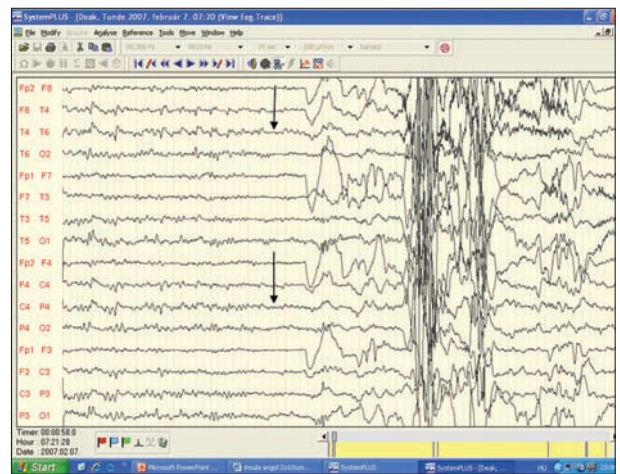
Az insula mint átirányító hely „node”, a parietalis opercularis régió és a frontális lebeny között.

A 26 éves fiatal nő 11 éve epilepsziás. Naponta jelentkező rohamai gyógyszerrezisztensnek minősültek. Agyi MR-vizsgálata nem mutatott ki strukturális eltérést. FDG-PET szignifikáns hipometabolizmust lokalizált a jobb parietalis és insularis régióban (**9. ábra**).

Az interictalis scalp-EEG jobb parietalis és tem-



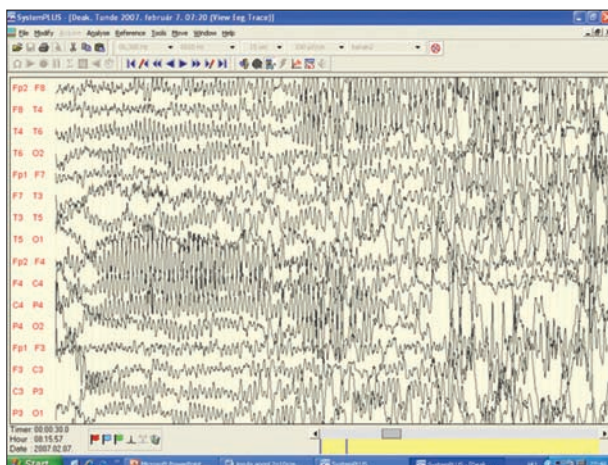
9. ábra. Jobb parietalis és insularis hipometabolizmus az interictalis FDG-PET-vizsgálat képein



10. ábra. A beteg rohamának indulása. Az EEG-ben a C4- és T4-elektrodákban kezdődnek az ictalis elektromos jelenségek

poralis tüsketevékenységet regisztrált. Az ictalis EEG-ben a roham jobb parieto-hátsó temporalisan kezdődött (**10. ábra**), mely alatt a bal lábában zsibbadás, fájdalom alakult ki. Az epilepsziás izgalom terjedésének megfelelően a továbbiakban jobb frontomedialis posturalis SMA-roham klinikai képe bontakozott ki. Ezalatt az EEG-ben a repetitív tüskék a jobb centrális elektródákban domináltak (**11. ábra**).

Rosszullétei csaknem mindig alvásban léptek fel. Ilyenkor felébredt, környezetével a kapcsolatot nem veszítette el. A hirtelen fellépő fájdalom miatt fejét hevesen rázta, sikoltzott. A fájdalom a bal lábát lágyéktól lefelé egészében bevonta, máskor az egész bal testfelét fájdalmasnak érezte (**12. ábra** bal oldal). Minden alkalommal a heves panaszkodást és jajgatást követően pár másodperc múlva a rosszul-



11. ábra. A beteg ictalis EEG-je, mely már a beteg SMA-rohamának időszakában volt elvezethető. A többtüskes-aktivitás a legkifejezettebb a jobb frontális régióban (repetitív spike-tevékenység az Fp2; F4; C4 és P4 elektrodákban)

lét típusos SMA-rohamba ment át (**12. ábra** jobb oldal).

Az ictalis eseményeket bevezető fájdalomélmény soha nem mutatott „szenzoros marsh” jelleget, hanem az a bal lábban jelentkező, mindenütt egyforma intenzitású és egyidejű érzet volt.

A video-EEG-n alapuló szemiológia és PET-vizsgálat eredményével megerősített lokalizáció alapján történt meg a beteg invazív elektródákkal történő preoperatív kivizsgálása. (A jobb medialis felszínen az SSMA és a praecuneus régió felett egy-egy kétoldali duplasoros szalag és a jobb Sylvius-árok felett a frontális-parietalis-temporalis opercularis régióban 64 pontos rácselektroda, illetve a jobb insula elülső részébe mélyelektroda behelyezése történt.) Az intracranialis EEG-eredmény azonos volt a noninvazív lokalizációval, amely az epileptogén laesiót a jobb szekunder szenzoros láb áréában valószínűsítette⁹, és az insularis terjedést igazolta³⁴. A vizsgálatról közlemény készül. A műtét során már szemmel is látható diszgenezis eltávolítása sikeres volt. A beteg mindennapos rohamai azonnal felfüggesztődtek és azóta az antiepileptikus kezelés fokozatos leépítése megtörtént. Betegünk több mint 2 éve rohammentes és gyermeket vár.

SZEMIOLÓGIAI ÉRTÉKELÉS

A beteg jobb parietalis kiindulású parciális epilepsziában szenvedett. Az EEG és PET, illetve a simplex parciális rohamkezdő a jobb parietalis opercularis régióba lokalizálta a rohamindító zónát. A



12. ábra. Bal oldalon látható, ahogy a fájdalom felébreszti a beteget, miközben kapcsolata környezetével megtartott. A jobb oldali képen látható a jobb frontomedialis posturalis roham

beteg rosszulléte további periódusában az epilepsziás izgalom az intracranialis EEG-vel is igazoltan az insularis nodusban történt átirányítás után a jobb frontomedialis régióba terjedt. A fenti terjedés végeredménye volt a videóval rögzített jobb féltekei SMA-roham. (Az SMA-roham simplex parciális indulása jól látható a **12. ábra** bal oldali felvételén.)

A fenti szimptomatológiai elemzés néhány olyan szemiológiai következtetést tartalmaz, melyet a továbbiakban fogunk elemezni, hivatkozva *Spencer*¹⁰ parietofrontomedialis epilepsziás hálózati megállapításaira és *Isnard* megfigyeléseire, melyek az insularis epilepszia frontális típusáról szólnak¹¹.

Megbeszélés

A 3. betegünk kivételével műtéti eredményekkel is megerősített esettanulmányaink az insula részvételével zajló epilepsziás rohamok segítségével érzékeltetik az agyi strukturális és funkcionális hálózatok sajátos szerepét az ictalis epilepsziás izgalom terjedésében. Megfigyeléseink alapján az insulát kiterjedt asszociációs corticalis összeköttetésekkel kevésbé tekinthetjük „agylebenynek”, ahogy egykor Clark⁶ elnevezte, hanem egy olyan „hálózati csomópontnak”, mely számos epilepsziás roham tovaterjedésében is átirányító szerepet tölt be.

Az insula részvételével zajló térbeli rohamterjedést, illetve a struktúra regionális epilepsziás érzékenységét, „görcsküszöbét” fejlődéstani hisztológiai megfigyelés is alátámasztja. *Sanides* vizsgálatai mutatták ki, hogy a perisylvian régió (frontális-parietalis és temporalis operculum) cytoarchitectoniája az insulával közös eredetű. Ezt az insuloopercularis irányú ontogenetikus folyamatot nevezte *Sanides* „lateralis protogradatio”-nak^{12, 13}.

Számos egyéb tényező mellett a közös hisztoló-

giai ontogenezis is szerepet játszik abban, hogy az excesszív neuronális izgalom terjedése számára az agy soha nem isodenz. Ezen adatok is megerősítik, hogy már az idegrendszer fejlődésének korai időszakában kialakulnak az idegrendszeri hálózatok, hálózati csomópontok és nagysűrűségű funkcionális kapcsolatok („hubok”) strukturális alapjai^{14–16}. Az agyi hálózatok kutatásában a gráfelmélet felhasználásával történő matematikai és experimentális modellezés, az MRI és a számítógépes elektrofiziológia együttes alkalmazása új tudományterületet, a „connectomiai” kutatást hozta létre^{2, 17}. A connectomia lényegét jól megvilágítja *Park HJ* filozofikus megállapítása: „az idegtudomány nagy misztériuma az, hogy az agy strukturális architektúrájából hogyan alakul ki a funkcionalitás”. A hubokat úgy jellemzi, hogy azok facilitálják a lokális neuronális működések integrálódását, és így szerepük van a strukturális hálózatok alkalmi együttállását jelentő funkcionális hálózatok kialakulásában¹⁸. Az egyes sejtcsoportok strukturális és funkcionális összekapcsolódásának feltérképezésével lehetőség nyílt olyan kóros agyi teljesítmények alapjául szolgáló patológiás kapcsolati rendszerek vizsgálatára is, mint az epilepsziás működészavar^{17, 19}. Az epilepsziakutatásban az epileptogenezis, az iktogenezis és a rohamterjedés vizsgálatában a connectomia dichotómiája érvényesül, amely egyrészt a funkcionális konnektivitás, másrészt az effektív konnektivitás hálózati formák lokalizálásában valósul meg.

Ez utóbbi két kapcsolati mód az epilepsziás folyamat térbeli összefüggéseit értelmezi. Eszerint az anatómiai konnektivitás mellett elkülöníthető a térben egymástól távolabbi neuronpopuláció egyidejű működését feltételező funkcionális konnektivitás és az egyik régióknak a másik régióra gyakorolt aktuális befolyását feltételező effektív konnektivitás^{1, 20–22}.

Továbbiakban, betegeink adatait a rohamterjedés szempontjai alapján az insula szerepével összefüggésben vizsgáljuk. Epileptológiai értelemben az insula funkcionális jelentőségének feltérképezését *Isnard* és munkatársai (2008) végezték el²³. Eredményeikből következtethető az insula speciális szerepe, ahová belép vagy megérkezik a roham és frontális vagy temporális, vagy perisylvian-opercularis área felé kap átirányítást^{24–26}. A fentebb részletezett rohamterjedési irányok alapján az insula az alábbi három epilepsziás hálózat kialakulásában vesz részt.

– Az insulo-temporo-perisylvian (opercularis) hálózat, mely a leggyakoribb patológiás útvonala az úgynevezett „temporal plusz” epilepsziáknak, ahol az epileptogén área extratemporalis, a rohamtünetek temporális eredetűek^{7, 26}.

– Az insulo-temporolimbicus hálózat, mely a „temporal plusz” epilepsziák másik csoportját képezi, amelyben a temporopolaris insularis kapcsolatok érvényesülnek^{10, 27}.

– Az insulofrontális hálózat, amely az insulo-frontomesialis és/vagy frontomedio-bazális összeköttetéseken nyugszik, ahol a terjedő epilepsziás izgalom az insulában irányt vált vagy éppenséggel onnan indul^{8, 23}.

Az elmondottakból megállapíthatjuk, hogy első három betegünknek insularis epilepsziája volt. Az első esetben az insularis kezdet után az epilepsziás izgalom frontobazalis medialis strukturákat bevonva hipermotor-szimpptomatológiát alakított ki. A második beteg temporális epilepsziájának csak részben eredményes operációját követően a bal insulából induló roham az insulo-frontomedialis kört bevonva posturalis (SMA) formát öltött. A 3. beteg esetében egyaránt jelentkezett insularis szimplex parciális és insularis indulású, tudatvesztéssel járó típusos temporális roszszullét. Az első három betegünk így példát szolgáltatott az insulából eredő epilepsziás roham frontális basalis, frontomedialis, illetve temporális irányú hálózati terjedésére.

A 4. beteg esetében az epileptogén diszogenezis a parietalis operculum insula feletti fehérállományi régiójában helyezkedett el. (Az MR-képen utólag sem volt látható.) Ez a terület a már említett szekunder szenzoros láb áréának felel meg, melyet *Penfield* lokalizált⁹. A szekunder szenzoros láb área epileptogén elsődlegességét és az insula roham alatti aktivitását a preoperatív invazív EEG-vizsgálatok is megerősítették³⁴. A parietalis lebenyből a frontomedialis régióba történő rohamterjedésben az insularis nodusban mint hálózati csomópontban történt átkapcsolást, átirányítást az invazív EEG-vizsgálatok is igazolták³⁴.

A HÁLÓZATI CSOMÓPONTOK SZEREPE A ROHAM TERJEDÉSÉBEN

Az epilepsziás hálózatok megfogalmazója *Susan S. Spencer*¹⁰ volt, aki kiváló klinikai szemlélettel dolgozta fel munkacsoportja invazív preoperatív EEG-vizsgálati eredményeit. (Három gyakoribb és két nehezebben felismerhető epilepsziás hálózatot írt le.)

Az epileptogén áréából induló excesszív neuronális izgalom terjedése a *Spencer* által feltérképezett kapcsolati körökben gyakran módosulhat, hiszen a hálózati csomópontok önmagukban hordják a többirányú rohamterjedés lehetőségét. A tanulmányban erre nincs utalás. Esetmegbeszéléseink az insula kapcsán azt a folyamatot demonstrálják, amikor hol frontális, hol temporális lebeny-

be történik az átirányítás, a rohamterjedés. Ahogy korábban részleteztük, az irodalom tanúsága szerint az insulából mint hálózati csomóból csak három irányban történhet az epilepsziás izgalom terjedése, egyéb epilepsziás kapcsolati rendszer nem igazolódott²⁴⁻²⁶. Más szavakkal, az insula egy olyan hálózati csomó, ahonnan vagy frontális, vagy temporalis, vagy opercularis területek felé történhet a rohamterjedés. Jogosan felmerül, hogy a továbbiakban keresnünk kell olyan struktúrákat, amelyekben az epilepsziás izgalom terjedésének iránya az insulához hasonlóan, eleve determinált. Leegyszerűsítve, ez a jelenség egy olyan vasúti csomóponthoz hasonlítható, ahol a vonatok tovahaladása csak meghatározott irányba lehetséges.

A Spencer által ismertetett temporomedialis- limbicus; a superior parietalis-frontomedialis és a parietalis-temporomedialis hálózatok feltételezhetően az insularis csomópontot is befutják. Az általa leírt epilepsziás kapcsolati rendszer csak kevésbé érzékelteti az „elágazást”, holott a háló egy-egy csomópontjában a tovaterjedés többirányú lehet. Nagy valószínűséggel a hálózati csomópontok elágazódásai a strukturális konnektivitás és a funkcionális konnektivitás alapján elkülöníthetők, melyre a későbbiekben kitérek.

Ugyanazon beteg „többfajta rohama” (lásd 3. betegünket), vagy az a mélyelektrodás vizsgálati tapasztalat, hogy a beteg habituális rohamai az adott epilepsziás kör más-más pontján stimulációval kiválthatóak (lásd Spencer), csak a hálózat átirányító csomópont szerkezetével magyarázhatóak. A góctól távoli szimptomatológiával bíró úgynevezett „remote” epilepsziás rohamok is jobban értelmezhetőek a hálózati csomópont segítségével, mint olyan kapcsolati rendszerrel, amely nem tartalmaz elágazódási lehetőséget (4. betegünk rohama az insula közvetlen közelében lévő szekunder szenzoros láb áréában lévő diszgenezisből eredve az insulában mint hálózati csomóban kapott lehetőséget a frontomedialis terjedésre). Fentiek is megerősítik, hogy a strukturális és funkcionális agyi hálózatokon futó epilepsziás izgalom a hálózati csomópontok elágazódásaiban kap lehetőséget a meghatározott irányú terjedésre.

A CSOMÓPONTOKBÓL TOVATERJEDŐ EPILEPSZIÁS IZGALOM ÉS AZ EPILEPSZIÁS PROPENZITÁS

Az a lehetőség, ami meghatározza, hogy vizsgált betegünk epilepsziás rohama az adott átirányító csomópont strukturális kapcsolatai közül melyik irányba terjedhet, az adott struktúra aktuális görcsküszöbének, epilepsziás „propenzitásának” függvénye. Így alakul ki vizsgált betegünk rohamának epi-

lepsziás köre, aminek megfejtése szemiológiai munkánk legszebb része.

Az epilepsziás roham kialakulásának és tovaterjedésének hálózati magyarázata a strukturális konnektivitás alkalmi együttállásaiból kiépülő funkcionális és effektív konnektivitás segítségével értelmezhető. Egy adott epilepsziás kapcsolati rendszerben a funkcionális és effektív konnektivitást az adott hálózatban lévő aktivizálódott hubok alakítják ki, melyek nagy sűrűségű kapcsolati rendszerük segítségével facilitálják a lokális neuronális működések integrálódását^{17, 21, 28-30}.

AZ EPILEPSZIÁS HÁLÓZATOK CONNECTOMIAI VONATKOZÁSAI

A fenti connectomiai áttekintés és betegeink klinikai adatai, illetve rohamszemiológiájuk ismeretében több kérdés is felmerül.

1. Mi a magyarázata a Susan S. Spencer által közölt epilepsziás betegek műtéti sikerének, holott preoperatív invazív vizsgálataik során betegeik habituális rohamait epilepsziás hálózatok egymástól távoli pontjain, azaz több helyről is stimulációval kiváltották?

2. Mi a hálózati magyarázata 3. betegünk egyszer insularis, máskor temporalis tüneteket mutató rohamának?

3. Mi a hálózati magyarázata 1. és 2. insularis epilepsziás betegeink eltérő frontális rohamának? Első betegünknek hipermotor-, míg 2. betegünknek SMA-posturalis rohama volt.

4. Mi a hálózati magyarázata a „remote” epilepsziás rohamoknak?

A kérdések közös mozzanata, hogy milyen szabályozó mechanizmusok érvényesülnek az excesszív neuronális izgalom terjedésében. Az epilepsziás hálózatokban az anatómiai kapcsolati rendszerek mellett speciális szerepe van a térben egymástól távolabbi neuronpopulációk egyidejű működését feltételező funkcionális konnektivitásnak^{14, 18, 21, 30}. Az epilepsziás funkcionális hálózatok működése a különböző térbeli elhelyezkedésű epilepsziás hubok egyidejű aktivitásán nyugszik^{1, 21, 28, 30}. A folyamat dinamikáját magyarázza, hogy az egymástól különálló epilepsziás aktivitást mutató idegsejtcsoportok szinkronizálódása idején (az alkalmi térbeli összekapcsolódás idején) γ -oszcilláció mérhető^{1, 31, 32}.

Az epilepsziás hálózatban a roham terjedése a már korábban idézett *Friston, Varotto*, illetve *Wendling* és munkatársai által kidolgozott jelenség, a funkcionális konnektivitás és az effektív konnektivitás szabálya szerint történik. Az effektív konnektivitás olyan időleges összekapcsolódás, ami az

egyik régiónak a másik régióra gyakorolt aktuális befolyását feltételezi. Ez az „aktuális befolyás” nevezhető az adott roham terjedését meghatározó epilepsziás diathesisnek, vagy hajlammak. Míg *Bartolomei* és munkatársai²⁹ a HFO mérésével az epileptogenicitás index meghatározásával az epileptogén zónát lokalizálták, addig *Quilichini PP* és munkatársai³² az epilepsziás hálózatban szereplő hubok kapcsolatteremtését, szinkronizálódását a γ -frekvenciasáv mérésével tudták követni.

A fentiek alapján a rohamok terjedésének mechanizmusában az adott hálózatban lévő patológias hubok szinkronizációjának integratív szerepe van¹. Így alakul ki a hálózatban az az epilepsziás kör, amelyben a zajló roham a szinkronizálódott epilepsziás hubok aktuális kapcsolódásának tükrö.

Összefoglalás

Megállapíthatjuk, hogy egy epilepsziás hálózatban keresnünk kell, hogy vizsgált betegünk rohamát milyen epilepsziás kör jellemzi, mivel ebben már a rohamterjedés hármasszabálya érvényesül. Az epilepsziás área lokalizációja meghatározza, hogy adott betegben jelentkező epilepsziás roham honnan hová terjedhet³³. A hálózat csomópontjai behatárolják azon irányokat ahová a rohamnak terjedési lehetősége van. Ez a jelenség a strukturális konnektivitás által szabályozott. Egy-egy epilepsziás hálózatban a csomópontok között számos olyan szere-

pel, ahol a funkcionális konnektivitás a meghatározó. Az aktuális terjedést pedig az effektív konnektivitás törvénye alapján az aktuális epilepsziás esélyesség irányítja.

A Spencer hálózati közleményében leírtak (nem csak az epileptogén áréából stimulálható a sikeresen megoperált beteg roham) a funkcionális konnektivitás és az effektív konnektivitás dichotómiájának alkalmazásával már megérthető¹⁴. A remote rohamok mechanizmusát elsősorban a funkcionális konnektivitás segítségével magyarázhatjuk. Harmadik, insularis epilepsziás betegünk hol temporalis, hol insularis habituális rohamai, illetve 1. és 2. betegek frontális rohamai a korábban részletezett effektív konnektivitás segítségével értelmezhetőek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az 1. és 4. számú beteg műtétét dr. Erőss Lóránd, míg a 2. számú beteg műtétét dr. Vajda János végezték. Az invazív elektrofiziológiai vizsgálatok dr. Erőss Lóránd és dr. Fabó Dániel közreműködésével történtek. Az EEG-vizsgálatok számítógépes frekvenciaelemzésében dr. Anwar Aimen segített. A radiológiai vizsgálatok dr. Barsi Péter és dr. Kozák Lajos révén a SOTE MR Központban, míg a PET-vizsgálatok a DOTE PET Központban, a SPECT-vizsgálatok az IMC-ben történtek. Értékes munkájuk pótolhatatlan segítség volt.

Betegeinknek külön köszönet, mert tanítanak az epilepszia megismerésére, hogy segíthessünk.

IRODALOM

1. *Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, Spreafico R, Panzica F.* Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *Neuroimage* 2012;26(3):591-8.
2. *Stam CJ, van Straaten EC.* The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol* 2012;123(6):1067-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>.
3. *Bartolomei F, Bettus G, Stam CJ, Guye M.* Interictal network properties in mesial temporal lobe epilepsy: A graph theoretical study from intracerebral recordings. *Clin Neurophysiol* 2013;124(12):2345-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.003>.
4. *Balogh A, Czirják S, Barsi P, Erőss L.* Lesion, semiology, network. *International Epilepsy Congress Budapest 28th June-2th July 2009 Abstract p. 221 (2009), Abstracts. Epilepsia* 2009;50(Suppl.10):1-182.
5. *Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D.* Anatomofunctional organisation of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 2010;51:2305-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x>.
6. *Clark TE.* The comparative anatomy of the Insula. In: *Lüders HO* (ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Informa UK Ltd, 2008;39: Isnard J. et al.: Insular epilepsy, pp. 320-31.
7. *Ryvlin P, Kahane P.* The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol* 2005;18:125-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000162852.22026.6f>.
8. *Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Bouthillier A.* Insular cortex epilepsy: an overview. *Can J Neurol Sci* 2009;36(Suppl 2):58-62.
9. *Penfield W, Jasper H.* *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain* London: J and A Churchill Ltd; 1954;B. Second sensory area pages 77-88.

10. *Spencer SS*. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43(3): 219-27. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>.
11. *Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguière F*. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004;45(9):1079-90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.68903.x>.
12. *Sanides F*. The cyto-myeloarchitecture of the human frontal lobe and its relation to phylogenetic differentiation of the cerebral cortex. *Z Hirnforsch* 1964;6:269-82.
13. *Sanides F*. Functional architecture of motor and sensory cortices in primates in the light of a new concept of neocortex evolution. In: *Noback C, Montagna W* (eds.). *Advances in Primatology: The Primate Brain*, vol 2. New York: Appleton-Century-Crofts; 1970. p. 137-208.
14. *Hwang K, Hallquist MN, Luna B*. The Development of Hub Architecture in the Human Functional Brain Network. *Cereb Cortex* 2013Oct;23(10):2380-93. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhs227>.
15. *Sporns O*. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci* 2013 Sep;15(3):247-62.
16. *Tomasi D, Volkow ND*. Functional connectivity hubs in the human brain. *Neuroimage* 2011;1:57(3):908-17.
17. *Lemieux L, Daunizeau J, Walker MC*. Concepts of connectivity and human epileptic activity. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2011;5:2.
18. *Park HJ, Friston K*. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science* 2013;1;342(6158):1238411.
19. *Engel J, Jr, Thompson PM, Stern JM, Staba RJ, Bragin A, Mody I*. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee5b8>.
20. *Friston KJ*. Functional and effective connectivity in neuroimaging a synthesis. *Human Brain Mapping* 1994;2:56-78. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.460020107>.
21. *Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F*. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: Identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Front Syst Neurosci* 2010;4:154. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2010.00154>.
22. *van Diessen E, Diederer SJ, Braun KP, Jansen FE, Stam CJ*. Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia* 2013;54(11):1855-65. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12350>.
23. *Isnard J, Ryvlin P, Mauguière F*. Insular epilepsy. In: *Lüders HO* (ed.). *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa UK Ltd; 2008;39:320-33.
24. *Mesulam MM, Mufson EJ*. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 1982;212:1-22. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.902120102>.
25. *Dupont S, Boullieret V, Hasboun D, Semah F, Baulac M*. Functional anatomy of the insula: new insight from imaging. *Surg Radiol Anat* 2003;25:113-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00276-003-0103-4>.
26. *Munari C, Talairach J, Bonnis A, et al*. Differential diagnosis between temporal and perisylvian epilepsy in a surgical perspective. *Acta Neurochirurgica* 1980;30:97-110.
27. *Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F*. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614-23. [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200010\)48:4<614::AID-ANA8>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200010)48:4<614::AID-ANA8>3.0.CO;2-S).
28. *van Diessen E, Hanemaaijer JI, Otte WM, Zelmann R, Jacobs J, Jansen FE, et al*. Are high frequency oscillations associated with altered network topology in partial epilepsy? *Neuroimage* 2013;82:564-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.031>.
29. *Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F*. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008;131(7): 1818-30. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn111>.
30. *Panzica F, Varotto G, Rotondi F, Spreafico R, Franceschetti S*. Identification of the epileptogenic zone from stereo-EEG signals: A connectivity-graph theory approach. *Front Neurol* 2013;4:175. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2013.00175>.
31. *Lévesque M, Langlois PJM, Lema P, Courtemanche R, Bilodeau G-A, Carmant L*. Synchronized gamma oscillations (30–50 Hz) in the amygdalo-hippocampal network in relation with seizure propagation and severity. *Neurobiology of Disease* 2009;35(2):209-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.04.011>.
32. *Quilichini P, Le Van Quyen M, Ivanov A, Turner DA, Carabalona A, Gozlan H, et al*. GABA neurons mediate gamma-frequency oscillations at ictal-like event onset in the immature hippocampus. *Neuron* 2012;74(1):57-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.026>.
33. *Gratton C, Nomura EM, Pérez F, D'Esposito MJ*. Focal brain lesions to critical locations cause widespread disruption of the modular organization of the brain. *Cogn Neurosci* 2012;24(6):1275-85. http://dx.doi.org/10.1162/jocn_a_00222.
34. *Balogh A, Halász P, Fabó D, Erőss L*. Epileptic seizure propagation from the second somatic sensory area to the fronto-medial region by insular redistribution. A case report and a connectome description. *Journal of Epileptology* 2015;23(1):61- <http://dx.doi.org/67.10.1515/joeppi-2015-0023>

TO TREAT OR NOT TO TREAT, CHEYNE-STOKES RESPIRATION IN A YOUNG ADULT WITH VASCULAR ENCEPHALOPATHY

Mihaela HUBATSCH^{1, 2}, Harald ENGLERT¹, Ulrich WAGNER¹

¹Sleep Lab Division, Pneumology Department, Klinik Löwenstein, Baden-Württemberg, Germany

²PhD Student, University of Medicine and Pharmacy Târgu-Mureş, Romania



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0066> | www.elitmed.hu

Cheyne-Stokes respiration (CSR) is a form of sleep-disordered breathing characterised by recurrent central sleep apnoea alternating with a crescendo-decrescendo pattern of tidal volume, relatively rare observation in sleep labs. It is mainly seen in severe heart failure and stroke. We report the case of a young man with CSR after sudden onset of seizure in the context of hypertensive exacerbation leading to the diagnosis of a leukoencephalopathy, and comment on differential diagnoses, prognostic and therapeutic outcomes.

The very uniqueness of this case consists in the extremely young age for developing a vascular encephalopathy in the absence of genetic diseases and without previous diagnose of hypertension. There is no adequate explanation for the origin of vascular encephalopathy; also there is lack of evidence regarding the benefits and modality of treatment for CSR in neurologic diseases. Thus, we were forced to find the best compromise in a nocturnal oxygen therapy and follow-up.

Keywords: *Cheyne-Stokes respiration, central sleep apnoea, leukoencephalopathy, white matter lesions, vascular encephalopathy, CADASIL, Binswanger's disease, dementia, oxygen therapy*

CHEYNE-STOKES-LÉGZÉS EGY VASCULARIS ENCEPHALOPATHIÁBAN SZENVEDŐ FIATAL FELNŐTT BETEGBEN – SZÜKSÉGES-E A KEZELÉS?

Hubatsch M, MD; Englert H, MD; Wagner U, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(1-2):66-72.

A Cheyne-Stokes-légzés az alvásvizsgálatok során ritkán előforduló légzésszavar, ami visszatérő központi alvási apnoéval és „crescendo-decrescendo” jellegű légzési térfogattal jellemezhető. Leggyakrabban súlyos szívelégtelenségben szenvedő és stroke-os betegekben fordul elő. A közleményben egy fiatal férfi esetét mutatjuk be, akinél magas vérnyomással összefüggően hirtelen fellépő epilepszia alakult ki, aminek hátterében leukoencephalopathia igazolódott. A közleményben részletezzük a differenciáldiagnózis szempontjait, továbbá a kórjóslat és a terápia várható eredményeit. Az eset különlegessége, hogy a vascularis encephalopathia fiatal életkorban alakult ki, olyan betegben, akinél genetikai betegség nem igazolódott és akinél korábban magas vérnyomás nem volt ismert. Mivel esetünkben a vascularis encephalopathia kialakulásának mechanizmusa nem ismert és a neurológiai betegségekben kialakuló Cheyne-Stokes-légzés kezelésének formáját és hasznát illetően nincs elegendő bizonyíték, legjobb megoldásként a beteg éjszakai oxigénterápiában részesült és rendszeres orvosi ellenőrzés alatt áll.

Kulcsszavak: *Cheyne-Stokes-légzés, központi alvási apnoe, leukoencephalopathia, fehérállomány-károsodás, vascularis encephalopathia, CADASIL, Binswanger-betegség, dementia, oxigénterápia*

Correspondent: Mihaela HUBATSCH, MD, PhD student, Klinik Löwenstein; Geißhölzle 62, 74245, Löwenstein, Germany. Phone: 0049 71304032640 80, mobile: 0049 7130156423, fax: 004971304050527, email: hubatschm@yahoo.fr

Érkezett: 2014. március 18.

Elfogadva : 2014. június 20.

Cheyne-Stokes respiration (CSR) is a form of sleep-disordered breathing characterised by recurrent central sleep apnoea (CSA) alternating with a crescendo-decrescendo pattern of tidal volume¹, which arises from complete or partial reductions in central neural outflow to the respiratory muscles during sleep. CSA-CSR is a relatively rare observation in sleep laboratory patients, as compared to obstructive sleep apnoea, but is considered a rather serious form of sleep disordered breathing. The presence of CSA-CSR is associated with increased mortality and morbidity and has a significant impact on quality of life². We report the case of a young man in whom a hypertensive exacerbation lead to the diagnosis of a leukoencephalopathy and CSR, which further prompted a series of investigations to uncover its possible causes. Thus, we comment on various differential diagnoses (CADASIL, Binswanger disease, Fabry disease, CARASIL, cerebral amyloid angiopathy or mixed dementia), as well as prognostic and therapeutic outcomes.

Case report

A 36-year-old male patient H.D. was referred to our Sleep lab because heavy snoring and breathing pauses at night were observed. He did not suffer from excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale: 3/24 points) but presented nocturia, as well as waking feeling unrefreshed and tired. The weekly evening and morning protocol revealed regular bed times, with a median of 9 hours sleep. On admission, documentation of patient history showed no previous smoking or alcohol consumption. He had a right meniscus operation, extirpated dysplastic nevus on the back, and arterial hypertension WHO Class III, recently diagnosed. His father died aged 36 of brain tumor. He was working as a foundry mechanic, married and had two children.

Apart from obesity [body mass index (BMI) 35.8 kg/m²] the physical examination revealed no abnormalities. Anthropometric measurements revealed no obvious upper airway abnormalities (macroglossia, tonsil hypertrophy, retrognathia), but enlarged neck circumference of 44 cm. Chest X-ray, pulmonary function testing, capillary blood gas analysis were normal. Usual laboratory findings, including TSH, were within normal range. The history of heavy snoring, obesity and hypertension prompted in April 2013 an outpatient clarification under the suspicion of the sleep apnoea. The polygraphy performed by his cardiologist showed

an apnoea-hypopnoea index (AHI) of 14/h and oxygen desaturation index (ODI) of 19/h.

PATIENT'S PRIOR HISTORY

On 28.12.2012, the young man experienced his only episode of seizure; he is unable to recall the event. As described by wife he was unconscious, unresponsive and his extremities started to twitch for several minutes. He was found by the ambulance service being confused, tachycardic, covered in cold sweat and BP of 180/100 mmHg. He had no history of seizure, hallucination or other neurological disease; no signs of infection were reported. Upon hospitalization on Stroke Ward, his BP was 250/130 mmHg, which under treatment with Urapidil i.v. was reduced to a systolic of 200 mmHg. Neurological examination revealed normal mental status, no paresis, hyperactivity of all myotatic reflexes, no pyramidal signs, and sensation was intact for all modalities, and also the optic disc was normal. A close 24-hour monitoring of BP, ECG and peripheral oxygen saturation followed, as well a complete cardiologic work-up which ruled out any type of dysrhythmia and showed normal values of echocardiographic measurements.

Strikingly for the young age, cranial CT scan showed: bilaterally hypointensities both in periventricular and in the external capsula, several lacunary hypointensities in the basal ganglia, also a substance defect in the right pons paramedian area. There were no sign of fresh haemorrhage or a fresh territorial infarction, any fracture detection or raised intracranial pressure. For an accurate assessment a magnetic resonance imaging (MRI) examination was recommended. Clinically, diffusion MRI is useful for the diagnoses of conditions (e.g. stroke) or neurological disorders (e.g. multiple sclerosis), and helps better understand the connectivity of white matter axons in the central nervous system. On 29.12.2012, MRI with contrast agent administration (Gadobutrol 7.5 ml i.v.) was performed with diffusion-weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) applications in axial, coronal and sagittal view and 5 mm slice thickness. Following an ischemic stroke, DWI is highly sensitive to the changes occurring in the lesion. Multiple microbleedings were found on T2-weighted axial image with gradient echo sequences (**Figure 1**).

The MRI showed extensive, partially confluent WML in medulla, basal ganglia and brain stem, in addition lacunar defects, widest on the pons region, followed by the basal ganglia region and occasionally also in the frontal part of corpus callosum. MRI showed no diffusion or barrier disruption, but the pattern of WML with older microbleedings. The

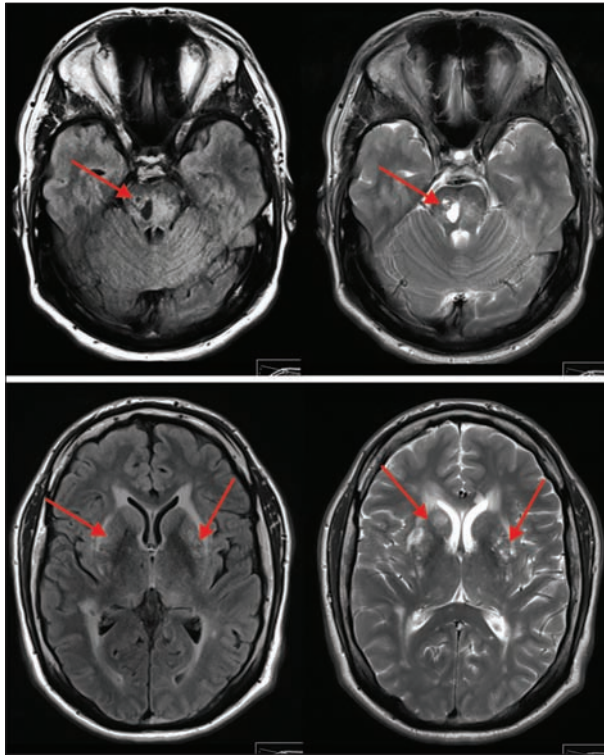


Figure 1. White matter hyperintensities on MRI with native axial FLAIR sequence and axial FLAIR/DWI T2-weighted (left) and gradient echo sequence post-contrast agent (right), showing white matter lesions (WML) in medulla oblongata (above) and basal ganglia (below), respectively (see arrows)

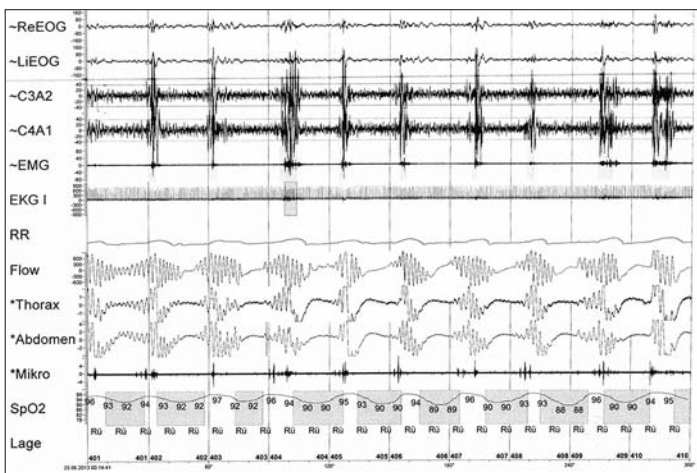


Figure 2. Representative nocturnal PSG (Alice LE, Philips Respironics) showing a 5 minute period of typical CSA episode with recurrent cycles of central apnoeas and hyperventilation, with arousals at the peak of the hyperpnoeic periods followed by oxygen desaturations

extracranial neurosonography showed no stenosis or plaques, intima-media complex was 0.8 mm. For

further differential diagnosis, assessment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody and antinuclear antibody excluded an autoimmune disease. Skin biopsy looking for a possible microangiopathy was also carried out, as well as a blood genetic testing for a Notch3 mutation on chromosome 19.

Treatment of hypertension with angiotensin-converting-enzyme inhibitor (Ramipril 5 mg), beta-blocker (Metoprolol 200 mg) and calcium channel blocker (Amlodipin 10 mg) daily was started. Hereinafter, an antiepileptic therapy with Levetiracetam was initiated because of the seizure and a moderate regional cerebral dysfunction in right frontotemporal region on EEG, this therapy was ended in December 2013.

Sleep study

The patient underwent a nocturnal cardio-respiratory polysomnography (PSG) at the Sleep Lab of Clinic Löwenstein, Germany in June 2013, after a total of six months of optimal hypertension treatment. Sleep was monitored using two electroencephalograms (C4-M1, C3-M2), two electrooculograms, and a submental electromyogram. Leg electromyogram was also used to determine periodic leg movements. Airflow was assessed using a Thermocouple nasal/oral airflow sensor (Protech-Services Inc.). Arterial oxygen saturation (SpO₂) was measured with a finger pulse-oximeter (reusable Sensors Masimo Set M-LNCS DB-I, Masimo Corporation). Chest and abdominal excursions events were monitored using pneumatic effort bands. Sleep records were manually scored according to the AASM manual from 2012¹ and, surprisingly showed CSA with CSR.

The severity of CSR was as follows: an AHI of 27.9/h, arousal index of 29.7/h and an ODI of 28.1/h (**Figure 2**). The patient spent 1.3% of total in bedtime with a pulse SpO₂ less than 90% (T 90%). There were no epileptiform foci or burst suppression during PSG registration. The diagnostic sleep stage scoring revealed: reduced sleep latency, increased N1 stage as well as shortened REM sleep, with diminished sleep efficiency.

The six upper curves present the sleep parameters and the electrocardiogram (ECG) from top to bottom: two electrooculogram channels (right and left), two electroencephalogram channels C3/A2 and C4/A1, one electromyogram channel, ECG. The lower part of the figure shows the respiratory parameters 'flow', effort 'Thorax' and 'Abdomen', snoring 'Mikro', oxygen saturation 'SpO₂', and body position 'Lage'.

Table 1. Comparison of sleep continuity and architecture without and with O₂ therapy

	Diagnostic night	Therapy night
Total sleep time (min.)	303	394
Sleep efficiency (%)	68.4	86.2
Sleep onset latency (min.)	0.5	19.5
REM latency (min.)	94.5	207.5
Stage N1 (%)	10.7	17.9
Stage N2 (%)	51.8	45.1
Stage N3 (%)	21.1	24.8
Stage REM (%)	16.3	10.3

Table 2. Respiratory and cardiac events in diagnostic, therapy night respectively

	Diagnostic night	Therapy night
AHI	27.9	1.2
ODI	28.1	1.9
Arousal index	29.7	20.4
T 90%	1.3	0
SpO ₂ nadir (%)	84	92
SpO ₂ average in REM sleep (%)	95	99
SpO ₂ average in non-REM sleep (%)	94	98
Heart rate wake	71.8	64.3
Heart rate sleep	64.6	54.5

Under PSG monitoring a nocturnal oxygen (O₂) therapy at the rate of 1 l/min. was initiated. A significant improvement in sleep efficiency and REM onset could be observed in the therapy night (**Table 1**) O₂ proved efficient in treating CSR, without relevant respiratory events remaining (**Table 2**).

Discussion

DIAGNOSTIC CHALLENGE AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CONSIDERATIONS

The clinical picture of an obese and hypertensive young heavy snorer suggested rather the diagnosis of obstructive sleep apnoea (OSA). Especially as a recent retrospective analysis³ of 416 patients with epilepsy who underwent PSG indicates that these patients may be at higher risk of OSA than the general population, as 75% of them had OSA. In comparison only 3.7% had CSA alone and 7.9% had complex sleep apnoea, which is not higher than that in a general population^{4,5}. However, the PSG of our

patient showed a CSA-CSR, typically found in elderly patients with heart failure or stroke, in our case due to vascular encephalopathy.

CSA-CSR is mainly seen in severe heart failure, but it is also seen in renal failure, chronic use of opioids and may occur in normal persons during sleep and at high altitudes, all these conditions were excluded in present case. Neurologic causes include stroke, tumors, meningitis, encephalitis and trauma². CSR is relatively frequent in conscious patients after stroke; it represents a relatively uniform response to central nervous system injury regardless of infarct size or location⁶⁻⁹.

The specificity of MRI is limited and several diseases of the brain, such as vasculitis and vasculopathies, may show similar patterns on MRI. These radiographic findings of a leukoencephalopathy at such a young age are suspicious of the diagnosis of a vascular encephalopathy rather than a chronic inflammatory CNS disease. Thus, the differential diagnosis CADASIL came into consideration.

CADASIL is an acronym for “cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy”, a genetically determined disorder that leads to early transient ischemic attacks and strokes. Although the disease manifests itself solely as brain dysfunction, the vasculopathy is systemic, thus, providing the opportunity for diagnostic biopsies from skin, muscle, or peripheral nerve. In our case the highly specific granular osmiophilic material on the skin biopsy was not found, but the sensitivity of these angiopathic changes in peripheral tissues may be as low as 45%¹⁰. A genetic testing, CADASIL being caused by mutation in Notch3 on chromosome 19, was negative. Against the disorder speaks also the presence of severe hypertension and the lack of initial symptoms like migraine with aura and psychiatric symptoms or a history of multiple affected family members¹¹.

The differential diagnosis of CADASIL includes multiple sclerosis, sporadic small vessel disease, and primary angiitis of the nervous system¹². Other inherited disorders in the differential diagnosis include Fabry disease, CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)¹³, MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), and some forms of leukodystrophy. These disorders could be excluded on the basis of age, associated clinical signs, MRI, mode of inheritance, and appropriate laboratory investigations.

The condition that most closely resembles CADASIL is Binswanger disease¹⁴. Also known as

subcortical arteriosclerotic encephalopathy and as “multiple subcortical infarction”, this disease is a condition of recurrent lacunar strokes, principally involving the subcortical white matter, resulting in progressive cognitive and motor decline. In most patients, neuroimaging shows multiple lacunar infarctions present in the basal ganglia, thalami, and pons, and a periventricular leuko-encephalopathy sparing the arcuate subcortical U fibers as found in this young man¹⁵.

Recent studies have demonstrated an association between cerebral WML and CSR^{16, 17}. Data of 789 individuals, aged 68 years or older, drawn from the Sleep Heart Health Study¹⁶ was analyzed for the possible association of CSA with brainstem white matter disease. The AHI was not associated with WML in the brainstem, with or without adjusting for age, sex, race, community, body mass index (BMI), smoking status, alcohol use, systolic blood pressure, and the use of antihypertensive medication. In contrast, a unique relationship with arousal frequency suggested that ischemic changes in the brainstem may be associated with arousals during sleep. A further cross-sectional and longitudinal population-based study¹⁷ pooled from the same Sleep Heart Health Study has studied 843 individuals (mean age 77, SD 4.3 years, 58% women) who had MRI studies before and after PSG. Patients who showed progression in WML compared to those who did not were significantly more likely to show a CSR pattern and to have an increased number of central but not obstructive apneas.

However, white matter atrophy alone is not sufficient for diagnosing Binswanger disease; evidence of subcortical dementia is also necessary¹⁸. Our young patient had no cognitive impairment. The onset of this disease is typically between 54-66 years of age and the first symptoms are usually mental deterioration or stroke¹⁹. One explanation could be that WML seen in neuroimaging is an initial stage in the development of Binswanger’s disease, incidental finding in the framework of a diagnostic work up by seizures. This is also why related conditions like cerebral amyloid angiopathy or mixed dementia (combination with Alzheimer disease) at such an early stage cannot be diagnosed or differentiated respectively.

It has been shown that Binswanger’s disease targets the vessels support of basal ganglia, internal capsule, and thalamus. Chronic hypertension is known to cause such injury because it changes the tension of the smooth wall vessels and causes changes in the diameter of the subcortical vessels, but spares the microvessels and capillaries, which may be a feature that discriminates Alzheimer’s

from Binswanger’s disease²⁰. These differences are only to be seen in immunohistochemistry for beta amyloid of the autopsied brains.

A simpler explanation could be that CSR appeared in the context of a hypertensive encephalopathy (HE)²¹. This is defined as an acute organic brain syndrome or delirium in the setting of severe hypertension, as the clinical manifestations of cerebral edema and microhemorrhages seen with dysfunction of cerebral autoregulation. Symptoms include severe headache, nausea, vomiting, visual disturbances, confusion, and focal or generalized weakness. Signs include disorientation, focal neurologic defects, focal or generalized seizures (as in our patient), and nystagmus. If left untreated, HE can lead to cerebral hemorrhage, coma, and death, but with an adequate treatment, the syndrome is completely reversible²². In most cases, it resolves completely after the administration of antihypertensive agents, although rarely small infarcts and hemorrhages may occur²³. The lack of hypertensive history, the young age as well as the usually benign evolution of HE and the signs of older microbleedings on MRI speak against HE as the cause of CSR. At present, there is no adequate explanation for the origin of vascular encephalopathy, in our opinion the answer will be given by the development of the patient’s health condition under an improved medical supervision.

The very uniqueness of this case consists in the extremely young age for developing a vascular encephalopathy in the absence of genetic diseases and without previous diagnose of hypertension, opening speculations about possible unknown or extremely rare neurologic condition causing WML in young adults.

PROGNOSIS AND THERAPEUTIC CHALLENGES

Clinically silent brain infarction is a risk factor for subsequent cognitive decline²⁴⁻²⁶. In one study, nondemented patients without a stroke history but with evidence of cerebral infarction on MRI had double the risk of dementia over five years of follow-up compared with controls with normal MRIs²⁷. The presence of multiple silent infarctions was more strongly associated with subsequent cognitive decline than single lesions, and the decline in cognitive function was restricted to those with limitation of silent infarctions on follow-up imaging. The presence of WML and subcortical atrophy was also associated with the risk of dementia. A clinicopathologic study of 72 individuals without Alzheimer pathology found a significant correlation between clinically silent thalamic and basal ganglia

lacunes and clinical dementia rating scores²⁴. The WML was found to be significantly associated with age and hypertension²⁷⁻³⁰. Also the burden of WML increases over time; age and hypertension are risk factors for disease progression^{31,32}.

A number of studies have shown that nocturnal application of supplemental O₂ can attenuate CSR, majority of the studies showing about 50% effectiveness³³. Also, amelioration of CSR has been documented under application of continuous positive airway pressure and even more with adaptive servoventilation in patients with congestive heart failure³³. More complete suppression may be achieved by adding carbon dioxide, but this treatment it is only experimental and could lead to an additional increase in the sympathetic activation³⁴. It is noteworthy to mention that prolonged O₂ supplementation has no adverse effects, it is also more easily administered and presents a cost-benefit advantage.

Most importantly, however there is lack of evidence regarding the benefits and modality of treatment for CSA-CSR in neurological diseases, specifically vascular encephalopathy. The majority of the studies included patients with congestive heart failure and various forms of treatment. Controversy remains as well as to whether CSR in our patient needs therapy and what benefits it might bring. Nevertheless, we decided to treat the sleep apnea and to closely follow up the neurologic and cardiologic course of the patient³⁵. As shown in **Tables 1** and **2** the sleep architecture and its continuity, as well as the cardiac and respiratory events were significantly improved under O₂ therapy.

If Binswanger's disease should be confirmed, the worst form of impairment of all of the vascular

dementia, there is no cure at the time¹⁸. The best way to manage the vascular risk factors that contribute to poor perfusion in the brain is to treat the underlying reason, such as chronic hypertension or diabetes. It has been shown that current Alzheimer's medication, donepezil, may also help patients with Binswanger's disease³⁶. Both types of patients have low levels of acetylcholine and this helps to restore the normal levels of neurotransmitters in the brain. So it may improve memory, awareness, and additional functional aspects. If no medical intervention in this disease is performed, then the disease will continue to worsen as the patient ages due to the continuing atrophy of the white matter irrespective of its original cause³¹.

Conclusion

We report about a unique case of CSA-CSR in a young patient with vascular encephalopathy, the origin of which is not evident. It raises many questions about the possible origins and time course. Thus the current knowledge does not provide enough evidence to warrant the adequate treatment, we were forced to find the best compromise in a nocturnal O₂ therapy and thorough monitoring of the disease course.

ACKNOWLEDGEMENTS

This paper is partly supported by the Sectorial Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD), financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU 80641.

REFERENCES

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
2. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:226-36. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200708-129MG>.
3. Vendrame M, Jackson S, Syed S, Kothare SV, Auerbach SH. Central sleep apnea and complex sleep apnea in patients with epilepsy. *Sleep Breath* 2013;5. <http://europepmc.org/abstract/MED/23636561>, <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-013-0858-8>.
4. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55:1002-7. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.7.1002>.
5. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003;44:836-40. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.55702.x>.
6. Howard RS, Rudd AG, Wolfe CD, Williams AJ. Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke. *Postgrad Med J* 2001;77:700-2. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.77.913.700>.
7. Lee MC, Klassen AC, Resch JA. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. *Stroke* 1974;5:612-6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.5.5.612>.

8. *Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Steinmetz H.* Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology* 1995;45:820-1. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.4.820>.
9. *Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al.* Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9903139>.
10. *Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF.* Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-8. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.8.1134>.
11. *Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP.* The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999;30:1230-3. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1230>.
12. *Williamson EE, Chukwudelunzu FE, Meschia JF, Witte RJ, Dickson DW, Cohen MD.* Distinguishing primary angiitis of the central nervous system from cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: the importance of family history. *Arthritis Rheum* 1999;42:2243-8. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:10<2243::AID-ANR30>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10<2243::AID-ANR30>3.0.CO;2-D).
13. *Yanagawa S, Ito N, Arima K, Ikeda S.* Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* 2002;58:817-20. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.5.817>.
14. *Broe GA, Bennett HP.* Multiple subcortical infarction: CADASIL in context. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995;346:919-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91551-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91551-6).
15. *Lesnik Oberstein SAJ, Boon EMJ, Terwindt GM.* CADASIL. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/> [serial online] 1993.
16. *Ding J, Nieto FJ, Beauchamp NJ, Jr., Harris TB, Robbins JA, Hetmanski JB, et al.* Sleep-disordered breathing and white matter disease in the brainstem in older adults. *Sleep* 2004;27:474-9.
17. *Robbins J, Redline S, Ervin A, Walsleben JA, Ding J, Nieto FJ.* Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. *J Clin Sleep Med* 2005;1(2):159-65.
18. *Libon DJ, Scanlon M, Swenson R, Coslet HB.* Binswanger's disease: some neuropsychological considerations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3:31-40. <http://dx.doi.org/10.1177/089198879000300107>.
19. *Libon DJ, Price CC, Davis GK, Giovannetti T.* From Binswanger's disease to leukoaraiaosis: what we have learned about subcortical vascular dementia. *Clin Neuropsychol* 2004;18:83-100. <http://dx.doi.org/10.1080/13854040490507181>.
20. *Kitaguchi H, Ihara M, Saiki H, Takahashi R, Tomimoto H.* Capillary beds are decreased in Alzheimer's disease, but not in Binswanger's disease. *Neurosci Lett* 2007;417:128-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.021>.
21. *Aggarwal M, Khan IA.* Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 2006;24:135-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2005.09.002>.
22. *Lavin P.* Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1986;146:66-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1986.00360130076011>.
23. *Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F.* Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:859-62.
24. *Blum S, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Stern Y, Brown TR, et al.* Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter. *Neurology* 2012;78:38-46. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed0cc>.
25. *Gottesman RF, Hillis AE.* Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:895-905. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70164-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70164-2).
26. *Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM.* Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol* 2012;11:272-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70307-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70307-6).
27. *Vermeer SE, Prins ND, den HT, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022066>.
28. *Lo RY, Jagust WJ.* Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology* 2012;79:1349-55. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1b9d>.
29. *Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al.* Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-82. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1274>.
30. *Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA.* Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1996;27:2262-70. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.27.12.2262>.
31. *Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, et al.* Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiaosis and Disability study. *Stroke* 2008;39:1414-20. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.498535>.
32. *van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM.* Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008;39:2712-9. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513176>.
33. *Naughton MT.* Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Thorax* 1998;53:514-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.6.514>.
34. *Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S.* Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J* 1998;12:414-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020414>.
35. *Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al.* The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012;35:17-40. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1580>.
36. *Kwon JC, Kim EG, Kim JW, Kwon OD, Yoo BG, Yi HA, et al.* A multicenter, open-label, 24-week follow-up study for efficacy on cognitive function of donepezil in Binswanger-type subcortical vascular dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009;24:293-301. <http://dx.doi.org/10.1177/1533317509334960>.



FACIAL VIRUS INOCULATIONS INFECT VESTIBULAR AND AUDITORY NEURONS IN RATS

Frigyes HELFFERICH¹, Guillaume LOURMET¹, Éva Rebeka SZABÓ¹, Zsolt BOLDOGKŐI²,
Miklós PALKOVITS¹

¹Laboratory of Neuromorphology, Department of Anatomy, Histology and Embryology, Semmelweis University and the Hungarian Academy of Sciences, Budapest

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E001> | www.elitmed.hu

FACIALIS VÍRUSINOKULÁCIÓ FERTŐZI A VESTIBULARIS ÉS COCHLEARIS AGYIDEGMAGOKAT

Helfferich, F, PhD; Lourmet G, MD; Szabó ÉR, MSc;

Boldogkői Zs, DSc; Palkovits M, DSc

Ideggogy Sz 2016;69(1-2):E001-E004.

Background and purpose – There is growing evidence for the viral origin of the Bell's facial palsy, vestibular neuritis and sudden sensorineural hearing loss, however their exact pathophysiology is still unknown. We investigated the possibility of brainstem infections following peripheral viral inoculations in rats.

Methods – Pseudorabies virus, a commonly used neurotropic viral retrograde tracer was injected into the nasolabial region of rats. Five and 6 days after injections, infected brainstem nuclei were demonstrated by immunohistochemical techniques.

Results – Infected neurons were found in the motor facial, the medial vestibular, and the sensory trigeminal nuclei, as well as in the medial nucleus of the trapezoid body.

Conclusion – Pseudorabies virus infects auditory and vestibular sensory neurons in the brainstem through facial inoculation. The possible routes of infections: 1. trans-synaptic spread constituted by facio-vestibular anastomoses: primarily infected motor facial neuron infects neurons in the medial vestibular nucleus, 2. via trigeminal sensory nerves: the sensory trigeminal complex innervated by GABAergic medial vestibular neurons, and 3. one bisynaptic route: infected facial motoneurons may receive indirect input from the medial vestibular nucleus and the trapezoid body via connecting neurons in the sensory trigeminal complex. We may assume that latent infections of these areas may precede the infections of the peripheral organs and the reactivation of the virus exerts the symptoms.

Keywords: pseudorabies virus, tract-tracing, facial infection, vestibulo-cochlear nuclei

Háttér és célkitűzés – Számos adat áll rendelkezésre a Bell-féle facialis paresis, a vestibularis neuritis és a hirtelen hallászavar vírusos eredetéről, ugyanakkor patofiziológiai mechanizmusuk kevésbé ismert. A jelen kísérletünkben patkányon vizsgáljuk annak a lehetőségét, hogy perifériás vírushatás okozhatja-e alsó agytörzsi idegek fertőzöttségét.

Módszer – Idegi úton retrográd terjedő pseudorabies vírust injektáltunk patkányok nasolabialis régiójába. A beadást követő 5. és 6. napon leölt állatok agymetszetein a vírussal fertőzött sejteket immunhisztokémiai módszerrel mutattuk ki és lokalizáltuk.

Eredmény – Az arc facialis területére adott vírus számos idegsejtet fertőzött meg egyes vestibularis, cochlearis és trigeminalis agyidegek egyes agytörzsi magjaiban.

Következtetés – A vestibularis és cochlearis magok facialis eredetű fertőzöttsége igazolást nyert. A fertőzés útja háromféle lehet: 1. direkt út: az arcizmokból a motoros magba jutó vírus közvetlenül fertőzheti a medialis vestibularis magot, 2. a trigeminus érző rostjainak közvetítésével, vagy 3. két szinapszisos láncon (facialis-vestibularis/cochlearis-trigeminus útvonalon) át. Bár az adatok patkányra vonatkoznak, feltételezhető, hogy emberben a fenti agyterületek latens infekciói előzik meg a perifériás szervek fertőződését és a tünetek mögött a vírus reaktiválódása áll.

Kulcsszavak: pseudorabies vírus, pályajelölés, facialis fertőzés, vestibulocochlearis agymagok

Correspondent: Miklós PALKOVITS, DSc, Human Brain Tissue Bank and Laboratory, Semmelweis University; 1094 Budapest, Tűzoltó u. 58. Phone: (06-1) 216-0488, fax: (06-1) 218-1612, e-mail: palkovits.miklos@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2015. január 16. Elfogadva: 2015. október 28.

Acute vestibular lesion, sensorineural hearing loss and facial palsy are very severe disabilities for patients. Although several theories have been proposed to explain the ethiopathogenesis of these symptoms, they are still idiopathic. There is a growing evidence of their viral origin. The reactivation of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in the vestibular organs may be one of the suspected causes of vestibular neuritis¹, as it is the assumed ethiology of Bell's palsy as well, when the viral lesion targets the geniculate ganglion². It has been supposed that a centrifugal viral migration from the vestibular ganglia to the peripheral labyrinth is more likely rather than a primary viral infection of the labyrinth¹. A retrograde tracer study indicated that the intermedius nerve anastomizes with vestibular ganglion cells³.

In order to mimic the most often human presentation of HSV infection, the nasolabial area was chosen in our experiment for place of inoculation. Both pseudorabies virus (PRV) and HSV – latter a presumed human pathogen in vestibular neuritis, sudden deafness and Bell's palsy – belong to the group *Herpesviridae*. The Bartha strain of PRV is commonly used for viral tract-tracing. This approach is based upon the demonstrated ability of this virus to invade axon terminals, replicate in neurons, and pass retrogradely through a multisynaptic neuronal chain (review see in Boldogkői et al. 2004⁴). In the present experiment, we demonstrated that facial motor, sensory trigeminal, vestibular and the auditory neurons in the brainstem could be infected after peripheral (nasolabial) viral inoculation.

Methods

All efforts were made to minimize the number of animals used, and also their suffering. Experiments were carried out in accordance with the European Communities Council Directive of 24. November, 1986 (86/609/EEC) regarding the care and use of animals for experimental procedures.

The animals were kept under standard laboratory conditions with 12-h light/12-h dark periods (lights on at 6.00 AM) at a temperature of 22±1°C and supplied with dry rat food and drinking water *ad libitum*. Ten adult male Wistar-Kyoto rats (500–600 g body weight) were anesthetized with a combination of ketamine (Calypsol, 85 mg/kg body weight) and xylazine (Rompun, 10 mg/kg body weight). PRV Bartha strain (type Ba-DupLac, BDL) was injected into the left nasolabial region using a Hamilton syringe. The titer of the virus-con-

taining solution was 2×10⁸ PFU/ml. Five and five rats were sacrificed on the 5th and 6th days after the inoculation. The optimal survival time for similar studies had been determined in our previous experiment⁴.

The animals were anesthetized and transcardially perfused with a Zamboni's fixative solution (pH 7.4). Brains were removed (post-fixed for 1 day in a same fixative solution) and serially sectioned in coronal plane with 50 µm thickness using a freezing microtome (Leica, Nussloch, Germany). Sections were processed for immunohistochemical localization of the viral antigens (anti-PRV Rabbit Polyclonal IgG, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA - 1:7000) using the avidin-biotin immunoperoxidase method. For visualization, the nickel enhanced diaminobenzidine chromogene reaction was used.

Results

All rats survived the injection and did not show any signs of disease until the time of their decapitations.

Viral labeling was found, as predictable, in the lateral part of the motor facial nucleus (**Figure 1A**), the sensory trigeminal complex (**Figure 1B**) and the spinal trigeminal nucleus (**Figure 1C**). PRV-infected neurons were seen in the medial vestibular nucleus (**Figure 1D**) and in the medial nucleus of the trapezoid body (**Figure 1E**). The labeling of neurons was relatively sparse (the number of infected neurons varied 1 to 6 *per nucleus per section*), but they were detectable in both groups of the animals. In addition, scattered PRV-labeled neurons were seen in some of the 10 infected rats in the parabrachial, the pedunculo-pontine, the medullary parvicellular reticular nuclei, the inferior olivary complex, the periaqueductal gray and the substantia nigra (not shown).

Discussion

Retrograde viral tract-tracing is a widely accepted method to examine interconnected afferent neuronal chains in the brain, including the auditory and vestibular system⁵⁻⁷. Here, we demonstrated virally infected neurons in the medial vestibular nucleus and the trapezoid body following PRV injection in the nasolabial area. Theoretically, *three routes* may exist for the virus spread, to reach retrogradely and trans-synaptically some of vestibular and cochlear neurons and further lower brainstem nuclei:

1. The *facial nerve* is responsible for the motor

supply of the perioral muscles. Consequently, primarily neurons in the motor facial nucleus could be infected. Motoneurons that innervate the nasolabial muscles are located in the lateral, but not the medial subdivision of the facial motor nucleus⁸. Observations obtained from tract-tracing studies by *Hinrichsen* and *Watson*⁹ was revealed, that projections from the medial vestibular nuclei target the medial part of the facial nucleus. It is more likely, that the occasionally labeled facial neurons in the lateral subdivision – like in **Figure 1A** – may not represent *direct* facial-vestibular connections.

2. The possible primary sites of the infection could be the sensory trigeminal nuclei (both principal and spinal) that are innervated secondarily by GABAergic neurons from the vestibular nuclei¹⁰. The facial region has a dense sensory neuronal network in rodents, especially the tentacular hairs in the nasolabial region. Thus, the vestibular nuclei could be the target of sensory trigeminal afferents.

3. A more complex, *bisynaptic neural chain* is even more possible. An experiment using viral tract-tracing by *Fay* and *Norgren*⁸ revealed that, motoneurons which innervate perioral muscles receive fibers from the principal sensory trigeminal nucleus and the caudal part of the spinal trigeminal nucleus. These sensory areas, in turn, receive neuronal input from the medial vestibular nucleus, interconnecting the motor facial with the medial vestibular nuclei.

In the present experiment, in addition to the facial motor nucleus and the primary trigeminal sensory areas, several secondary or tertiary innervating neurons were infected. They may have neuronal connections with other sensory systems, including the vestibular and the auditory systems. Previously, *Peltier* and *Bishop*¹¹ demonstrated that the medial vestibular neurons give rise to (CGRP-containing) projections to inferior olive neurons.

Our present animal model revealed that, a retro-

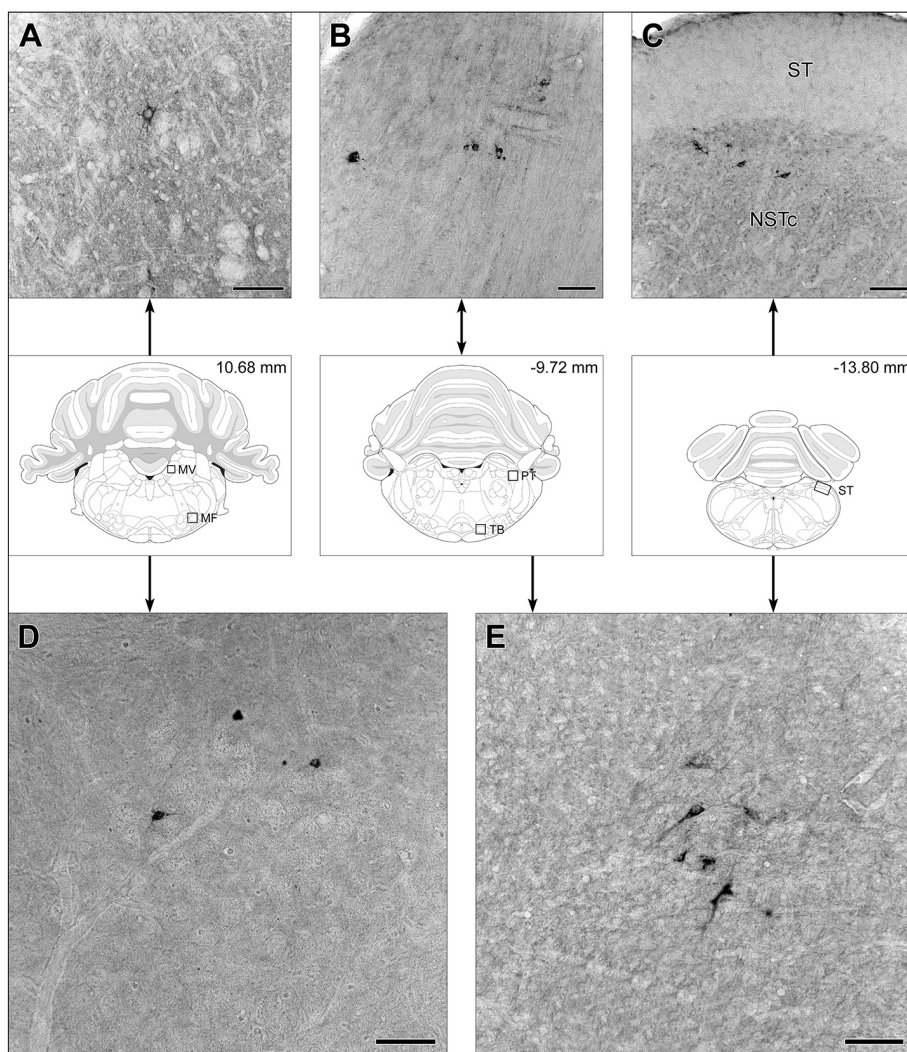


Figure 1. Primary infection sites of PRV in the lower brainstem. **A** Lateral subdivision of the facial motor nucleus (MF), at the 6th post-inoculation day (6th-PI). **B** Principal sensory trigeminal nucleus (PT), (6th-PI). **C** Caudal part of the spinal trigeminal nucleus (NSTc), (5th-PI). **D** Secondary virus-labeled neurons in the medial vestibular nucleus (MV), (5th-PI). **E** Medial nucleus of the trapezoid body (TB), (5th-PI). Drawings indicating of the locations of the virus-infected neurons in the lower brainstem (with distances from the bregma level) are taken from the map of *Paxinos* and *Watson*¹²

Abbreviation: ST: spinal trigeminal tract. Scale bars: 100

grade trans-synaptically transported herpes virus from nasolabial inoculation may infect brainstem areas which belong to the auditory and vestibular system. Although it is purely theoretical, similar situation may happen also in human. We may assume that, a latent infection of these areas may precede the infection of the peripheral organs (e.g. the labyrinth in vestibular neuronitis) and the reactivation of the virus exerts the symptoms. This theory may give explanation for other neurogenic viral disorders like sudden deafness (viral reactivation in

the inferior olive complex with or without migration to the inner ear), or Bell's palsy (viral reactivation in the facial motor nucleus and/or the geniculate ganglion).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge with grateful thanks the technical work of Mrs. Judit Helfferich, Miss Szil-

via Deák, Mrs. Magdolna Toronyay-Kasztner for the careful preparation of manuscript, and for the substantial advices of Árpád Dobolyi, DSc and Priv.-Doz. Katharina Hüfner, MD.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Arbusow V, Theil D, Strupp M, Mascolo A, Brandt T. HSV-1 not only in human vestibular ganglia but also in the vestibular labyrinth. *Audiol Neurootol* 2001;6:259-62. <http://dx.doi.org/10.1159/000046131>.
2. Furuta Y, Takasu T, Fukuda S, Inuyama Y, Sato KC, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human vestibular ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;503:85-9. <http://dx.doi.org/10.3109/00016489309128081>.
3. Gacek RR, Lyon MJ. Evidence of a gustatory-vestibular pathway for protein transport. *Otol Neurotol* 2010;31:313-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/MAO.0b013e3181ca8711>.
4. Boldogkői Z, Sík A, Dénes A, et al. Novel tracing paradigms – genetically engineered herpesviruses as tools for mapping functional circuits within the CNS: present status and future prospects. *Prog Neurobiol* 2004;72:417-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.010>.
5. Helfferich F, Uhereczky G, Boldogkői Z, Csokonai Vitéz L, Palkovits M. Investigation of the complex descending innervation of the dorsal cochlear nucleus in the rat: a trans-neuronal tract-tracing study using pseudorabies virus. *Neurosci Lett* 2003;337:151-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)01324-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(02)01324-1).
6. Horváth M, Ribári O, Répássy G, Tóth IE, Boldogkői Z, Palkovits M. Intracochlear injection of pseudorabies virus labels descending auditory and monoaminergic projections to olivocochlear cells in guinea pig. *Eur J Neurosci* 2003; 18:1439-47. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02870.x>.
7. Metts BA, Kaufman GD, Perachio AA. Polysynaptic inputs to vestibular efferent neurons as revealed by viral transneuronal tracing. *Exp Brain Res* 2006;172:261-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-005-0328-z>.
8. Fay RA, Norgren R. Identification of rat brainstem multisynaptic connections to the oral motor nuclei in the rat using pseudorabies virus. II. Facial muscle motor systems. *Brain Res Rev* 1997;25:276-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00028-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00028-3).
9. Hinrichsen CF, Watson CD. Brain stem projections to the facial nucleus of the rat. *Brain Behav Evol* 1983;22:153-63. <http://dx.doi.org/10.1159/000121514>.
10. Valla J, Delfini C, Diagne M, Pinganaud G, Buisseret P, Buisseret-Delmas C. Vestibulotrigeminal and vestibulospinal projections in rats: retrograde tracing coupled to glutamic acid decarboxylase immunoreactivity. *Neurosci Lett* 2003;340:225-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00127-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00127-7).
11. Peltier AC, Bishop GA. The site of origin of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive afferents to the inferior olivary complex of the mouse. *Neurosci Res* 1999; 34:177-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(99\)00045-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00045-0).
12. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 5th ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2005.



AGYI KÉPALKOTÁS MINT VIZUÁLIS ALAPÚ KOGNITÍV MODELL

SZÓKE Henrik¹, HEGYI Gabriella², CSÁSZÁR Noémi³, VAS József Pál⁴, KAPÓCS Gábor⁵, BÓKKON István^{3,6}

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Komplementer Medicina Tanszék, Pécs

³Pszichoszomatikus Ambulancia, Budapest

⁴Szent Ferenc Kórház, Pszichoterápiás Rehabilitációs Osztály, Miskolc

⁵Pszichiátriai Betegek Otthona Szentgotthárd, Szentgotthárd

⁶Vision Research Institute, Neuroscience Department, Lowell, MA 01854 USA



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E005>

www.elitmed.hu

A VISUAL BASED PROTO-CONSCIOUSNESS MODEL OF HUMAN THINKING

Szóke H, MD; Hegyi G, MD, PHD; Császár N, PHD;

Vas JP, MD; Kapócs G, MD; Bókkon I

Ideggogy Sz 2016;69(1–2):E005–E013.

Háttér és célkitűzés – Magyar nyelven először mutatjuk be a képi reprezentációs modellről folytatott sokéves kutatási sorozatunk eredményeit, egyszerűsített formában és több új gondolattal. Célunk, hogy minél szélesebb tudományos kör számára elérhetővé tegyük ezt az új modellt, és ennek vélhető jövőbeli fontosságát.

Módszer – Saját tudományos publikációk, szelektív irodalomlemezés és előzetes kísérletek.

Eredmények – Számos jelentős tudományos publikációkat és előzetes kísérleteket ismertetve mutattuk be az új molekuláris képi reprezentációs modellünket arról, hogy a látás és a vizuális képzelet során az agyunk képes lehet úgynevezett belső képeket létrehozni a korai V1 retinotopikus vizuális idegsejtekben keletkező szabályozott bio-fotonokkal. Az autizmus és a savantizmus kapcsán ismertetett kutatások is támogatják azt az elképzelést, hogy a vizuális gondolkodás egészséges emberek esetén is egy lehetséges kognitív modell. Az új képi modell számos látással kapcsolatos jelenséget képes egységes molekuláris alapon modellezni.

Következtetések – Lehetséges, hogy az evolúció során kialakult egy úgynevezett vizuális proto-tudat, amely közvetlen kapcsolatban van a retinotopikus vizuális területekkel, és ami egy, a verbálisól eltérő kognitív képességgel rendelkezik. Ha beigazolódná az új modell, akkor számos látással kapcsolatos jelenséget lehet egységes molekuláris alapon modellezni, mint például a vizuális észlelés és képzelet, foszfének, és ez új utakat nyithat meg a tudomány több területén, mint például a vakok részére fejlesztett vizuális protézis, mesterséges intelligencia, agykutatás, kognitív kutatás, autizmuskutatás.

Kulcsszavak: vizuális képzelet, autizmus, biofotonok, biofizikai reprezentációs képek, vizuális gondolkodás, proto-tudat

Background and objectives – Here we present our results of many years of research on the visual (pictorial) representation model expanded with some new ideas in a simplified form. Our goal is to make available our new pictorial model for a broader scientific community and to point to its possible importance in the future.

Method – Own scientific publications, selective literature analysis and preliminary experiments.

Results – Our several scientific publications and preliminary experiments were presented outlining our new molecular visual representation model as brain might be able to generate internal images by regulated biophotons in early V1 retinotopic visual regions. We also proposed that some of symptoms and characteristics of autism and savantism may suggest that visual (pictorial) thinking might be a possible cognitive model in the case of healthy people as well. Our model can present a uniform molecular basis for many visual related phenomena.

Conclusions – It is possible that a so-called visual proto-consciousness might be developed in evolution, which is directly related to the retinotopic visual areas, and which has a different cognitive ability from verbal abilities. If our model can be exactly proved it presents a common molecular basis for various visual phenomena such as visual perception and imagination, phosphenes ect. and might open new ways in several fields of science such as visual prosthesis for the blind, artificial intelligence, visual neuroscience, cognitive and autism research.

Keywords: visual imagination, autism, biophotons, biophysical representational images, visual thinking, proto-consciousness

Levelező szerző (correspondent): BÓKKON István, Pszichoszomatikus Ambulancia;
1238 Budapest, Láng E. u. 68. Telefon: (06-30) 239-5204, fax: (06-1) 887-7917. E-mail: bokkoni@yahoo.com

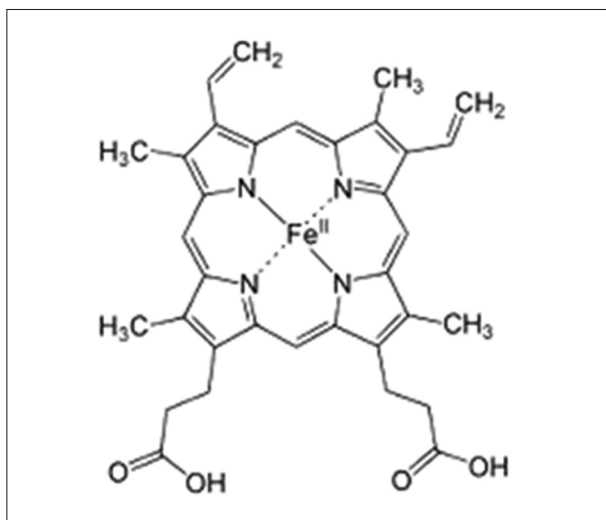
Érkezett: 2015. március 20. Elfogadva: 2015. április 29.

A 20. század 70-es évei óta folyik a vita arról, hogy a vizuális mentális képzelet *propozicionális* (fogalmi, Pylyshyn)¹, vagy *képi* (analóg, Kosslyn)² reprezentáció alapul-e.

Kosslyn felfogása szerint a *perceptuális tudás* nem kijelentések formájában, hanem *analóg reprezentációkban*, általánosan értelmezett „képekben” jelenik meg. Számos kísérlet igazolta, hogy a vizuális képzelet jelentős részben ugyanazon *retinotopikus* [V1 (striate), V2, V3, V4 (extrastriate) stb. területek] *vizuális agyterületeket* használja, mint a vizuális észleléskor, vagyis a látás során. Kosslyn modelljében³ a rövid idejű *vizuális emlékezet* analóg módon egy átmeneti *retinotopikus vizuális pufferben* (surface representation, vagy depictive representation) tárolódik – ezt nagyjából úgy képzelhetjük el, mint a munkamemória egy része, ami specifikus a vizuális reprezentációra – és itt történik az *analóg képi reprezentáció* létrehozása is.

Ebben a vizuális pufferben a vizuális észleléskor „bottom-up” (az *alacsonyabb szintű rendszerek felől a magasabb szintű agyi rendszerek felé*), és a belsőleg generált képzelet során „top-down” (*magasabb szintű agyi rendszerektől az alacsonyabb szintű rendszerek felé*) folyamatok működnek³. A hosszú távú vizuális memória nem képeket tárol, hanem a képek „összenyomott” kódokká konvertálódtak. Kosslyn hangsúlyozza, hogy nincs *homunculus* a fejünkben, hanem a képi reprezentáció értelmezését magasabb rendű agyi folyamatok végzik. Kosslyn realitásszimulációs elve³ szerint (reality simulation principle, RSP) a vizuális mentális képzelet utánozza a megfelelő külvilági eseményeket, mintha az aktuális, a valódi tárgyat látnánk.

Pylyshyn és Kosslyn modelljét *Allan Paivio* *kettsős kódolási elmélete* próbálta összeegyeztetni.



1. ábra. Hem-struktúra

Paivio szerint⁴ az információkat két elkülönült rendszer segítségével *szimultán, vizuálisan és verbálisan* is kódoljuk a tanulási folyamat során.

Mindezekhez képest merésznek hathat az az elképzelésünk, hogy a vizuális mentális képzelet nem csupán analóg természetű, hanem *tényleges belső képek keletkezhetnek* a retinotopikus vizuális neuronok által.

Tanulmányunk egy olyan *új molekuláris képi modellt* ismertet, amelyben a látás és a vizuális képzelet belső képeket alkot a *retinotopikus idegsejtekben keletkező szabályozott biofotonok* által⁵⁻⁷. E cikkünkben a tudat kérdésével nem foglalkozunk, kizárólag az elsődleges, alacsonyabb szintű V1 és V2 vizuális területek (biofizikai) képi reprezentációját tárgyaljuk. A modell interdiszciplináris jellege miatt jelen írásunk az alapmodellre koncentrál.

A képi reprezentáció filogenetikusan ősbibb szerepe

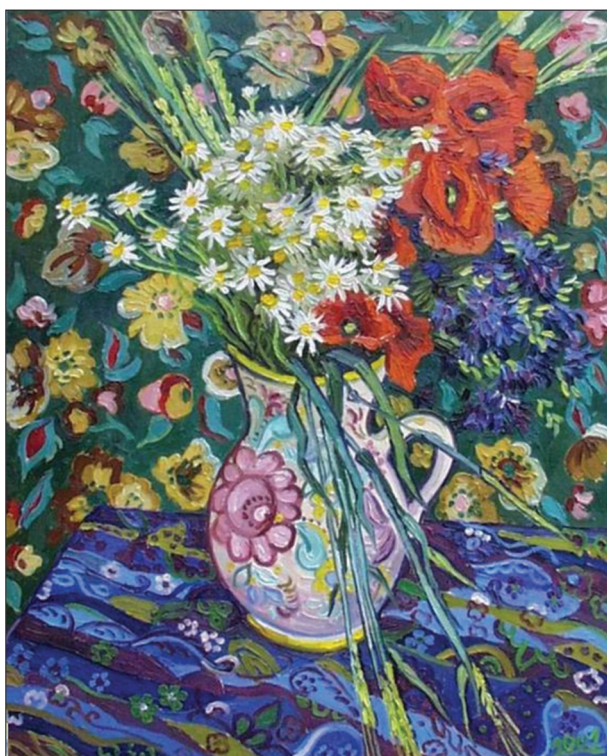
Összetett geometriai formák aligha reprezentálhatók nyelvi folyamatokkal. Például, amikor a vörös véresejtekben lévő hemmolekula (**1. ábra**) komplex kémiai képletét emlékezetből lerajzoljuk, aligha lehetséges, hogy a „hem” szó önmagában reprezentálta volna az összetett mintát. Valószínűbb, hogy a „hem” szó, mint egy nyelvi kód hozzárendelése a komplex vizuális stimulushoz iniciálja a minta előhívását a hosszú távú vizuális memóriából⁸.

Figyeljük meg *Vincent van Gogh* gyönyörű festményét, extrém részleteivel és pazar színeivel együtt (**2. ábra**). Hány szóra lenne szükségünk, hogy lefesthessük ezt a virágcsokrot újra? Ez szavakkal történő kódolás által lehetetlen.

Stephen Wiltshire ismert autista, aki kiemelkedő vizuális memóriával rendelkezik. Képes egy teljes város részletes panorámájának lerajzolására csupán egyetlen helikopteres városnézés után. Ezt a feladatot pusztán propozicionális (fogalmi, nyelvi) reprezentációval lehetetlen elvégezni¹. *Kunda* és *Goel* az autisták gondolkozását elemezve amellet érvelnek⁹, hogy komolyabban kellene venni a vizuális gondolkodást mint lehetséges kognitív modellt.

Az állatok nyelv nélkül is képesek megvalósítani összetett vizuális reprezentációkat, például a rovarok vizuális gondolkodást használnak a navigáláshoz¹⁰.

Az emberek képesek érzékelni olyan tárgyakat és eseményeket is, amelyekre nincs megfelelő szavuk a mentális szótárunkban. Így, bár az új-guineai bennszülöttek meg tudják különböztetni a zöld színt a kék színtől, nyelvükben mégis csak egy szó van a két szín számára¹¹.



2. ábra. Vincent van Gogh Poppy Flowers című festménye

A különféle nyelvek azonos fogalmakra eltérő szavakat használnak (3. ábra). A képek tartalmát bárki képes megérteni, függetlenül a beszélt nyelvtől. Például az autó képe univerzális, míg beszélt nyelvi leírása tetszés szerint cserélgethető.

Az eidetikus képzelettel rendelkező személyek egy nézett kép eltávolítása után is sokáig képesek rendkívül részletesen és élénken feleleveníteni az előzőleg látott képet az „elme szemével”. A kognitív neurológiai és fiziológia kísérletek alapján úgy tűnik, hogy a gyermekek is eidetikus képekben gondolkodnak. Ezt a képességüket azonban elveszítik, miközben megtanulnak beszélni, olvasni és írni, így egy kép nézése közben történő verbalizációja gátolja az eidetikus memóriát¹².

Az autizmus mint egy lehetséges „ablak” az egészséges agy normálműködésének megértéséhez

Az autizmus egyes jellegzetességei, vagy a savant-szindrómás esetekben sokszor kialakuló különleges képességek alapvető összefü-

gésbe hozhatók a képi reprezentáció jelentőségével⁸.


Általánosságban az autistákra jellemző egy magasabb fokú, bár atípusos vizuális feldolgozás, amit gyakran a beszélt és az írott nyelv csökkent képessége kísér^{9, 13, 14}.

A savant-szindróma egy olyan ritka fejlődési rendellenesség, ahol az általános képességek ugyan korlátozottak, ugyanakkor egy vagy több területen kiváló képességek, vagy éleselméjűség jelentkeznek. Az autisztikus savantok IQ-ja az átlag alatt van, azaz az adott területen való kiemelkedő tehetségük IQ-független, valamint inkább a részletekre fókuszálnak¹⁵.

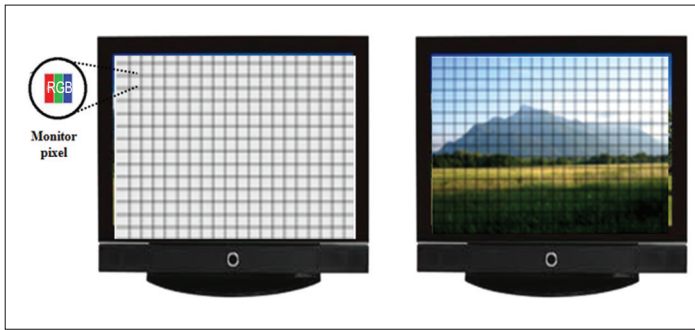
A VIZUÁLIS RENDSZER FELTÉTELEZHETŐ SPECIÁLIS SZEREPE A MULTISZENZOROS INTEGRÁCIÓBAN

Az utóbbi évtized kutatásai egyértelműen igazolták az úgynevezett *multiszenzoros integrációs információfeldolgozást*, ami azt jelenti, hogy minden érzékszervünkből (látás, hallás, tapintás, szaglás, ízérzékelés) felvett információ folyamatosan és egyidejűleg az összes többi specifikus szenzoros agyi területekre is befut és az agy folyamatosan integrálja az összes felvett szenzoros információt¹⁶⁻¹⁹. Azaz, bármely szenzoros információ valamilyen mértékben modulálja az összes többi szenzoros információt.

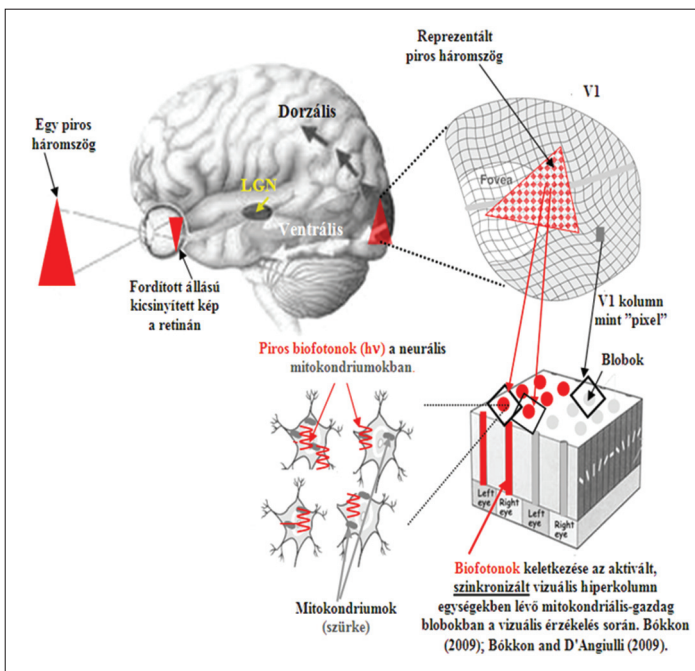
Vasconcelos és munkatársai²⁰ felvetették, hogy az elsődleges szenzoros agyi területek információ-elosztóként működnek. A kreativitás során új módon kombináljuk a külvilág belső reprezentációját, amely valószínűleg és alapvetően nem absztrakt nyelven történik, hanem főként a részletgazdag elsődleges vizuális területeken végrehajtott reprezentációk által. Baron-Cohen és munkatársai²¹ szerint az elsődleges szenzoros szint játssza a kulcsszerepet a különleges tehetségek és az autisták képességeinek kialakulásában, magába foglalva a részletekre irányuló kitűnő figyelmet és a hiperrendszerező képességet is. Pasqualotto és Proulx²² úgy véli, hogy a vizuális rendszernek speciális sze-

 <p>Képi reprezentáció</p>	<p>autó (magyar) coche (spanyol) 汽车 (kinai)</p>	<p>car (angol) АВТОМОБИЛЬ (orosz) voiture (francia)</p>
	<p>Nyelvi prezentációk</p>	

3. ábra. Az autó általános absztrakt leírása különféle nyelvek szavaival leírható, bár a képi reprezentáció univerzális



4. ábra. Tévémontor-pixelek



5. ábra. Molekuláris képi reprezentációs modell

rep jut ebben a multiszenzoros integrációban. *Petro* és munkatársai²³ fMRI-kutatásai igazolják, hogy még az alacsonyabb szintű vizuális V1 területek is részt vesznek a magasabb kognitív funkciók végzésében.

Halelamien és munkatársai²⁴ transcranialis mágneses stimulációs (TMS) kísérletei során az önkéntesekben egy adott kép bemutatása után 100 msec késéssel alkalmazott TMS-ingerlés a látott kép reperiencióját idézte elő: az alany újra „látta” a képet. Az alanyok néha csak a képen látható tárgyak formáját „látták” újra, de több esetben az előzőleg felvillantott kép fotográfiaszerű belső újra-érzékelését „látták” a vizuális cortex ingerlése során. A vizuális percepció után részletgazdag vizuális információ őrződött meg, ami ugyan nem érte el a tudatosság szintjét, de TMS-indukcióval előhívható volt²⁵.

A VIZUÁLIS CORTEX SZEREPE A MATEMATIKAI GONDOLKODÁSBAN

A legtöbb autisztikus savant és az autisták esetén is a jobb agyfélteke felé eltolódó információfeldolgozás látható²⁶, valamint az autistáknál jellegzetes a kitűnő vizuális diszkriminációs képesség is. Mivel sok savant nem rendelkezik alapvető számtani intelligencia képességekkel²⁷, valószínűleg az említett képességek annak köszönhetőek, hogy az absztrakt koncepciók konkrét tulajdonságokra konvertálódnak (reification, tárgyiasítás)²⁷.

Feltételezhető, hogy egészséges gyermekek matematikai (numerikus reprezentáció) és vizualizációs képessége között is erős a kapcsolat^{28, 29}. *Frank* és *Barner* szerint³⁰ a mentális számológép a vizuális munkamemóriában reprezentált úgy, hogy az *abacus* oszlopokra tagolódik és mindegyik független egységként tárolódik.

Molekuláris képi reprezentációs modell

SZABADGYÖKÖK ÉS BIOFOTONOK

Az utóbbi évtizedek kutatásai egyértelműen igazolták, hogy nélkülözhetetlenek a memóriaképzéshez, a szinaptikus plaszticitáshoz és a neurotranszmitter-szabályozáshoz is^{31–35}.

Az összes ismert élő sejtípus és az idegsejtek is folyamatosan produkálnak *ultragyenge intenzitású látható tartományú biofotonokat*^{36–40}. Kísérleti adatok szerint az idegsejtekben keletkező biofotonok kibocsátása korrelál a neuralis aktivitással, a neuronok depolarizációjával, az EEG-vel, a glutamát neurotranszmitter-indukciójával és az oxidatív metabolizmussal is³⁷. *Sun* és munkatársai szerint a biofotonok képesek a neuronok mentén terjedni és a neuralis biofoton és neuralis bioelektromos aktivitás egymástól nem független jelenségek⁴¹.

Modell: Belső képek keletkezése a szabadgyökös folyamatokból származó biofotonokkal a retinotopikus V1 területen a vizuális észlelés és képzelet során.

A következőkben ismertetett modellünk az első molekuláris mechanizmus az analóg képi reprezentációra (4. ábra).

A látás során az elnyelt fotonokat a retina *retinotopikus elektromos jelekké* alakítja át, amelyek a látópályán keresztül az elsődleges vizuális (V1, striate) cortexbe érkeznek és itt szinaptikus tüzelési mintázatot indukálnak. A modellünk szerint a V1 területén a látás nem csak egy szinkronizált neuronaktivációs mintázatot hoz létre, hanem ezzel egyidejűleg ugyanezen aktivált neuronokban (5. ábra) szinkronizált biofoton-termelés is létrejön,

mivel amikor a glutamát aktiválja receptorait (NMDA), akkor ezen szignálok szabadgyökök termelését is beindítják az idegsejtekben⁴². Kísérletileg igazolták, hogy az idegsejtek biofoton-emissziója korrelál a neurális aktivitással és a glutamát neurotranszmitter-indukációjával^{37, 40}.

A biofotonok nagy része nem mérhető, mert a sejteken belül közvetlenül a keletkezésük után elnyelődnek a természetes fotonelnyelő kromofórmolekulák (porfirinek, piringyűrűk, flavinok, pirimidinyűrűk, lipidkromofórok, aromás aminosavak stb.) által⁴³. Ezért ami mérhető, az a külső sejtmembránokból származik⁴⁴. A vizuális neuronokon belül keletkezett biofotonok révén a vizuális percepció során a legalább 10^8 - 10^9 biofoton/sec intenzitás elegendő lehet a belső biofizikai kép előállításához⁴⁵.

Hubel és Wiesel⁴⁶ kutatásai alapján a vizuális cortex jellegzetes funkcionális oszlopok (*columns*) egységeiből áll, és az ugyanazon retinalis helyekhez tartozó – bár különféle stimulációs tulajdonságokra hangolt – neuronok úgynevezett *hiperoszlop* (*hypercolumn*)-egységekbe szerveződnek, középen mitochondrialis citokróm-oxidáz blobokkal (*a blobok színekre érzékeny hengeres alakú neuroncsoportok*) (5. ábra). A V1 irányokra (tájéolás) és színekre reagáló lokális kis neuroncsoportjai a mitochondrialis citokróm-oxidáz-csoportoknak felelnek meg⁴⁷.

Ha a V1 neuronok kis csoportjait – durva hasonlaltal – mint a tévémonitor „pixeljeit” (színegységei) képzeljük el (4. ábra), akkor a vizuális percepció során aktiválódott sok millió retinotopikus neuron összehangolt elektromos tüzelése során ezen neuronokban *szinkronizált biofotonok* keletkezhetnek, amelyek a külső, retinalis fotonokkal érzékelt vizuális világot a jóval gyengébb intenzitású belső biofotonokkal újraalkothatják (rereprezentálják), így egy *belső képi reprezentáció*, más néven *belső biofizikai virtuális vizuális realitás keletkezik*.

Modellünkben a belső biofotonikus képek a V1 területen keletkeznek, amelynek bizonyítottan precíz retinotopikus szerkezete van. Megjegyezzük, hogy az agyban nagyszámú kevésbé precíz vizuális retinotopikus terület is található⁴⁸, ami pusztán elektromos komputációs szempontból nem indokolt. Sőt Slotnick⁴⁹ legújabb kísérletei igazolták, hogy retinotopikus területek találhatóak a frontális és parietális cortexben is, azaz nem csak a vizuális régiók tartalmaznak retinotopikus területeket az agyban. A nagyszámú kevésbé precíz vizuális retinotopikus terület jelenléte azt sugallja, hogy a vizuális reprezentációban a retinotopikus struktúrák különleges szerepet játszanak.

Modellünkben a hosszú távú vizuális memória

– a vizuális képzeleti információ forrása – nem képekben, hanem epigenetikusan tárolódhat. Az *epigenetikus folyamatok* szerepe alapvető a neurális plaszticitás és a hosszú távú memória kialakulásában⁵⁰⁻⁵². A szinaptikus plaszticitás és a neurális hálózatok modellje egyáltalán nem mond ellent az epigenetikai modellnek, hanem inkább kiegészítik egymást. A vizuális képzelet során a hosszú távú epigenetikus vizuális memória aktiválódik, és top-down folyamatok révén lehetővé teszi, hogy a vizuális percepció során észlelt képek ismét biofotonikus képekké alakuljanak a V1 retinotopikus területeken. Ezek a képek azonban nem feltétlenül olyan szorosan geometriai alakúak, mint a valóságos vizuális világ formái, ezzel lehetővé téve, hogy tetszés szerint manipulálhassunk képzeletünkkel.

FOSZFÉNEK

Molekuláris képi modellünk indirekt bizonyításában a foszfénjelenség segíthet. Foszfénfénypontokat, fényformákat látunk, ha lágyan megnyomjuk csukott szemünket ujjunkkal (mechanikus ingerlés) vagy elektromosan/mágnesesen ingereljük a retinát, vagy közvetlen a V1 vizuális cortexet⁵³. A foszfénket láthatjuk nyitott, de csukott szemmel is, azaz a foszfénérzékeléshez nincs szükség a külső világ fotonjaira, mint a látás során, mert a foszfénfénypontok az agyban a vizuális rendszer különböző részeiben keletkezhetnek. A foszfének, a látáshoz hasonlóan, szintén *retinotopikusak*, azaz a retina adott pontján elektromosan indukált foszfén az ellenoldali félteke V1 cortex megfelelő részén fog neuronaktivációt kiváltani⁵⁴. A foszfénfényeket a retinalisan vak emberek is látják, például a V1 cortex közvetlen elektromos ingerelésekor⁵⁵. Csak azok a vakok látnak foszfénket, akiknek születésük után volt valamennyi ideig vizuális élményük⁵⁵. Ez azt sugallja, hogy a foszfénfény indukciója közvetlen kapcsolatban van a funkcionális retinotopikus területek kialakulásával, valamint hogy a vizuális áramkörök, amik a vizuális érzékeléshez szükségesek, ugyanúgy kellene a foszfénfények érzékeléséhez, ennek indukálásához. Bressloff és munkatársai⁵⁶ szerint az előzőekben említett V1 oszlopos (columnáris) funkcionális struktúrája felelős a jól reprodukálható foszfénfényekért (reprodukálható foszfénket más néven *formakonstansoknak* is hívják) és a látás során a kontúrok reprezentációjáért. A foszfének tudatos érzékeléséhez és a megfelelő éleslátáshoz a V1 és V2 korai területek szükségesek⁵⁷, valamint a vizuális képzelet befolyásolja a foszfének érzékelését⁵⁸. A legújabb fMRI kísérleteinkben kimutattuk⁵⁹, hogy retinalis betegség okozta spon-

tán foszfének képesek a vizuális cortex nagy részét aktiválni.

A tudomány a foszfénfényeket vizuális érzékelését elektromos jelenségként írja le. *Bókkon*⁵³ vetette fel először, hogy a foszfének valószínűleg a szabadgyökös folyamatokból származó biofotonoknak köszönhetőek. Azaz, a mágneses, elektromos, mechanikus ingerléskor, gyógyszerek mellékhatásaként, egyes betegségeknél stb. a vizuális rendszerben valahol lokálisan és átmenetileg megnövekedett szabadgyökökből eredő biofoton-emisszió okozza a foszfén-fényérzékenységet. A biofotonok okozta foszfénfény akkor tudatosulhat, mikor a biofotonok száma (azaz lokális intenzitása a közeli neuronokban) eléri egy adott küszöbértéket, és ekkor az agy úgy értelmezi a retinalis vagy a retinotopikus neuronok biofotonjait, mint ha azok a külső vizuális világból származnának látás során.

Taylor és munkatársai⁶⁰ szerint a tudatos foszfénérzékenység és ehhez kapcsolódó foszfénindukált neuronpotenciálok hasonlítanak a tudatos vizuális érzékeléshez (látás) és az ahhoz kapcsolódó elektrofiziológiai folyamatokhoz. Ez azt jelzi, hogy a foszfénérzékenység feldolgozása nagyon hasonlít egy fordított látás sorrendhez⁶¹. Továbbá a vizuális képzelet befolyásolja a foszfének TMS általi indukálását⁵⁸, ami azt sugallja, hogy a vizuális képzelet és a belső foszfénérzékenység közvetlen funkcionális kapcsolatban vannak.

RETINALIS FOSZFÉNEK BIOFOTON-EREDETE

2006-ban *Catalá* igazolta⁶², hogy a retinalis fotoreceptorok lipid-peroxidációjából keletkező szabadgyökök biofotonokat produkálnak. Később *Narici* és munkatársai⁶³ több kísérletben bizonyította – *Bókkon* korábbi felvetésének megfelelően⁵³ –, hogy az egyik foszfénfajta (*az úrutazás során tapasztalt ionizációs sugárzás indukálta foszfénfényt az astronauták rendszeresen tapasztalják*) a retinalis szabadgyökökből eredő biofotonoknak köszönhető. 2011-ben kísérletekkel igazoltuk³⁸ a patkányokból frissen izolált egész szem, a szemlencse, az üvegtest és a retina spontán és látható fény (vörös, kék, zöld) által indukált biofoton-emisszióját. Nemrég fMRI-kísérletekben igazolódott⁵⁹, hogy a Leber-féle congenitalis amaurosisban szenvedő alanyok spontán foszfénprodukcója aktiválta a retinotopikus vizuális cortex jelentős részét. Kijelenthetjük, hogy az első kísérletek a retinalis foszfének biofotonos eredetének elméletét támogatják.

Ha igazolni tudnánk, hogy a V1 cortex elektromos vagy mágneses ingerlése foszfén-fényérzeke-

lést produkál és ezzel egy időben megnövekedne a V1 biofoton-emissziója is, egy indirekt bizonyíték lenne arra, hogy az agyban keletkező biofotonok tudatosra válhatnak és valóban belső képek keletkezhetnek a V1 vizuális területen.

A VIZUÁLIS KÉPZELET ÉS A NEURONOK BIOFOTON-EMISSZIÓJA KÖZÖTTI KAPCSOLAT KÍSÉRLETI BIZONYÍTÉKAI

A vizuális képzelet és a neuronok biofoton-emissziója közötti kapcsolatot, valamint a jobb félteke vizuális képzeletben játszott alapvetőbb szerepét támogató első kísérletes eredményeket a *Persinger* vezette kutatócsoport kísérletei⁶⁴ adták. A kísérlet során egy sötét szobában az önkéntesek hosszú sötét adaptációja után konkrét feladat nélkül (nyugalmi állapot, random gondolatok esetén) megmérték az alanyok jobb és bal agyféltekéből származó alap biofoton-emisszióját. Ezután megkérték az önkénteseket, hogy képzeljenek el egy erős fehér fényt és ismét mérték a jobb és bal agyféltekéből származó biofoton-emissziót. Ekkor az erős fény elképzelése hatására a bal agyfélteke fölött mért biofoton-emisszió 10%-kal nőtt, ugyanakkor a jobb félteke fölött egyértelműen 300%-kal nőtt a biofoton-kibocsátás, mely korrelált az EEG-aktivitással.

Van Wijk és munkatársai kísérleteikben igazolták⁶⁵, hogy az önkéntesek homloka felett mért biofoton-emisszió intenzitását a *meditáció* alapvetően befolyásolja. Azaz a meditáció mint speciális kognitív folyamat direkt módon korrelál az agy biofoton-termelésével.

Megbeszélés és összefoglalás

A bemutatott tudományos eredmények azt sugallják, hogy egyrészt a nyelvnél természetesebb közvetítő a kép, másrészt a vizuális reprezentáció filogenetikusan ősbibb. Az autizmus és a savantizmus kapcsán ismertetett kutatások is támogatják azt az elképzelést, hogy a vizuális gondolkodás egészséges emberek esetén is egy lehetséges kognitív modell. Feltételezzük továbbá, hogy a vizuális észlelés és képzelet hasonló retinotopikus területeken zajlik.

Feltételezhető, hogy az evolúció során kialakult egy, a verbálistól eltérő kognitív képességgel rendelkező, úgynevezett vizuális proto-tudat, amely közvetlen kapcsolatban van a retinotopikus vizuális területekkel és a vizuális képzelettel.

Valószínű, hogy agyunk egyaránt használ nem csak egymáshoz, hanem egyéb szenzoros modalitá-

sokhoz is szorosan kapcsolódó képi és nyelvi reprezentációt. A nyelvi folyamatok biztosítják az alapot például az absztrakt gondolkodáshoz, az emberek közötti kommunikációhoz, míg a belső (biofizikai) reprezentációs képek biztosítják, hogy elképzelhetünk eseményeket, tervezhetünk geometriai formákat.

Jelenleg több célzott *in vitro* és *humán kísérlet* is folyik a neuralis biofoton-emisszió és a neuralis

foszfének vonatkozásában a vázolt modell igazolására. Mivel a klinikai farmakológiában a foszfénfénnyek érzékelése a leggyakoribb mellékhatások közé tartozik, ennek tényleges megértése a biofotonmodell révén új perspektívákat nyithat a gyógyszerfejlesztésekben. Modellünk új utat nyithat többek között a kognitív és molekuláris agyutatózásban, a nano- és fotodinamikai gyógyszerkutatózásban, valamint az optogenetikában is.

IRODALOM

1. Pylyshyn ZW. Seeing and visualizing: It's not what you think. Cambridge: MIT Press; 2003.
2. Kosslyn SM. Image and Brain: The Resolution of the Imagery Debate. Cambridge: MIT Press; 1994.
3. Kosslyn SM. Remembering Images. In: Gluck MA, Anderson JR, Kosslyn SM (eds.). Memory and Mind: A Festschrift for Gordon H. Bower. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2007.
4. Paivio A. Mind and Its Evolution: A Dual Coding Theoretical Approach. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2007.
5. Bókkon I. Visual, perception and imagery: a new hypothesis. BioSystems 2009;96:178-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biosystems.2009.01.005>
6. Bókkon I, D'Angiulli A. Emergence and transmission of visual awareness through optical coding in the brain: A redox molecular hypothesis on visual mental imagery. Biosci Hypotheses 2009;2:226-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bihy.2009.01.009>
7. Bókkon I, Salari V, Tuszyński J. Emergence of intrinsic representations of images by feedforward and feedback processes and bioluminescent photons in early retinotopic areas. J Integr Neurosci 2011;10:47-64. <http://dx.doi.org/10.1142/S0219635211002610>
8. Bókkon I, Salari V, Scholkmann F, Dai J, Grass F. Interdisciplinary implications on autism, savantism, Asperger syndrome and the biophysical picture representation: Thinking in pictures. Cogn Syst Res 2013;22-23:67-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cogsys.2012.05.002>
9. Kunda M, Goel AK. Thinking in pictures as a cognitive account of autism. J Autism Dev Disord 2011;41:1157-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-010-1137-1>
10. Collett T, Collett M. Memory use in insect visual navigation. Nat Rev Neurosci 2002;3:542-52. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn872>
11. Kay P, Regier T. Language, thought and color: recent developments. Trends Cogn Sci 2006;10:51-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2005.12.007>
12. Searleman A. Is there such a thing as photographic memory? And if so can it be learned? Mind Brain 2007;2(3):27-8.
13. Joseph RM, Keehn B, Connolly C, Wolfe JM, Horowitz TS. Why is visual search superior in autism spectrum disorder? Dev Sci 2009;12:1083-96. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00855.x>
14. McGrath J, Johnson K, O'Hanlon E, Garavan H, Leemans A, Gallagher L. Abnormal functional connectivity during visuospatial processing is associated with disrupted organization of white matter in autism. Front Hum Neurosci 2013;7:434. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00434>
15. Drake JE, Winner E. Precocious realists: perceptual and cognitive characteristics associated with drawing talent in non-autistic children. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364:1449-58. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2008.0295>
16. Bolognini N, Rasi F, Coccia M, Ladavas E. Visual search improvement in hemianopic patients after audio-visual stimulation. Brain 2005;128:2830-42. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh656>
17. Ghazanfar AA, Lemus L. Multisensory integration: vision boosts information through suppression in auditory cortex. Curr Biol 2010;20:R22-R3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2009.11.046>
18. Henschke JU, Noesselt T, Scheich H, Budinger E. Possible anatomical pathways for short-latency multisensory integration processes in primary sensory cortices. Brain Struct Funct 2015;220:955-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-013-0694-4>
19. Takahashi C, Watt SJ. Visual-haptic integration with pliers and tongs: signal "weights" take account of changes in haptic sensitivity caused by different tools. Front Psychol 2014;5:109. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00109>
20. Vasconcelos N, Pantoja J, Belchior H, Caixeta FV, Faber J, Freire MA, et al. Cross-modal responses in the primary visual cortex encode complex objects and correlate with tactile discrimination. PNAS 2011;108:15408-13. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1102780108>
21. Baron-Cohen S, Ashwin E, Ashwin C, Tavassoli T, Chakrabarti B. Talent in autism: hyper-systemizing, hyper-attention to detail and sensory hypersensitivity. Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences 2009;364:1377-83. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2008.0337>
22. Pasqualotto A, Proulx MJ. The role of visual experience

- for the neural basis of spatial cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1179-87.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.008>.
23. *Petro LS, Smith FW, Schyns PG, Muckli L*. Decoding face categories in diagnostic subregions of primary visual cortex. *Eur J Neurosci* 2013;37:1130-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/ejn.12129>.
 24. *Halelamien N, Wu D-A, Shimojo S*. TMS induces detail-rich "instant replays" of natural images. *J Vision* 2007;7:276a. <http://dx.doi.org/10.1167/7.9.276>.
 25. *Liao HI, Wu DA, Halelamien N, Shimojo S*. Cortical stimulation consolidates and reactivates visual experience: neural plasticity from magnetic entrainment of visual activity. *Sci Rep* 2013;3:2228. <http://dx.doi.org/10.1038/srep02228>.
 26. *Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, et al*. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain* 2005;128(Pt 1):213-26.
 27. *Murray AL*. Can the existence of highly accessible representations concrete representations explain savant skills? Some insights from synaesthesia. *Med Hypotheses* 2010;74:1006-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2010.01.014>.
 28. *Grobecker B, De Lisi R*. An investigation of spatial-geometrical understanding in students with learning disabilities. *LDQ* 2000;23:7-22. <http://dx.doi.org/10.2307/1511096>.
 29. *Seethaler PM, Fuchs LS*. The cognitive correlates of computational estimation skill among third-grade students. *Learn Disabil Res Pract* 2006;21:233-43.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-5826.2006.00220.x>.
 30. *Frank MC, Barner D*. Representing exact number visually using mental abacus. *J Exp Psychol Gen* 2012;141:134-49.
<http://dx.doi.org/10.1037/a0024427>.
 31. *Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J*. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
 32. *Kishida KT, Klann E*. Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:233-44.
<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2007.9.233>.
 33. *Massaad CA, Klann E*. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal* 2011;14:2013-54.
<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3208>.
 34. *Bókkon I*. Recognition of functional roles of free radicals. *Curr Neuropharmacol* 2012;10:287-8.
 35. *Matsumoto Y, Hirashima D, Terao K, Mizunami M*. Roles of NO signaling in long-term memory formation in visual learning in an insect. *PLoS One* 2013;8(7): e68538.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068538>.
 36. *Isojima Y, Isoshima T, Nagai K, Kikuchi K, Nakagawa H*. Ultraweak biochemiluminescence detected from rat hippocampal slices. *NeuroReport* 1995;6:658-60.
<http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199503000-00018>.
 37. *Kobayashi M, Takeda M, Sato T, Yamazaki Y, Kaneko K, Ito K, et al*. In vivo imaging of spontaneous ultraweak photon emission from a rat's brain correlated with cerebral energy metabolism and oxidative stress. *Neurosci Res* 1999;34:103-13.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(99\)00040-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00040-1).
 38. *Wang C, Bókkon I, Dai J, Antal I*. Spontaneous and visible light-induced ultraweak photon emission from rat eyes. *Brain Res* 2011;1369:1-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.077>.
 39. *Tang R, Dai J*. Biophoton signal transmission and processing in the brain. *J Photochem Photobiol B* 2014;139:71-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.12.008>.
 40. *Tang R, Dai J*. Spatiotemporal imaging of glutamate-induced biophotonic activities and transmission in neural circuits. *PLoS One* 2014;9(1):e85643.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085643>.
 41. *Sun Y, Wang Ch, Dai J*. Biophotons as neural communication signals demonstrated by in situ biophoton autography. *Photochem Photobiol* 2010;9:315-22.
<http://dx.doi.org/10.1039/b9pp00125e>.
 42. *Girouard H, Wang G, Gallo EF, Anrather J, Zhou P, Pickel VM, Iadecola C*. NMDA receptor activation increases free radical production through nitric oxide and NOX2. *J Neurosci* 2009;29:2545-52.
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0133-09.2009>.
 43. *Thar R, Kühl M*. Propagation of electromagnetic radiation in mitochondria? *J Theor Biol* 2004;230:261-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.05.021>.
 44. *Blake T, Dotta BT, Buckner CA, Cameron D, Lafrenie RM, Persinger MA*. Biophoton emissions from cell cultures: biochemical evidence for the plasma membrane as the primary source. *Gen Physiol Biophys* 2011;30:301-9.
 45. *Bókkon I, Salari V, Tuszyński J*. Emergence of intrinsic representations of images by feedforward and feedback processes and bioluminescent photons in early retinotopic areas (Toward biophysical homunculus by an iterative model). *J Integr Neurosci* 2011;10:47-64.
<http://dx.doi.org/10.1142/S0219635211002610>.
 46. *Hubel DH, Wiesel TN*. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1977;198:1-59. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.1977.0085>.
 47. *Economides JR, Sincich LC, Adams DL, Horton JC*. Orientation tuning of cytochrome oxidase patches in macaque primary visual cortex. *Nat Neurosci* 2011;14:1574-80.
<http://dx.doi.org/10.1038/nn.2958>.
 48. *Gardner JL, Merriam EP, Movshon JA, Heeger DJ*. Maps of visual space in human occipital cortex are retinotopic, not spatiotopic. *J Neurosci* 2008;28:3988-99.
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5476-07.2008>.
 49. *Slotnick SD*. Synchronous retinotopic frontal-temporal activity during long-term memory for spatial location. *Brain Res* 2010;1330:89-100.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.051>.
 50. *Feng J, Fouse S, Fan G*. Epigenetic regulation of neural gene expression and neuronal function. *Pediatr Res* 2007;61:58R-63R.
<http://dx.doi.org/10.1203/pdr.0b013e3180457635>.
 51. *Lubin FD*. Epigenetic gene regulation in the adult mammalian brain: multiple roles in memory formation. *Neurobiol Learn Mem* 2011;96:68-78.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2011.03.001>.
 52. *Jarome TJ, Lubin FD*. Epigenetic mechanisms of memory formation and reconsolidation. *Neurobiol Learn Mem* 2014;115:116-27.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.002>.
 53. *Bókkon I*. Phosphene phenomenon: a new concept. *BioSystems* 2008;92:168-74.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biosystems.2008.02.002>.
 54. *Brindley GS, Lewin WS*. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol* 1968;196:479-93. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1968.sp008519>.
 55. *Merabet LB, Theoret H, Pascual-Leone A*. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function. *Optom Vis Sci* 2003;80:356-68.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006324-200305000-00010>.
 56. *Bressloff PC, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ, Wiener MC*. What geometric visual hallucinations tell us

- about the visual cortex. *Neural Comput* 2002;14:473-91. <http://dx.doi.org/10.1162/089976602317250861>.
57. *Renzi C, Vecchi T, D' Angelo E, Silvanto J, Cattaneo Z.* Phosphene induction by cerebellar transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2014;125:2132-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.031>.
 58. *Sparing R, Mottaghy FM, Ganis G, Thompson WL, Töpper R, Kosslyn SM, et al.* Visual cortex excitability increases during visual mental imagery—a TMS study in healthy human subjects. *Brain Res* 2002;938:92-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02478-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02478-2).
 59. *Ashtari M, Cyckowski L, Yazdi A, Viands A, Marshall K, Bókkon I, et al.* FMRI of retina-originated phosphenes experienced by patients with leber congenital amaurosis. *PLoS One* 2014;9: e86068. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086068>.
 60. *Taylor PC, Walsh V, Eimer M.* The neural signature of phosphene perception. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1408-17. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20941>.
 61. *Hochstein S, Ahissar M.* View from the top: hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron* 2002; 36:791-804. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01091-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01091-7).
 62. *Catalá A.* An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1482-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.02.010>.
 63. *Narici L, Paci M, Brunetti V, Rinaldi A, Sannita WG, Carozzo S, Demartino A.* Bovine rod rhodopsin: 2. Bleaching in vitro upon (12)C ions irradiation as source of effects as light flash for patients and for humans in space. *Int J Radiat Biol* 2013;89:765-9. <http://dx.doi.org/10.3109/09553002.2013.800245>.
 64. *Dotta BT, Saroka KS, Persinger M.A.* Increased photon emission from the head while imagining light in the dark is correlated with changes in electroencephalographic power: Support for Bókkon's Biophoton Hypothesis. *Neurosci Lett* 2012;513:151-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.021>.
 65. *Van Wijk EP, Ackerman J, Van Wijk R.* Effect of meditation on ultraweak photon emission from hands and forehead. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005;12: 107-12. <http://dx.doi.org/10.1159/000084028>.