

# CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2017. MÁJUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

**Az invazív meningococcusfertőzés megelőzése, felismerése és első, területi ellátása (Hungarian)**

Kovács Ákos, Kulcsár Andrea, Kalabay László, Torzsa Péter  
**EEG-alapú agyi hálózatok 14 neurológiai betegségben (Hungarian)**

Dömötör Johanna, Clemens Béla, Csépanyi Tünde, Emri Miklós, Fogarasi András, Hollódy Katalin, Puskás Szilvia, Fekete Klára, Kovács Attila, Fekete István

**A napfényes órák és a (violens) öngyilkosságok számának összefüggése Magyarországon (Hungarian)**

Bozsonyi Károly, Zonda Tamás, Fülöp Andrea, Bálint Lajos  
**Natalizumabkezeléssel szerzett tapasztalataink a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján (Hungarian)**

Gombos Barbara, Iljicsov Anna, Barsi Péter, Hegedüs Katalin, Simó Magdolna

**Az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála (QUEST) független validációja (English)**

Kovács Márton, Makkos Attila, Janszky József, Kovács Norbert  
**Az insula szerepe a parietofrontomedialis epilepsziás hálózatban. Egy sikeres műtéti beavatkozás hálózati magyarázata (English)**

Balogh Attila, Aimen Anwar, Kelemen Anna, Eröss Lóránd, Fabó Dániel  
**Ébredési ischaemiás stroke esetek szisztémás thrombolysis nativ koponya-CT-vizsgálatra alapozva egy vidéki kórházban (Hungarian)**

Pozsegovits Krisztián, Rencz László, Csúsz Lajos, Szabó Géza  
**Antiamphiphysin-pozitív stiff-person szindrómás nőbeteg esetbemutatása (English)**

Manhalter Nóra, Györfi Orsolya, Boros Erzsébet, Bokor Magdolna, Fazekas Ferenc, Dénes Zoltán, Fabó Dániel, Kamondi Anita, Eröss Loránd

**Prevention of invasive meningococcal infection, recognition and first treatment of the disease in primary care (Hungarian)**

Ákos Kovács, Andrea Kulcsár, László Kalabay, Péter Torzsa  
**EEG-based cerebral networks in 14 neurological disorders (Hungarian)**

Johanna Dömötör, Béla Clemens, Tünde Csépanyi, Miklós Emri, András Fogarasi, Katalin Hollódy, Szilvia Puskás, Klára Fekete, Attila Kovács, István Fekete

**Relationship between the number of hours of sunshine and the number of (violent) suicides in Hungary (Hungarian)**

Károly Bozsonyi, Tamás Zonda, Andrea Fülöp, Lajos Bálint  
**Experience with natalizumab-treatment at Semmelweis University (Hungarian)**

Barbara Gombos, Anna Iljicsov, Péter Barsi, Katalin Hegedüs, Magdolna Simó

**Independent validation of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) (English)**

Márton Kovács, Attila Makkos, József Janszky, Norbert Kovács  
**The role of the insula in the parieto-frontomedial epileptic network. Clues from successful surgical treatment (English)**

Attila Balogh, Aimen Anwar, Anna Kelemen, Lóránd Eröss, Dániel Fabó  
**Non-contrast brain ct based systemic thrombolysis of two wake up ischemic stroke patients in rural settings (Hungarian)**

Krisztián Pozsegovits, László Rencz, Lajos Csúsz, Géza Szabó  
**Case report of a woman with anti amphiphysin positive stiff person syndrome (English)**

Nóra Manhalter, Orsolya Györfi, Erzsébet Boros, Magdolna Bokor, Ferenc Fazekas, Zoltán Dénes, Dániel Fabó, Anita Kamondi, Loránd Eröss

L



M

# CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2017. MÁJUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

**Hungarian Neurological Society,  
Hungarian Neurosurgical Society,  
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,  
Hungarian Society of Child Neurology,  
Hungarian Society of Neuroradiology,  
Hungarian Epilepsy League,  
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 Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,  
a Magyar Stroke Társaság  
és a Magyar Idegtudományi Társaság**

**HIVATALOS LAPJA.**

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő  
**Rajna Péter** Budapest

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

Editors • Szerkesztők

**Bodosi Mihály** Szeged  
**Janka Zoltán** Szeged  
**Vécsei László** Szeged

**Ivan Bodis-Wollner** New York  
**György Buzsáki** Newark  
**Balázs Gulyás** Stockholm  
**László Solymosi** Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár  
**Kállai Éva** Szeged

Editorial Board •  
Szerkesztőbizottság

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

International Advisory Board •  
Nemzetközi tanácsadó testület

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

Regional Editors •  
Regionális szerkesztők

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

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
havonta megjelenő szakfolyóirat  
Impakt faktor: 0,376 (2015)  
ISSN 0019-1442

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

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

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

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

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft  
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú  
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
Minden jog fenntartva.



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

**a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója**

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

A kiadó munkatársai:

Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán  
Korrektor: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Kellermann József  
Nyomdai munkák:

Vareg Hungary Kft.

Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató

Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.

1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

<b>Az invazív meningococcusfertőzés megelőzése, felismerése és első, területi ellátása (Hungarian)</b> .....	<b>151</b>
Kovács Ákos, Kulcsár Andrea, Kalabay László, Torzsa Péter	

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

<b>EEG-alapú agyi hálózatok 14 neurológiai betegségben (Hungarian)</b> .....	<b>159</b>
Dömötör Johanna, Clemens Béla, Csépany Tünde, Emri Miklós, Fogarasi András, Hollódy Katalin, Puskás Szilvia, Fekete Klára, Kovács Attila, Fekete István	

<b>A napfényes órák és a (violens) öngyilkosságok számának összefüggése Magyarországon (Hungarian)</b> .....	<b>179</b>
Bozsonyi Károly, Zonda Tamás, Fülöp Andrea, Bálint Lajos	

<b>Natalizumabkezeléssel szerzett tapasztalataink a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján (Hungarian)</b> .....	<b>185</b>
Gombos Barbara, Iljicsov Anna, Barsi Péter, Hegedüs Katalin, Simó Magdolna	

<b>Az Életminőség Esszenciális Tremorban Skála (QUEST) független validációja (English)</b> .....	<b>193</b>
Kovács Márton, Makkos Attila, Janszky József, Kovács Norbert	

## ESETISMERTETÉSEK

<b>Az insula szerepe a parietofrontomedialis epilepsziás hálózatban. Egy sikeres műtéti beavatkozás hálózati magyarázata (English)</b> .....	<b>203</b>
Balogh Attila, Aimen Anwar, Kelemen Anna, Erőss Lóránd, Fabó Dániel	

<b>Ébredési ischaemiás stroke esetek szisztémás thrombolysise natív koponya-CT-vizsgálatra alapozva egy vidéki kórházban (Hungarian)</b> .....	<b>209</b>
Pozsegovits Krisztián, Rencz László, Csúsz Lajos, Szabó Géza	

<b>Antiampiphysin-pozitív stiff-person szindrómás nőbeteg esetbemutatása (English)</b> .....	<b>213</b>
Manhalter Nóra, Györfi Orsolya, Boros Erzsébet, Bokor Magdolna, Fazekas Ferenc, Dénes Zoltán, Fabó Dániel, Kamondi Anita, Erőss Loránd	

## REVIEW ARTICLE

<b>Prevention of invasive meningococcal infection, recognition and first treatment of the disease in primary care (Hungarian)</b> .....	<b>151</b>
Ákos Kovács, Andrea Kulcsár, László Kalabay, Péter Torzsa	

## ORIGINAL ARTICLES

<b>EEG-based cerebral networks in 14 neurological disorders (Hungarian)</b> .....	<b>159</b>
Johanna Dömötör, Béla Clemens, Tünde Csépany, Miklós Emri, András Fogarasi, Katalin Hollódy, Szilvia Puskás, Klára Fekete, Attila Kovács, István Fekete	

<b>Relationship between the number of hours of sunshine and the number of (violent) suicides in Hungary (Hungarian)</b> .....	<b>179</b>
Károly Bozsonyi, Tamás Zonda, Andrea Fülöp, Lajos Bálint	

<b>Experience with natalizumab-treatment at Semmelweis University (Hungarian)</b> .....	<b>185</b>
Barbara Gombos, Anna Iljicsov, Péter Barsi, Katalin Hegedüs, Magdolna Simó	

<b>Independent validation of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) (English)</b> .....	<b>193</b>
Márton Kovács, Attila Makkos, József Janszky, Norbert Kovács	

## CASE REPORTS

<b>The role of the insula in the parieto-frontomedial epileptic network. Clues from successful surgical treatment (English)</b> .....	<b>203</b>
Attila Balogh, Aimen Anwar, Anna Kelemen, Lóránd Erőss, Dániel Fabó	

<b>Non-contrast brain ct based systemic thrombolysis of two wake up ischemic stroke patients in rural settings (Hungarian)</b> .....	<b>209</b>
Krisztián Pozsegovits, László Rencz, Lajos Csúsz, Géza Szabó	

<b>Case report of a woman with anti ampiphysin positive stiff person syndrome (English)</b> .....	<b>213</b>
Nóra Manhalter, Orsolya Györfi, Erzsébet Boros, Magdolna Bokor, Ferenc Fazekas, Zoltán Dénes, Dániel Fabó, Anita Kamondi, Loránd Erőss	



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

### Lapszámunk hirdetői:

Merck Kft. (148. oldal), GlaxoSmithKline Kft. (150. oldal), Biogen Hungary Kft. (184. oldal), Sandoz Hungária Kft. (192. oldal), UCB Magyarország Kft. (2. borítóoldal), Würwag Pharma Kft. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archíválja.

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

# AZ INVAZÍV MENINGOCOCCUSFERTŐZÉS MEGELŐZÉSE, FELISMERÉSE ÉS ELSŐ, TERÜLETI ELLÁTÁSA

KOVÁCS Ákos<sup>1</sup>, KULCSÁR Andrea<sup>2</sup>, KALABAY László<sup>1</sup>, TORZSA Péter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház, Központi Gyermekek Szakrendelő, Védőoltási Szakrendelő, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0151>

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

## PREVENTION OF INVASIVE MENINGOCOCCAL INFECTION, RECOGNITION AND FIRST TREATMENT OF THE DISEASE IN PRIMARY CARE

Kovács Á, MD; Kulcsár A, PhD; Kalabay L, PhD; Torzsa P, PhD

**Ideggyogy Sz 2017;70(5-6):151-158.**

A *Neisseria meningitidis*, a meningococcus, obligát humán patogén Gram-negatív diplococcus. Az egészséges populáció mintegy 10%-a tünetmentesen hordozza a torokflórájában. Bizonyos esetekben a baktérium áttöri a garatnyálkahártya természetes védőrétegét és a véráramba hatolva elárasztja a szervezetet, meningitist, septikaemiát okozva. A *N. meningitidis* okozta invazív betegségnek súlyos következményei lehetnek. Magas halálozású kórkép, a túlélők sok esetben maradandó károsodást szenvednek. 2006–2015 között 34 és 70 fő között változott a bejelentett, meningococcusfertőzés okozta invazív megbetegedések száma, a morbiditás 0,2–0,7‰<sub>0000</sub> (százszázalék) között változott. A megbetegedések felét (50,7%) a B szerocsoportú *N. meningitidis* okozta, 23,2%-át a C típusú szerocsoport. A jelen közlemény szerzői összefoglalják, hogy mit kell és mit nem szabad tennie az alapellátás orvosának, ha váratlanul rossz általános állapotú, meningococcusfertőzésre gyanús fiatal beteggel találkozik.

**Kulcsszavak:** *Neisseria meningitidis*, meningococcus, meningitis, alapellátás, oltás, antibiotikum

*Neisseria meningitidis*, the meningococcus, is a Gram-negative diplococcal bacterium that is only found naturally in humans. The meningococcus is part of the normal microbiota of the human nasopharynx and is commonly carried in healthy individuals. In some cases systemic invasion occurs, which can lead to meningitis and/or septicemia. Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* is potentially devastating, with a high case fatality rate and high rates of significant sequelae among survivors after septicemia or meningitis. Between 2006–2015 every year between 34 and 70 were the numbers of the registered invasive disease because of *Neisseria meningitidis*, the morbidity rate was 0.2–0.7‰<sub>0000</sub>. Half of the diseases (50.7%) were caused by B serotype *N. meningitidis*, 23.2% were C serotype. In this article the authors summarise what you must do and must not do as primary care physician when suddenly meeting a young patients suspected of having meningococcus infection.

**Keywords:** *Neisseria meningitidis*, meningococcus, meningitis, primary care, vaccination, antibiotics

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Ákos, Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék; 1125 Budapest, Kútvolgyi út 4. E-mail: akos.kovacs@gmail.com

Érkezett: 2017. március 10.

Elfogadva: 2017. március 31.

Az invazív meningococcusbetegség gyakran jelentelen általános tünetekkel (magas láz, fejfájás, hányás, végtagfájdalmak) induló ritka, de súlyos, magas halálozású kórkép. A kórokozó a *Neisseria meningitidis*, obligát humán patogén Gram-negatív diplococcus. A baktérium poliszacharidtokjának antigenitása alapján 12 szerocso-

portba osztható, amelyek közül a fertőzések döntő többségét az A, B, C, Y és W135 csoportok okozzák. A betegség előfordulása földrajzi helyenként változó. Az „A” szerocsoport kizárólag Észak- és Közép-Afrikában okoz járványokat, a többi négy pedig változó gyakorisággal fordul elő Európában és Észak-Amerikában. Magyarországon eddig

többnyire a B és a C szerocsoport okozott betegséget, de felbukkant már a W135 és az Y szerotípus is.

A megbetegedés hazánkban ritkán, évente mintegy 30–50 esetben fordul elő. Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) adatai szerint 2006–2015 között 34 és 70 fő között változott a bejelentett, meningococcusfertőzés okozta invazív megbetegedések száma, a morbiditás 0,2–0,7‰<sup>0000</sup> (százezrelék) között változott. A megbetegedések felét (50,7%) a B szerocsoportú *N. meningitidis* okozta, 23,2%-át a C típusú szerocsoport. A 2016–17. epidemiológiai évben eddig regisztrált 47 megbetegedés közül négy esetében nem járt sikerrel a mikrobiológiai vizsgálat, a járványügyi diagnózist a klinikai kórismére alapozták. A fennmaradó 43 eset közül 26-ot B (60,5%), 13-at C (30,2%), négyet W (9,3%) szerocsoportú *N. meningitidis* okozott. 2016-ban hét megbetegedés (15%) volt halálos kimenetelű, közülük kettőt B, hármat C, és kettőt W szerocsoportú *N. meningitidis* okozott<sup>1</sup>. Ez a halálozási adat az európai átlag (8%) közel kétszerese, nemzetközi mértékkel tehát magasnak mondható. Irodalmi adatok szerint a túlélők mintegy 20%-ban maradandó károsodást szenvednek [hallásvesztés (2–4%), kognitív károsodás, fokális neurológiai jelek (1–2%), ujjak, esetleg végtagok elvesztése (1–8%)]<sup>2</sup>.

A kórkép csecsemő- és kisdedkorban a leggyakoribb, az incidencia csúcsa 4–6 hónapos kor körül van. A megbetegedések mintegy fele a hat éven aluliak között fordul elő. Komplementdefektus és asplenia jelentősen növeli a betegség rizikóját. A fertőzés kockázata serdülőkorban ismét emelkedik. A meningococcusbaktérium nyál közvetítésével terjed, azonban átadásához gyakori ismételt kontaktus szükséges (például csókolózás, zsúfolt együtt lakás, együtt alvás). A baktériumot az egészséges populáció mintegy 10%-a tünetmentesen hordozza a torokflórájában. A nasopharyngealis hordozás gyakorisága serdülőkorban akár 20% is lehet.

Bizonyos esetekben a baktérium áttöri a garatnyálkahártya természetes védőrétegét és a véráramba hatolva elárasztja a szervezetet anélkül, hogy lokális inflammatiót okozna és immunvédekezést indukálna. A véráramba történő invázió alatt a baktérium sejtfalából apró vesiculák formájában óriási mennyiségű lipooligoszacharid (endotoxin) és más bakteriális toxin kerül a vérbe. A nagymértékű TNF- $\alpha$ -felszabadulás következménye a súlyos endothelsérülés, microthrombusok kialakulása. A meningococcusmeningitis esetében a baktérium megtapad az agyhártyákon, ott szaporodik, majd a gyulladással sejtek a liquortérben elindítják a gyulladással citokinkaskadót. A neurológiai károsodást

a meningococcusbaktérium direkt toxicitása, valamint a gyulladás helyi és szisztémás hatása együttesen okozza, melynek agnyomás-fokozódás, agyoedema, csökkent agyi vérátáramlás és neuronpusztulás lesz a következménye.

A fertőzés nemcsak az agyhártyán okoz gennyes gyulladást, de a bacteraemia során kialakuló szisztémás gyulladással járó hipotenzióval, intravasculáris coagulopathiával járó generalizált fertőzést, szepszist előidézve a szervekben szöveti bevérvésekhez, elhalásokhoz, rövidesen sokszervi elégtelenséghez, és akár néhány óra alatt feltartóztathatatlannal tragikus kimenetelhez vezet. A Waterhouse–Friderichsen-szindróma mellékvese vérzés következménye, halálozása nagy. A betegség minden esetben súlyos általános állapottal jár. A kórkép progressziójára jellemző, hogy a fulmináns, szeptikus forma esetén a legelső, általában jellegtelen, influenzaszerű tünetek fellépése és a halál beállta között gyakran nem telik el 24 óra<sup>3</sup>.

A fertőzés kockázatát növeli a hasonló korúak szoros közössége (például iskola, kollégium, felsőoktatási intézmények, laktanyák, táborok, zsúfolt szórakozóhelyek, fesztiválok, vallási ünnepek). Ugyancsak fokozottan veszélyeztetettek a fejlődő, gyengébb egészségűvel rendelkező országokba utazók, az ott tanuló vagy dolgozó fiatalok. A betegség gyakrabban fordul elő a téli, kora tavaszi hónapokban, amikor a gyakori légúti vírusfertőzések, járványok lerontják a lokális védekezést, így hajlamosítanak az invazív meningococcusbetegségre.

## A diagnózis megállapítása az alapellátásban

Az esetek mintegy 75%-ában kialakuló szepszis, majd szeptikus sokk drámaian gyors progressziója miatt az első vizsgáló orvos diagnosztikus ébersége döntő jelentőségű a beteg további sorsa tekintetében. Sajnos, az esetek mintegy felében az első orvosi vizsgálat során nem történik kórházba utalás, ami jelentősen rontja a beteg prognózisát. A szülők a beteg gyermekkel gyakran több ügyeletet, ambulanciát, orvosi rendelőt megjárnak, míg végre a megfelelő ellátó intézetbe kerülnek, sajnos nem egyszer már későn. A betegség legelső tünetének megjelenése és az ellátó intézetbe kerülés közötti átlagos időtartam 16 óra, ugyanakkor a tragikus kimenetelű esetek közel felében a beteget már az első 24 órában elveszítjük<sup>4</sup>.

A diagnózis felállításában a klasszikus tankönyvi tünetek (**1. táblázat**) mellett döntő jelentőségű lehet az alábbi korai alarmjelek felismerése:

**1. táblázat.** *A meningococcusbetegség klasszikus tünete* (17)

Tünetek	Csecsemő	Gyermek/serdülő
Prodromalis tünetek	Láz, hőmérséklet-instabilitás Ismétlődő hányások Hasmenés Táplálási képtelenség Csökkent reakciókészség Rendellenes, visító sírás	Magas láz, hidegrázás Elesettség, rossz közérzet Heves fejfájás Hányinger, hányás Bágyadtság, letargia
Meningitis és/vagy szepszis, sokk tünetei	Tarkókööttség Kernig- és Brudzinski-tünet Elődomborodó kutacs Üres, elrévedő tekintet Maculopapulosus rash Petechiák, bőrvérzések Tachycardia, tachypnoe Elhúzódó kapilláristelődés Csökkent oxigénszaturáció	Tarkókööttség Kernig- és Brudzinski-tünet Erős fejfájás Photophobia, irritabilitás Aluszékonyosság, tudatzavar Hideg végtag Sápadt, márványozott bőrszín Erős szomjúságérezés Csökkent oxigénszaturáció Erős izom-, ízületi fájdalom (lábszár, könyök) Hasi fájdalom (ritkán hasmenés) Maculopapulosus rash Petechiák, bőrvérzések (törzs, alsó végtag, nyálkahártya, conjunctiva) Idővel barnás-lilás purpura, ecchymosis Tachycardia, tachypnoe Rigor Elhúzódó kapilláris telődés Mélyülő tudatzavar

**2. táblázat.** *Vitális paraméterek életkor szerinti normálértékei* (18)

Életkor (év)	Pulzusszám (/perc)	Légzésszám (/perc)	Szisztolés vérnyomás 50 percentilis (Hgmm)	Szisztolés vérnyomás 5 percentilis (Hgmm)
<1	110–160	30–40	80–90	65–75
1–2	100–140	25–35	85–95	70–75
2–5	90–130	25–30	85–100	70–80
5–12	80–120	20–25	90–110	80–90
12+	60–100	15–20	100–120	90–105

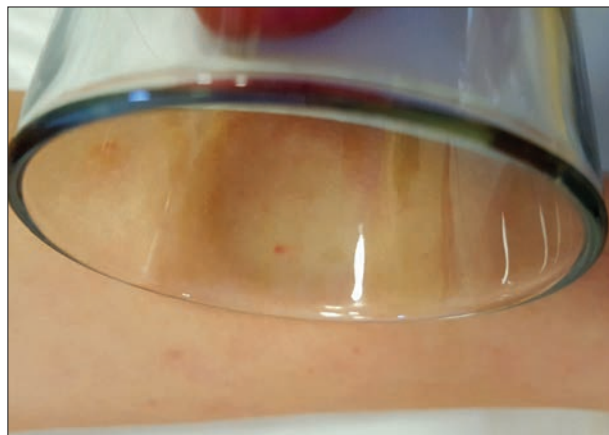
- gerinc- vagy végtagfájdalom;
- sápadt, márványozott bőr;
- hűvös, hideg tapintatú végtagok;
- tachypnoe;
- aluszékonyosság.

Ezek a tünetek már az első néhány órában felvetethetik a szepszis és/vagy a meningitis gyanúját. Ezek a korai tünetek az esetek túlnyomó többségében már a betegség első 6–8 órájában jelen vannak. Felismerésük mintegy nyolc órával rövidíti le a kórházba kerülés idejét, megkétszerezve ezzel a túlélés esélyét<sup>5</sup>.

Rendkívül fontos, hogy az ilyen tünetekkel jelentkező, általában elesett állapotú beteget mindig teljesen levetkőztetve, lefektetve vizsgáljuk. Rögzítsük a vitális paramétereket: vérnyomás, pul-

zus, légzésszám, szaturáció, mentális státusz (**2. táblázat**). Különös figyelemmel keressük a szepszis, a sokk, a fokozott intracranialis nyomás, a meningitis tüneteit (tarkómerevség, pozitív Kernig- és Brudzinski-tünet). A szeptikus forma – amely rosszabb prognózisú, mint a csak meningitisszel járó esetek – meningealis izgalmi jelek nélkül is előfordulhat<sup>6</sup>.

A bőrijelenségek mintegy 30%-ban jelennek meg már a betegség korai szakaszában. Az ilyenkor még esetleg egészen apró, 1–2 mm-es, jellegtelen foltoknak imponáló petechiák később fulmináns módon purpurákká fejlődhetnek. Különösen a lábujjbegyeken 2–5 mm-es, lila, tömött, nyomásra el nem halványuló csomók – a szeptikus embolusok – jelenhetnek meg. A bőrvérzések igazolásában az üveg-



**1. ábra.** Üvegpohárpróba (saját felvétel – a meningitis-now.org oldalon további felvétel és információ is található<sup>14</sup>)

pohárpróba lehet segítségünkre (**1. ábra**). Egy egyszerű konyhai üvegpoharat nyomva a gyanús bőrelváltozáshoz, annak környezete elfehéredik, a bőrvérzés azonban – más, ártalmatlan bőrjelenséggel ellentétben – nem halványodik el<sup>7, 8</sup>.

A rendelőben alkalmazott kvantitatív CRP (C-reaktív protein) -meghatározás nem sokat segít a betegség diagnosztizálásában, alacsony CRP-érték nem zárja ki az invazív meningococcusfertőzést.

## Első ellátás a területen

Amennyiben a klinikai tünetek alapján a szepszis, vagy a meningitis gyanúja felmerül, és a beteg bőrén nyomásra nem elhalványodó petechiákat, purpurákat észlelünk, a helyszíni diagnózis meningococcaemia<sup>9</sup>. A betegséget elsőként felismerő orvos legfontosabb feladata a beteg mielőbbi, kompetens ellátó intézetbe történő szállításának haladéktalan megszervezése. Konzultáljunk a mentőszolgálat irányításával és az elérhető legmagasabb szintű mentőegység segítségét kérjük, gyermeknél lehetőség szerint gyermekmentő egységet – feltétlenül adjunk a diszpécsernek tájékoztatást arról, hogy felmerült a szepszis és a meningitis lehetősége. Minden egyéb helyszíni beavatkozás prioritása másodlagos, és nem késleltetheti a beteg szakintézetbe szállítását<sup>10</sup>.

– Haladéktalanul kezdjük meg a helyszíni ellátást, a sürgősségi protokoll ábécéje (légút, légzés, keringés) szerint haladva. A beteg fertőz, használjunk maszkot, kesztyűt.

– A fenyegető hypoxiát (oxigénszaturáció <94%, CRT: >3 s) magas áramlású (10–15 l/perc) oxigén adásával igyekezzünk korrigálni. Ezt leghatékonyabban rezervoárral ellátott maszk alkalmazá-

sával tehetjük, amellyel a hagyományos orrszondához képest jóval magasabb lehet a belégzett oxigén koncentrációja. Amennyiben maszkos-ballonos lélegeztetésre is szükség van, ezt szintén magas áramlású oxigénnel célszerű végezni.

– Ezt követően biztosítsunk perifériás vénát.

– Előzetesen egy EDTA-s vérvételi csőbe vegyünk le vért a későbbi PCR-vizsgálathoz. Adjunk be 100 mg/kg (maximum 2 g) ceftriaxont 2-3 perc alatt intravénásan. Fontos, hogy ilyenkor a gyógyszert ne a mellékelt, lidocaintartalmú oldószerben oldjuk, amely csak intramuscularis injekcióra alkalmas.

– A biztosított/kanülált vénán keresztül kezdjük meg a folyadékpótlást. Az első 10 percben 10–20 ml/kg bolus 0,9%-os NaCl-oldat beadásával induljunk. Elsősorban emelkedett intracranialis nyomásra utaló tünetek esetén az agyödéma veszélye miatt inkább a kisebb, 10 ml/kg bolus adagot választunk. Ha a sokk tünetei uralják a klinikai képet, az elsődleges feladat a hemodinamikai stabilizálás, ilyenkor 20 ml/kg bolus folyadékot adunk! A beteg állapotát folyamatosan ellenőrizve (vérnyomás, CRT, végtagok melegedése) a várt hatás elmaradása esetén a fenti bolus adását megismételjük.

– Ha nincs lehetőség intravénás beadásra, az antibiotikum intramuscularisan is adható még meleg, jó keringésű területre. Ilyenkor, tekintettel a beadandó injekció térfogatára, főként csecsemőknél 50–80 mg/kg adaggal is megelégedhetünk.

– Nagyon fontos, hogy folyamatosan figyeljük és értékeljük a beteg vitális paramétereit.

Kellő gyakorlat hiányában, ha ehhez a tárgyi és személyi feltételek nem teljes mértékben adottak, nem célszerű trachealis intubációval kísérletezni. A perifériás véna hasznos és racionális alternatívája lehet az intraossealis kanülálás, ami mind vérvételre, mind sokktalanításra alkalmas és az alapellátásban is elérhető, könnyen elsajátítható technika.

Gondoskodjunk a sokkos beteg hővédelméről (takaró), és lehetőség szerint konzultáljunk a felvevő intézet orvosával. Rendkívül fontos a beteg gyermek és az általában rendkívül aggódó, vagy éppen pánikban lévő hozzátartozók korrekt, empátiás tájékoztatása, valamint a mentőszolgálattal és az egyéb egészségügyi személyzettel történő világos, hatékony kommunikáció.

## Mit ne tegyünk?

– Higgadtan, türelmesen dolgozzunk, ne tegyünk semmi olyant, amivel esetleg árthatunk betegünknek.

– NE hagyjuk magára és NE engedjük haza a beteget.



### 3. táblázat. A Magyarországon forgalomban lévő meningococcus elleni vakcinák (2017. január)

Készítmény neve	Gyártó	Alkalmazható	Szerocsoport
Bexsero	GSK	2 hónapos kortól	B
Menjugate	GSK	2 hónapos kortól	C
Menveo	GSK	2 éves kortól	A, C, Y, W135
NeisVac-C	Pfizer	2 hónapos kortól	C
Nimenrix	Pfizer	6 hetes kortól	A, C, Y, W135

– NE kapkodjunk, de NE is ülünk karba tett kézzel.

– NE adjunk szájon át gyógyszert.

– NE próbálkozzunk olyan beavatkozással, amelyben nem vagyunk jártasak.

– NE adjunk intravénás szteroidot, noradrenalin, mannisolt stb. a rohamkocsi megérkezéséig.

– NE kísérletezzünk helyszínen lumbálpunkcióval.

– NE vitatkozzunk, ne veszekedjünk, ne hibáztassunk senkit.

– NE bocsátkozzunk elhamarkodott jóslatokba a gyógyulás prognózisát illetően.

Semmiképpen ne járuljunk hozzá, hogy a szülők a gyermeket hazavigyék (pizsama, fogkefe, játékmackó később ráér), vagy hogy saját gépkocsival induljanak el a kórházba. Ügyeljünk a részletes dokumentációra, pontosan rögzítsük, mikor, mit adtunk a betegnek. Az esetről telefonon értesítsük a helyi járványügyi hatóságot.

A kórkép hazai gyakoriságát figyelembe véve az alapellátó gyermekorvos praxisában első ellátóként közelítő becslés szerint átlagosan 25 évente találkozunk egy, a rendelőbe „besétáló”, meningococcusfertőzésben szenvedő beteggel. Készüljünk fel tehát erre a „nagy találkozásra”, amely gyakran váratlanul és jellegtelen tünetek képében ér bennünket. Ha időben felismerjük a kórképet és késlekedés nélkül, a szakma szabályainak megfelelően járunk el, életet menthetünk.

## Megelőzés

A betegség megelőzésének legeredményesebb módszere a védőoltás. Jelenleg mindkét, hazánkban előforduló szerocsoport ellen hatékony vakcinával rendelkezünk, és forgalomban van az Európa több országában előforduló és már hazánkban is megjelent Y és W135 szerocsoportok ellen is védettséget biztosító négykomponensű (A, C, Y, W135) kombinált oltóanyag is (3. táblázat).

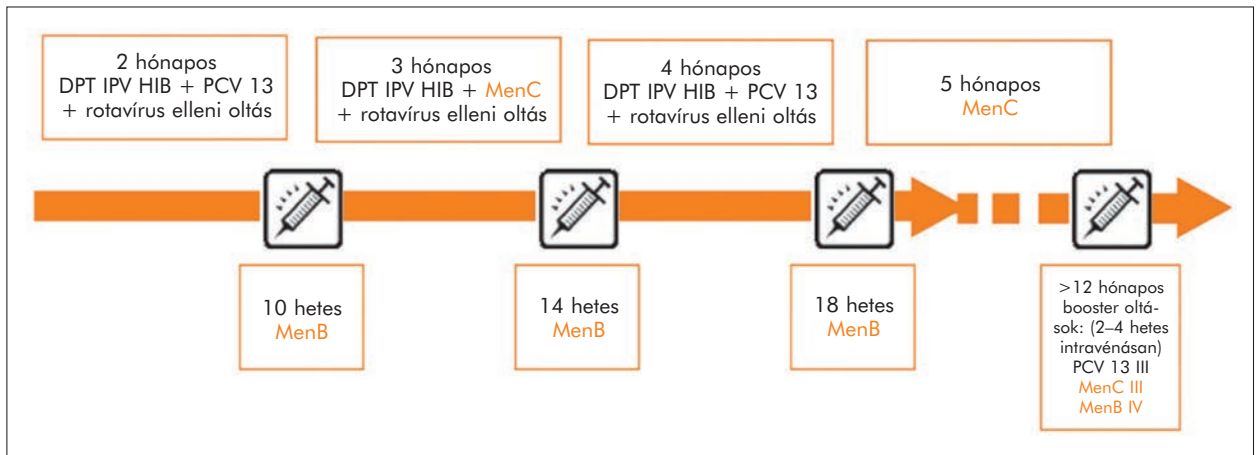
A hazai epidemiológiai helyzetben nyájimmunitás hiányában a szórványosan előforduló fertőzés ellen egyéni védelem kialakítása szükséges.

A meningococcus elleni immunizálást 2-3 hónapos korban javasolt megkezdeni. A C szerocsoport elleni alapimmunizálást a 2+1, a B szerocsoport ellenit pedig a 3+1 oltási séma szerint kell végezni. Ennek megfelelően a csecsemőket a MenB vakcina alkalmazásakor minimum egy, a MenC oltás esetén pedig két hónap időközzel kell oltani, így 5-6 hónapos életkorra az első két (MenC), illetve három (MenB) oltás elvégezhető. Ezt követően egy- és két éves kor között mindkét vakcinából egy-egy emlékeztető oltást kell adni. Amennyiben az oltási sort csak később tudjuk megkezdeni, az oltások időzítésével kapcsolatban az alkalmazott oltóanyag alkalmazási előírása az irányadó.

A két különböző szerocsoport elleni oltás egy időben, vagy bármely kötelező védőoltással együtt is beadható. A tapasztalatok szerint azonban a jelenleg forgalomban lévő MenB oltóanyag (Bexsero, GSK) ritkábban okoz lázas reakciót akkor, ha azt nem más típusú védőoltással együtt alkalmazzuk. Az alábbi sémát követve a meningococcus elleni oltások optimálisan beilleszthetők a kötelező oltási sorba (2. ábra).

Mint ahogy a C szerocsoport elleni vakcina által kiváltott protektív ellenanyag szintje ötéves kor alatt csupán 3-4 évig, idősebb gyermekekben mintegy öt évig áll fenn, a biztosítható védettség korántsem életre szóló. Ezért a csecsemőkorban megkezdett meningococcus C elleni védőoltás ismétlése 5-6 éves életkorban (praktikusan a hatéves kötelező DPT-IPV oltással egy időben), majd ezt követően ötévente ajánlott. A B csoportú kórokozó elleni oltóanyaggal kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre részletes adatok az alapimmunizálást követő további booster oltás(ok) szükségességéről<sup>11, 12</sup>.

A fertőzés életkori prevalenciája szempontjából ugyancsak rizikócsoporthoz tartoznak tekintendő serdülők és fiatal felnőttek immunizálására különös figyelmet kell fordítani. A meningococcus elleni védettség folyamatos fenntartása legalább 25 éves korig szükséges. Ebben az életkorban a B szerotípus elleni védőoltás mellett a négykomponensű kombinált vakcina felajánlása javasolt (korábban nem oltottak esetén két oltás adandó, minimum egy hónapos időközzel).



2. ábra. A meningococcus elleni oltások beillesztése a hazai oltási sorba<sup>15</sup>

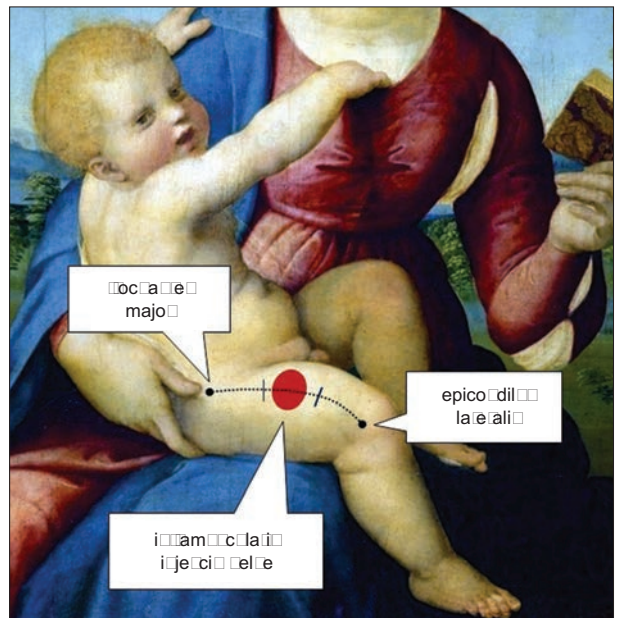
Ne felejtsük el a beteget, illetve hozzátartozóját tájékoztatni arról, hogy 100%-os védelmet soha, egyetlen oltással sem lehet garantálni. Magyarországon azonban még nem kezeltek egyetlen előzetesen oltott, és mégis meningococcusfertőzésben szenvedő beteget sem.

## A helyes oltási technika

Az intramuscularis oltások helye (3. ábra) az első két életévben a comb közepű harmadának anterolateralis régiója, a femur hossz tengelyében, a trochanter majort és az epycondilus lateralist összekötő képzeletbeli vonal felső-közepű harmadának határán a m. quadriceps femoris vastus lateralisának izomzata. Kétéves kor felett intramuscularis oltás megfelelő izomtömeg esetén a deltaizomba adandó.

Gyermekekben kerülendő a glutealis területre adott intramuscularis injekció, elsősorban a viszonylag nagy mennyiségű bőr alatti zsírszövet miatt. A zsírszövetben az adjuvánsok idegentestreakciót váltanak ki, ami fájdalmas lokális indurációhoz, necrosishoz vezet. Az oltóanyag immunogenitása ilyenkor a szabályos intramuscularis adagoláshoz képest szignifikánsan csökken. Ezen túl az ülőideg (nervus ischiadicus) az izmok között a m. gluteus maximusszal fedve itt viszonylag felületesen, „védtelenül” fut, hosszabb túvel könnyen megsérthető, ezzel nemcsak heves fájdalmat, de akár irreverzibilis idegsérülést, a végtag funkciójának csökkenését okozva<sup>12</sup>.

Ügyeljünk, hogy a vastus lateralisba adott intramuscularis oltásnál a tű a bőrfelületre merőlegesen hatoljon az izomzatba. A megfelelően stabi-



3. ábra. Az intramuscularis oltások helye csecsemő- és kisdedekkorban<sup>16</sup>. (Az ábrán Raffaello: Colonna Madonna című festményének részlete látható)

lan rögzített végtagba kíméletes, de határozott mozdulattal, egyenletesen, visszaszívás nélkül fecskendezzük be az oltóanyagot, ügyelve, hogy a beadást követően a végtag szorítását felengedve, ne rántsuk ki hirtelen a tűt az izomból, így elkerülve az oltóanyag visszapréselődését a subcutisba.

Három vagy akár négy védőoltás (például két kötelező és egy vagy két választható) egy időben történő beadásakor csecsemőkorban a combizomba, egy oldalra, egymástól körülbelül 2-2,5 cm

távolságra két intramuscularis oltás is beadható (például DPT-IPV-HIB + MenC).

## Posztexpozíciós kemoprofilaxis

A térítésmentes posztexpozíciós kemoprofilaxis megszervezése és lebonyolítása a helyi járványügyi hatóság feladata, így a kontakt személyek körének pontos meghatározása is. Ide tartoznak a meningococcusfertőzésben szenvedő beteggel közös háztartásban élő családtagok, a közösségi kontakt személyek (gyermekintézmények, kollégiumok, laktanyák, közös szórakozóhelyek), valamint a beteg nyálával történő direkt expozíciónak kitett személyek (csókolózás, intubálás, szájból szájba történő lélegeztetés, hosszabb repülőút esetén a beteg mellett ülő utasok).

A kemoprofilaxist az expozíciót követően lehetőleg 24 órán belül, de legkésőbb 10 napon belül meg kell kezdeni. Hazánkban leggyakrabban a rifampicin (Rifamed) tableta kerül alkalmazásra egyéves kor alatt 5 mg/kg, 1–12 éves korban 10 mg/kg, 12 éves kor felett 600 mg adagban 12 óránként, két napig. Megjegyzendő, hogy a rifampicin a vizeletet erős narancsszínűre festi, ami ártalmatlan jelenség.

Amennyiben az ÁNTSZ által profilaxisban nem részesített, de önmagát kontaktnak vélő személy is

posztexpozíciós profilaxist kér, ezt nem tagadhatjuk meg tőle. Ilyen esetben, mivel a rifampicin nincs gyógyszerári forgalomban, tehát vényre nem írható, gyermekeknek és felnőtteknek egyaránt egyetlen adag ciprofloxacinn (Ciprobay, Ciprinol, Cifran stb.) a választandó szer. Adagja négyéves kor alatt 125 mg, 5–12 éves korban 250 mg, 18 év felett 500 mg adagban per os, egy alkalommal. Parenteralis alkalmazás esetén ceftriaxon is alkalmazható, 12 év alatt 1× 125 mg, 12 év felett 1× 250 mg dózisban, intramuscularisan<sup>13</sup>.

## Összefoglalás

A bakteriális meningitis vezető halálok a gyermekek és a fiatal felnőttek körében, mortalitása meghaladja a 13%-ot. Az alapellátásban dolgozó kollégáknak fontos szerepe van a betegség korai felismerésében, megfelelő sürgősségi ellátásban, mely javíthatja a túlélést, csökkentheti a szövődmények kialakulását. A betegség megelőzésében is nagy szerepe van a gyermekorvosoknak és a családorvosoknak, hiszen a megelőzés legeredményesebb módszere a védőoltás. A csecsemőkorban adott védőoltások fiatal felnőttkorban már nem biztosítanak védelmet, ezért az egyéni védelem biztosításához ötévente emlékeztető oltás szükséges és erre is fel kell hívni a betegeink figyelmét.

## IRODALOM

1. Országos Epidemiológiai Központ. EPINFO 2016; 23. évfolyam 49. szám.
2. Ujhelyi E. Infektológiai kórképek a gyermekintenzív osztályon. 79. fejezetoldal. In: Ujhelyi E. (szerk.) A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2014. p. 616-22.
3. Kovács Á. A meningococcus prevenció aktuális kérdései. Gyermekorvos Továbbképzés 2014;13:81-2.
4. Van den Bruel, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. Lancet 2010;375:834-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62000-6)
5. Thompson M, Ninis N, Perera R. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006;367:397-403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67932-4)
6. Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OM. Changing the diagnostic framework of meningococcal disease. Lancet 2006;367:371-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67932-4)
7. Prehospital management for bacterial meningitis and meningococcal disease. NICE Pathways, February 2016. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/bacterial-meningitis-and-meningococcal-septicaemia/pre-hospital-assessment-and-management-of-bacterial-meningitis-and-meningococcal-septicaemia>.
8. Kovács Á. A meningococcus betegség felismerése és első, területi ellátása: tapasztalatok egy szerencsés eset kapcsán. Gyermekorvos Továbbképzés 2016;15:188-90.
9. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M. Emergency management of meningococcal disease. Arch Dis Child 1999;80:290-6. <https://doi.org/10.1136/adc.80.3.290>
10. Borrow R, Andrews N, Findlow H., Waight P, Southern J, Crowley-Luke A. Kinetics of Antibody Persistence following Administration of a Combination Meningococcal Serogroup C and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United Kingdom Primed with a Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine. Clin Vaccine Immunol 2010;17:154-9. <https://doi.org/10.1128/CVI.00384-09>
11. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:142-64.

12. *Onozó B.* Gyakorlati vakcinológia. In: *Kálmán M, Kovács Á* (szerk.): Az elsődleges gyermekorvoslás gyakorlata I. kötet. Budapest: Pharmamedia Könyvkiadó; 2015. p. 265-8.
13. Meningococcus megbetegedéssel és védőoltással kapcsolatos tájékoztató. Országos Epidemiológiai Központ 2016. <http://www.oek.hu/oek.web>. Letöltve 2017.01.13.
14. <https://www.meningitisnow.org/meningitis-explained/signs-and-symptoms/glass-test/>. Letöltve 2017.01.13.
15. *Kulcsár A.* Még mindig ugyanúgy... A meningococcus fertőzés megelőzése. *Gyermekgyógyászat* 2015;66:260-2.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations and Guidelines: Vaccine administration: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/default.htm>. Letöltve 2017.01.13.
17. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. NICE guidelines, February 2015 [CG102]. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG102>. Letöltve 2017.01.13.
18. *Samuels M, Wieteska S* (editors). Advanced Paediatric Life Support - the Practical Approach. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2005.

# EEG-ALAPÚ AGYI HÁLÓZATOK 14 NEUROLÓGIAI BETEGSÉGBEN

DÖMÖTÖR Johanna<sup>1</sup>, CLEMENS Béla<sup>1</sup>, CSÉPÁNY Tünde<sup>2</sup>, EMRI Miklós<sup>3</sup>, FOGARASI András<sup>4</sup>, HOLLÓDY Katalin<sup>5</sup>, PUSKÁS Szilvia<sup>2</sup>, FEKETE Klára<sup>2</sup>, KOVÁCS Attila<sup>6</sup>, FEKETE István<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kenézy Gyula Kórház, Neurológiai Osztály, Debrecen

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Debrecen

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Intézet, Debrecen

<sup>4</sup>Bethesda Gyermekkorház, Neurológiai Osztály, Budapest

<sup>5</sup>Pécsi Egyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>6</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Pszichiátriai Tanszék, Debrecen



Hungarian  <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0159>  [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## EEG-BASED CEREBRAL NETWORKS IN 14 NEUROLOGICAL DISORDERS

Dömötör J, MD; Clemens B, MD, PhD;

Csepány T, MD, PhD; Emri M, PhD;

Fogarasi András MD, PhD; Hollódy K MD, PhD;

Puskás Sz, MD, PhD; Fekete K, MD, PhD; Kovács A, MD;

Fekete I, MD, PhD

**Ideggyogy Sz 2017;70(5-6):159-178.**

**Background** – Brain networks have not been systematically investigated yet in most neurological disorders.

**Purpose** – To investigate EEG functional connectivity (EEGfC) networks in 14 neurological disorders.

**Patients** – Potentially eligible patients were collected from clinical and EEG databases. All the available clinical data and EEG records were critically revised. All the patients who suffered of a single neurological disorder (out of the 14) and had a good quality EEG recording entered the study.

Confounding factors as comorbidity and CNS-active drug effects were eliminated as far as possible.

**EEG analysis** – Three minutes of resting-state, waking EEG activity were selected for analysis. Current source density (CSD) values were computed for 2394 cortical voxels by Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA). Thereafter, Pearson correlation coefficients were computed between all pairs of 23 cortical regions of interest (ROI) in each hemisphere (LORETA Source Correlation, LSC software). Computation was carried out for conventional EEG broad bands and very narrow bands (1 Hz bandwidth) between 1 and 25 Hz as well. Correlation coefficients of each group were statistically compared to our normative EEG (LSC) database by two-tailed t-tests. Bonferroni-corrected  $p < 0.05$  values were accepted as statistically significant, and were graphically displayed as topographical networks.

**Bevezetés** – Az agyi betegségek nagy részében eddig nem kutatták módszeresen az agyi hálózati működést.

**Célkitűzés** – EEG funkcionális konnektivitás (EEGfC) -vizsgálata 14 neurológiai betegségben.

**Betegek** – Klinikai és EEG-adatbázisokból a 14 betegcsoport valamelyikébe sorolható betegeket és úgynevezett rutin-EEG-felvételeiket gyűjtöttünk. A klinikai adatok és az EEG-k revíziója után azon betegek EEG-felvételeit elemeztük, akikben a vizsgálni kívánt betegség mellett jelentős komorbiditás, gyógyszerhatás nem volt.

**EEG-elemzés** – A nyugalmi-ébredléti állapotot tükröző EEG-tevékenységből betegenként összesen 3 perces elemeztünk. Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) program segítségével áramforrás-sűrűséget (current source density, CSD) számítottunk 2394 voxelben. Az egy voxelben előálló CSD-értékek idősorai között Pearson-korrelációt számítottunk. Adatösszevonás után félteként 23 agykérgi régió egymás közti korrelációját vizsgáltuk a jobb és bal féltekén belül, a LORETA Source Correlation (LSC) szoftver segítségével. A számításokat 1–25 Hz között, a hagyományos EEG-frekvenciasávokban és 1 Hz szélességű sávokban végeztük. Az egyes kapcsolatok erősségét saját normatív adatbázisunk (kontrollcsoport) ugyanígy előállított LSC-adatával hasonlítottuk össze (t-teszt). A Bonferroni szerint korrigált  $p < 0,05$  értékeket statisztikailag szignifikánsnak vettük, és hálózatok formájában ábrázoltuk.

Levelező szerző (correspondent): Dr. CLEMENS Béla, Kenézy Gyula Kórház, Neurológiai Osztály; 4031 Debrecen, Bartók Béla út 3. Telefon: (06-52) 511-794, e-mail: clemensphd@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-2587-149X>

Érkezett: 2016. november 15. Elfogadva: 2017. január 27.

**Eredmények és következtetés** – Csoportspecifikus mintákat, továbbá a vizsgált csoportokra nézve közös hálózati mintákat találtunk. Az  $\alpha$ -sávban alulkapcsoltság, a  $\delta$ - $\theta$  sávban és a felső  $\beta$ -sávban túlkapcsoltság volt a leggyakoribb lelet. Az  $\alpha$ -sávban észlelt alulkapcsoltság részben primer laesiós eredetűnek tűnt, részben a „rich club connections” nem specifikus sérülékenységről árulkodott. A lassú sávokban észlelt túlkapcsoltság feltehetően az agyi homeosztázis adaptív-kompenzáló működésének jele.

**Kulcsszavak:** EEG, hálózat, idegrendszeri betegségek

Az idegtudományokban és a neurológiában egyre inkább tért hódít a hálózati szemlélet, amely szerint az idegrendszeri működések nem agyi központokban, hanem agyi hálózatokban jönnek létre. Ennek megfelelően a kóros működést sem agyi központok izolált károsodására, inkább a hálózat egészének károsodására vezetnek vissza. Neurológus számára az agyrészeket összekötő hálózat létezése és élettani szerepe mindig magától értetődő volt<sup>1</sup>. Azonban tudományos igényű vizsgálatára csak akkor nyílt lehetőség, amikor megalkották a hálózatok elméletét és kidolgozták az elemzéshez szükséges matematikai apparátust. Az előbbi alapja az általános rendszerelmélet<sup>2</sup>, amelynek biológiai rendszerekre történő alkalmazását rendszerbiológiának nevezik<sup>3</sup>.

Az agyi hálózatok rendszere térben több nagyságrendet ível át<sup>4</sup>. Ezek közül a klinikusokat elsősorban a nagyléptékű, néhány cm-től a teljes agyra kiterjedő hálózatok érdeklik, mert úgy gondolják, ebben a nagyságrendben írhatók le a tünetképző hálózati eltérések<sup>5</sup>. A hálózatok anatómiai, elektromos, hemodinamikai és egyéb módszerekkel vizsgálhatók. A módszertől függően strukturális és funkcionális konnektivitást különböztetünk meg, de egyéb kategóriák is léteznek<sup>6</sup>. A terület szakirodalmában ma már áttekinthetetlenül nagy, ezért közleményünkben a nyugalmi-ébredési állapotban nyert EEG-adatokból számított funkcionális konnektivitásra (EEGfC) összpontosítunk. E vizsgálati helyzet nagyjából megfelel a képalkotók irodalmából ismert „resting state” (RS) állapotnak, amelynek vizsgálata többet árul el az agyi hálózat egészéről, mint a feladathelyzetben kapott eredmények<sup>7</sup>.

Az EEGfC számítása – igen röviden – az alábbiak szerint történik. Minden EEG-elvezetésben másodpercenként 128 (vagy több) alkalommal feszültséget (helyesebben: közös referencia elleni feszültségkülönbséget) mérünk. Az egy elvezetésből származó értékek egymásutánja = egy idősor. Például, 3 perc EEG-minta és 128 / mp mintavétel esetén az idősor 180×128 elsődleges (mért) érték-

**Results and conclusion** – Group-specific networks were demonstrated. However, non-specific networks, characteristic for most groups, were detected as well. Common findings were: decreased connectivity in the alpha band and increased connectivity in the delta, theta bands and upper-beta band. Decreased alpha-band connectivity presumably reflected primary lesional effects and on the other hand, non-specific vulnerability of “rich club connections”. Increased connectivity in the slow bands presumably indicated adaptive-compensatory activity of brain homeostasis.

**Keywords:** EEG, network, neurological disorders

#### RÖVIDÍTÉSEK

ABS: idiopathiás absence epilepszia  
ACC: accidentalis (alkalmi) epilepsiás rohamok  
AD: Alzheimer-dementia  
BCTE: benignus centrotemporalis epilepszia  
BFI: bal féltekei (szubakut) ischaemiás károsodás  
BFPE: bal féltekei gócú parciális epilepszia  
BFTU: bal féltekei tumor  
BB: broad band (EEG széles frekvenciasáv)  
CSD: current source density (áramforrás-sűrűség)  
CV: krónikus cerebrovascularis encephalopathia  
DW: Down-szindróma  
EEGfC: EEG funkcionális konnektivitás  
ENC: encephalitis (akut, serosus)  
JME: juvenilis myoclonosus epilepszia  
LORETA: Low Resolution Electromagnetic Tomography  
LSC: LORETA Source Correlation  
MIG: migrén (aura nélküli)  
NC: normál (egészséges) kontrollcsoport  
REC: krónikus renalis encephalopathia  
ROI: region of interest  
SM: sclerosis multiplex  
VNB: very narrow band (EEG keskeny frekvenciasáv)

ből áll. Több elvezetés esetén több idősor keletkezik, és közöttük összefüggés (koherencia, korreláció vagy egyéb típusú kapcsolati mutató) generálható. A számítások tetszőleges frekvenciasávokban elvégezhetők. Háromdimenziós EEG-forráslokalizációs adatokból is számítható konnektivitás. Mindkét esetben frekvenciánként egy-egy korrelációs mátrix áll elő, amelynek adatai grafikusan megjeleníthetők. Az így kirajzolt hálózati minták önmagukban is informatívak, de a gráfelmélet segítségével még további elemzésnek vethetők alá. A gráfmutatók a hálózati szerkezet és dinamika absztraktabb értelmezését teszik lehetővé<sup>8</sup>.

Az EEG-vizsgálatok technikája ma már nem jelent nagy kihívást. A nagy adattömeg elemzéséhez szükséges matematika is rendelkezésre áll, bár

további fejlesztése szükséges. A fő nehézséget azonban az EEGfC-eredmények idegélettani és klinikai értelmezése okozza. Kétségtelen, hogy a koherencia, korrelációs együtttható és hasonló mutatók két agykérgi terület egyidejű állapotváltozását, funkcionális kapcsoltságát fejezik ki. Nem utalnak azonban arra, pontosan milyen anatómiai kapcsolatok és élet-tani mechanizmusok állnak annak hátterében<sup>9</sup>. Nem utalnak a neuroncsoportok közti hatás irányára sem: melyik agyi terület vezérli a másikat, esetleg közös vezérlést kapnak harmadik helyről. Nemrégiben igazolták, hogy az EEGfC-t alapvetően a strukturális konnektivitás, az agyi fehérállomány anatómiája határozza meg<sup>10, 11</sup>. Azonban a vizsgáló módszerek elégtelensége miatt a strukturális és funkcionális konnektivitás viszonya ma sem pontosan ismert. Az sem világos, a fehérállományt károsító ártalmak milyen mechanizmusok útján és milyen mértékben befolyásolják az EEGfC-t<sup>12, 13</sup>.

Az EEGfC-adatok értelmezését egyéb nehézségek is akadályozzák. Kevés betegcsoportot vizsgáltak meg alaposan, és bár némelyiket (agydaganatok, Alzheimer-kór) többen is, de más-más módszerekkel, ami nehezíti, vagy nem is engedi meg az eredmények összehasonlítását. Számos kvantitatív EEG-változóból képezhető idősor, amelyek kapcsolata számos módszerrel elemezhető, „legjobb módszer” pedig úgy tűnik, nincsen. Továbbá, legtöbbször a szokásos négy EEG-frekvenciasávban ( $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ) vizsgálódnak, holott a konkrét agyi oszcillációk ezeknél szűkebb sávokban zajlanak<sup>14</sup>. További nehézség, hogy sok szerző nem számol a komorbiditás, társuló epilepszia és az idegrendszerre ható gyógyszerek EEGfC-t befolyásoló hatásával.

Jelen munkánkban több, klinikailag jól jellemezhető és lehetőség szerint homogén betegcsoportot vizsgáltunk. Amennyire lehetett, kiküszöböltük a zavaró hatásokat, amelyekre fentebb utaltunk. Fő célunk az egyes betegcsoportokra jellemző nyugalmi-ébredési EEGfC-hálózat-leírása volt annak reményében, hogy a betegségre jellemző mintát találunk<sup>15</sup>. További célunk volt annak vizsgálata, miként értelmezhető az EEGfC-hálózati minták az egyéb, rendelkezésre álló adatok: a betegek vizsgálata során nyert és/vagy az irodalomból ismert klinikai, radiológiai, neuropatológiai, neurobiológiai ismeretek tükrében.

## Betegek és módszer

### ADATGYÚJTÁS, BEVÁLOGATÁS

Az adatgyűjtés retrospektív volt, ezért a betegek vizsgálatát, kezelését nem befolyásolta. A rendelkezésre

álló klinikai és EEG-adatbázisok 2006. január és 2014. június közti állományából kiválogattuk azon betegeket, akik a vizsgálni kívánt csoportok valamelyikébe tartoztak. Ezek, betűrendben, az alábbiak. Idiopathiás absence epilepszia (ABS), accidentalis epilepsziás rohamok (ACC), Alzheimer-dementia (AD), benignus centrotemporalis epilepszia (BCTE), bal féltekei szubakut ischaemiás károsodás (BFI), bal féltekei gócu parciális epilepszia (BFPE), bal féltekei tumor (BFTU), krónikus cerebrovascularis encephalopathia (CV), Down-szindróma (DW), akut serosus encephalitis (ENC), juvenilis myoclonosus epilepszia (JME), aura nélküli migrén (MIG), krónikus renalis encephalopathia (REC), relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (SM). Néhány csoportban speciális diagnosztikai kritériumokat tartottunk szem előtt: sclerosis multiplex<sup>16</sup>, migrén<sup>17</sup>, epilepsziászindrómák<sup>18</sup>, Alzheimer-dementia<sup>19</sup>. A többi csoport esetében ismert neurológiai kézikönyv volt irányadó<sup>20</sup>. A normatív kontrollcsoport (NC) egészséges személyekből állt, akik egészségügyi dolgozókból és azok rokonságából kerültek ki, önkéntes jelentkezés alapján.

### ADATREVÍZIÓ, KIZÁRÓ ÁLLAPOTOK

Első lépésben áttekintettük a potenciálisan alkalmas betegek összes klinikai adatát és eredeti, teljes EEG-felvételét. A revízió során kizártuk a vizsgálatból azon betegeket, akik esetében kizárási kritérium állt fenn, úgymint:

- hiányos dokumentáció;
- a dokumentáció alapján kirajzolódó kép nem felelt meg az adatbázisban kódolt diagnózisnak;
- a betegség igen előrehaladott stádiumban volt, amikor már nem specifikus hatások is érvényesülhettek;
- jelentős komorbiditás (belső szervi, metabolikus vagy idegrendszeri betegség), amely a vizsgálni kívánt agyi állapotot és/vagy az EEG-t érdemben befolyásolhatta;
- klinikailag egyértelmű szellemi visszamaradás vagy dementia (kivéve: AD-, DW-csoportok);
- epilepsziás rohamok (kivéve az epilepsziacsoportok);
- neuroaktív gyógyszer rendszeres szedése (kivéve: progressziót lassító szer az SM-csoportban).

Csak azokat az EEG-felvételeket elemeztük, amelyekeken hátsó területi fiziológiás  $\alpha$ -ritmus vagy annak kis mértékben meglapsult, de reaktív változata állandó vagy intermittáló formában ábrázolódott. Ennek hiánya (beleértve a low voltage tevékenységet), kizárási kritérium volt. Kizártuk a vizsgálatból azon betegeket is, akiknek konvulzív rohama volt a

felvételt megelőző három napban, és azokat is, akik EEG-felvétele rossz minőségű, kvantitatív EEG-elemzésre alkalmatlan volt.

#### A VIZSGÁLT BETEGCSOPORTOK

A betegcsoportok életkori összetétele az **1. ábrán** látható. A csoportok rövid jellemzése:

**ABS** (n=30; 10 férfi, 20 nő). 21 esetben a betegség kezdetén készült az EEG, kilenc esetben később, több éves fennállás után, amikor gyógyszer nem szedtek. EEG-felvételük a szindrómára jellegzetes eltéréseket mutatta.

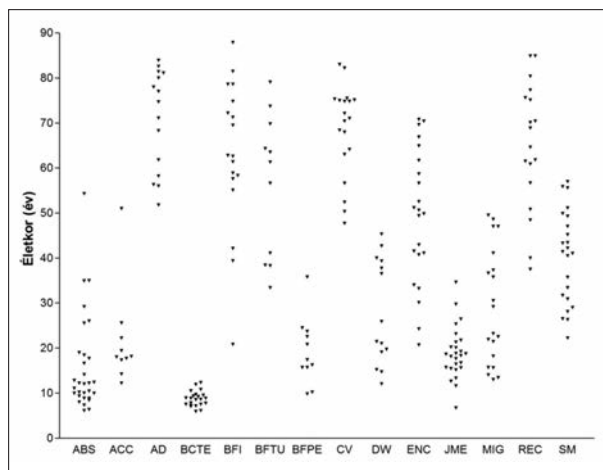
**ACC** (n=10; két férfi, nyolc nő). E betegeknek kizárólag alváshiány által provokált generalizált tónusos-clonusos rohamai jelentkeztek. Gyógyszert nem kaptak. Legkevesebb kétéves követési idő alatt spontán roham nem jelentkezett. Az EEG-háttértevékenység minden esetben a normális határokon belül volt.

**AD** (n=15; nyolc férfi, hét nő). A szükséges vizsgálatokkal a nem AD-nak bizonyuló betegeket MMSE, MRI, PET, laboratóriumi vizsgálatok segítségével kizártuk. A betegek átlagos életkora 74,6 év volt (84–55 év között). Az MMSE átlagos értéke 18 (0–28 között) pont volt. Az órateszt átlagosan 4 (0 és 9 között) pont volt. A betegek az EEG-vizsgálatok előtt nyugtatókat és egyéb, a központi idegrendszerre ható gyógyszereket, amely az agyi elektromos tevékenységet módosította volna, nem szedtek. EEG-felvételük a háttértevékenység mérsékelt meglapulását mutatta, további, szabálytalan lassú csoportokkal, túlnyomóan a temporalis, parietalis elvezetésekben. A kvantitatív EEG-elemzés a háttértevékenység leginkább megőrzött szakaszaiból történt.

**BCTE** (n=22; kilenc fiú, 13 leány). Az EEG minden esetben a betegség kezdetén készült, az eltérések a szindrómára jellemzők voltak. Epileptiform potenciálok az éber szakaszon viszonylag ritkán jelentkeztek, a háttértevékenység elemzését nem akadályozták. A koponya-MRI valamennyi megvizsgált esetben (n=18) normális volt.

**BFI** (n=18; hét férfi, 11 nő). Jellemző tünetek: enyhe fokú vagy közepesen súlyos jobb oldali hemiparesis és motoros afázia (13/18) vagy izolált afázia (5/18). Az időablak túllépése miatt thrombolysisre nem került sor. Natív és kontrasztos koponya-CT-vizsgálattal a tüneteknek megfelelő lokalizációjú hipodenzitás látszott. EEG-felvételek a betegség 2–3. napján, már stabil élettani funkciók, de még fennálló tünetek mellett került sor. Az EEG-felvételeken a károsodott területnek megfelelően enyhe vagy közepes fokú lassulás jelentkezett.

**BFPE** (n=11; nyolc férfi, három nő). Az etioló-



**1. ábra.** A 14 betegcsoport életkori összetétele. Minden kis háromszög egy-egy betegét jelent

gia nyolc esetben kriptogén volt, három esetben kis kiterjedésű bal féltekei, statikus jellegű károsodás igazolódott. Az epileptogén zóna lateralizációja a rendelkezésre álló adatok (rohamtünetek, ictalis EEG, koponya-MRI) alapján történt. A vizsgálatot megelőző három napban konvulzív rohamaik nem voltak. EEG-felvételükön a háttértevékenység elemzését akadályozó eltérések nem voltak.

**BFTU** (n=11; öt férfi, hat nő). E betegek tünetei fokozatosan alakultak ki. Koponya-MRI-n minden betegben egyetlen, bal féltekei tumor ábrázolódott, amelyet radiológus legtöbbször gliómának vélt. Középvonalbeli vagy egyéb irányú tömegeltolódás egy esetben sem volt. EEG-felvételükön a tumor lokalizációjának megfelelő, változó mértékű és kiterjedésű kóros lassú aktivitás ábrázolódott. Több betegben kisebb mértékű lassú aktivitás az ellenoldalon is megjelent. Epileptiform potenciálok nem ábrázolódtak.

**CV** (n=19; 11 férfi, nyolc nő). Hypertóniás betegek, akiknek régen fennálló panaszai és enyhe vagy közepes fokú, időben fluktuáló tünetei mögött radiológiailag igazolt encephalopathia (lacunaris infarktuszok, leukoaraiosis, mérsékelt corticalis atrophia) állt. A CT-képeken territoriális infarktus vagy egyéb, említést érdemlő agyi patológia nem mutatkozott. Klinikai megítélés és MMSE alapján dementia nem állt fenn. EEG-felvételükön normális háttértevékenység vagy enyhe fokú diffúz meglapulás és/vagy több góciú independens lassú csoport mutatkoztak.

**DW** (n=14; hét férfi, hét nő). A klinikai kép típusos volt, a diagnózist genetikai vizsgálattal erősítették meg. A betegek értelmi szintje (IQ) 38 és 48 között volt. Enyhe fokú motoros tüneteket mutattak (dysarthria 9/14; dysbasia 3/14). Valamennyien ott-hon, családban élnek.



ENC (n=22; nyolc férfi, 14 nő). Az „akut serosus meningoencephalitis” diagnózis a klinikai képre, liquorvizsgálatra (mikrobiológiai/virológiai vizsgálattal kiegészítve) és EEG-eredményekre épült. A betegek állapota nem volt súlyos, gócos neurológiai kórjelek nem voltak. Fluktuáló, részleges tájékozatlanság vagy aluszékonyság jelentkezett hét betegben. Az EEG enyhe vagy közepes fokú diffúz meglassulást mutatott, azonban elemzésre alkalmas éber szakaszok mindig voltak. CT és/vagy MRI gócos központi idegrendszeri gyulladást vagy egyéb, jelentős eltérést nem igazolt.

JME (n=26, hat férfi, 20 nő). A betegek többségében a betegség első két évében történt az EEG-vizsgálat. EEG-felvételük a szindrómára jellegzetes jegyeket mutatta. Gyakori generalizált tónusos-cloonusos rohamaik nem voltak.

MIG (n=20; négy férfi, 16 nő). Panaszok: 1–10 éve fennálló aura nélküli migrén, átlagosan havi egy-két epizóddal. Idegrendszeri kórjelek nem voltak, intervallum-kezelésben nem részesültek. Az EEG az epizódok közötti, panaszmentes állapotban készült. A lelet minden esetben a normális határon belül volt.

REC (n=18; 10 férfi, nyolc nő). A betegek átlagéletkora 67,4 év (35–85 között) volt. Különbé okú, krónikus veseelégtelenség miatt kezelt beteget vizsgáltunk, egy betegnek akut veseelégtelensége volt. Három beteg dialízisre szorult. Az urea átlagértéke 25,5 mmol/l (4,4–38,6 mmol/l között), a kreatininé 354,5  $\mu$ mol/l (805–1007  $\mu$ mol/l között), a GFR átlagértéke 19,5 ml/perc (5–41 ml/perc között) volt. A dializált betegekben a beavatkozások közti állapotban került sor EEG-vizsgálatra, tudatzavaruk nem volt. EEG-felvételükön az irodalomból ismert eltéréseket láttuk. A kvantitatív EEG-elemzés a háttértevékenység leginkább megőrzött szakaszaiból történt, amelyek tranzienseket, periodikus elemeket nem tartalmaztak.

SM (n=23; 10 férfi, 13 nő). A vizsgálat idején a betegség fennállásának időtartama egy és 18 év között volt, legtöbb esetben <7 év). Az EEG-vizsgálat remisszióban történt, az EDSS-érték 1,0 és 6,5 között volt, legtöbb esetben <4,0). EEG-felvételükön súlyos rendellenesség nem mutatkozott, körülírt lassú csoportok változó lokalizációban előfordultak.

A kizárási kritériumoknak megfelelően, a nem epilepsziás betegcsoportokban nem fordult elő epilepsziás roham vagy epilepsziás betegség, az epilepsziacsoportokban nem fordult elő egyéb idegrendszeri komorbiditás. Klinikailag és/vagy tesztekkel igazoltan csökkent értelmű beteg csak az AD- és DW-csoportokban fordult elő.

NC (77 egészséges személy, 40 nő, 33 férfi, élet-

koruk a vizsgálat idején négy és 71 év között volt). Kórelőzményükben neurológiai betegség nem szerepelt. Az EEG-felvétel idején panaszmentesek voltak, neuroaktív gyógyszer nem szedtek.

#### EEG-FELVÉTEL ÉS MINTAVÉTEL

Az EEG-vizsgálatok megfelelő technikai és szakmai háttérrel rendelkező akkreditált laboratóriumban, Micromed Brain Quick digitális EEG-készülékkel készültek. A 21 csatornás elvezetés fizikai közös referencia ellenében történt, de az elemzés úgynevezett kapcsoltfűl-referencia ellen újraszámolt értékekből készült. Mintavételi gyakoriság 128/mp, az analóg-digitális konverzió mértéke 12 bit volt. A felvételek hossza 30 perc volt, amelyből 20–25 perc volt a csukott szemes, ébrenléti állapotban elvezetett szakasz. Ebből válogattuk ki az elemzésre szánt, összesen 3 perc mintát, 90×2 mp-es epoch (szakasz) formájában. Standard epochválogatási kritériumainkat alkalmaztuk: 1. ébrenléti állapotnak megfelelő, hátsó területi  $\alpha$ -aktivitás; esetleg annak kis mértékben meglassult, de reaktív formája<sup>21</sup>; 2. tranziens hullámformák és műtermékek hiánya; 3. az éberségi szint ingadozására utaló jelenségek hiánya. E kritériumok az éberségi szint szűk tartományát határozzák meg<sup>22</sup>.

#### KVANTITATÍV EEG-ELEMZÉS

Az elemzésre kijelölt epochokból a NeuroGuide de Luxe 2.8 szoftver (www.appliedneuroscience.com) és a hozzá csatolt LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) forráslokalizáló program segítségével áramforrás-sűrűséget (current source density, CSD) számítottunk 2394 voxelben, amelyek mindegyike 7×7×7 mm agyállományra eső agykérgi terület aktivitását összegzi. A LORETA módszer átfogó ismertetése magyar nyelven elérhető<sup>23</sup>. A voxelenkénti CSD-értékeket félteként 23 régióba (ROI) vontuk össze, amelyek mindegyike körülbelül egy nagyobb vagy 2-3 kisebb agykérgi tekervénynek felelt meg. Az egyes ROI-kra számított CSD-értékek sorozata adta az idősorokat, amelyek között a jobb és a bal féltekén belül Pearson-korrelációt számítottunk a LORETA Source Correlation (LSC) módszer szerint<sup>24</sup>. A Pearson-korreláció robusztus módszer, amely lineáris és nemlineáris folyamatokból előálló idősorok kapcsolatának elemzésére alkalmas<sup>25</sup>. Interhemisphaerialis konnektivitás elemzésére nem volt lehetőség.

Az összes számítást az 1–25 Hz frekvenciatartományban végeztük. Korrelációs koefficienseket számítottunk a hagyományos széles sávokra (broad

band, BB):  $\delta=0,5-3,5$  Hz,  $\theta=4,0-7,5$  Hz,  $\alpha=8,0-12,5$  Hz,  $\beta=13,0-25,0$  Hz, és 1 Hz sáv szélességű sávokra (very narrow band, VNB) 1 és 25 Hz között.

#### STATISZTIKA ÉS ÁBRÁZOLÁS

A betegek abszolút korrelációs koefficienseit (LSC-értékeit) a LSC normatív adatbázis segítségével a beteg életkorához illesztett, Z-transzformált adatokká alakítottuk át. Az adatokat saját normatív adatbázisunk (NC-csoport) adataival hasonlítottuk össze, amelyeket szintén az említett módszerrel állítottunk elő. Az ABS- és BCTE-csoportot 30, hasonló korú egészséges személy adataival, a többi betegcsoportot 47 egészséges, fiatal- és felnőtt korú személy adataival vetettük össze. Az összehasonlítás t-teszt segítségével történt, a többszörös összehasonlítás miatt a Bonferroni-korrekció ilyen típusú feladatokra ajánlott formáját alkalmaztuk<sup>26</sup>. A t-értékek statisztikai küszöbölése két szinten történt, így tettünk különbséget „tendenciák” (nem korrigált,  $p<0,05$  értékek) és statisztikailag szignifi-

káns eredmények (korrigált  $p<0,05$  értékek) között.

A LSC-csoport-statisztika és az „üvegagy” ábrázolás a DE Nukleáris Medicina Intézetben kidolgozott BrainCon szoftver segítségével történt<sup>27</sup>. A képeken a Montreali Neurológiai Intézetben kifejlesztett MRI-templát látható, amelyen a pontok a ROI-k súlyponti Talairach-koordinátáját jelzik<sup>28</sup>. A pontokat összekötő vonalak színe a beteg- és kontrollcsoport közti különbség irányát és mértékét kifejező t-értékeket jelzi. Meleg színek pozitív t-értékeket jeleznek (EEGfC a betegcsoportban nagyobb, mint a kontrollokban = túlkapcsoltság), a kék árnyalatai a fordítottját jelentik (alulkapcsoltság). Az „üvegagy” képeken csak a statisztikailag szignifikáns különbségek jelennek meg.

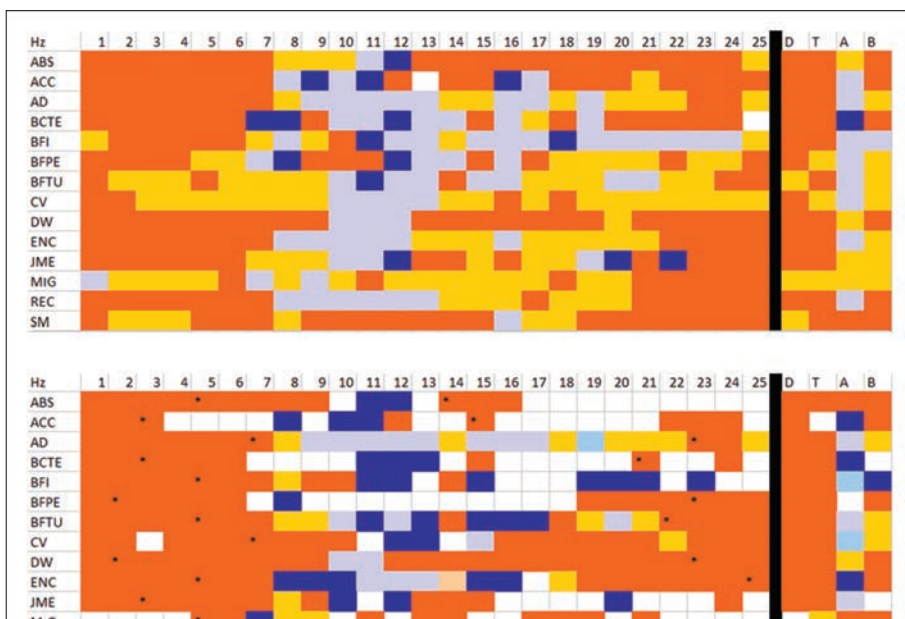
A LORETA módszer lokalizációs pontossága 19 elektród esetén limitált. A nagyon pontos lokalizáció azonban nem feltétlenül szükséges a nagyléptékű konnektivitás elemzésében. Ezért az eredmények ismertetésében a ROI-k koordinátái helyett a nagyobb agykérgi egységek (lebeny vagy annak részei) közti kapcsolatokra helyezük a hangsúlyt.

## Eredmények

### HÁLÓZATOK JELENLÉTE A FREKVENCIATARTOMÁNYBAN

A 2. ábrán együtt láthatók a „tendenciák” (felül) és a statisztikailag szignifikáns eredmények (alul). A színes négyzetek hálózat jelenlétére utalnak az egyes frekvenciákon. Az általános szóhasználattól eltérően, ezen az ábrán négy vagy több, azonos előjelű kóros összeköttetést tekintettünk hálózatnak, ennél kevesebbet nem. Átlátható és összehasonlítható a hálózatok jelenléte és jellege (túlkapcsolt, alulkapcsolt, vagy mindkettő együtt) az egyes VNB- és BB-sávokban.

Minden betegcsoportban túlkapcsoltság tendenciája jelentkezett a  $\delta$  és  $\theta$  széles sávokban és legtöbb VNB-ben 1–7 Hz között. E tendencia statisztikailag szignifikáns mértéket ért el a legtöbb csoportban. Kivételt képeztek az ACC- és MIG-csoportok, amelyekben a tendenciákhoz képest jelentősen csökkent a statisztikailag szignifikáns különbséget jelző



**2. ábra.** Az egyes betegcsoportok és az NC-csoport közti különbségek láthatók a frekvenciatengely mentén, az 1–25 Hz VNB-kben és a négy széles sávban (D, T, A, B). Az ábra felső része a „tendenciákat” tünteti fel (nem korrigált  $p<0,05$ ), az alsó rész a statisztikailag szignifikáns különbségeket (Bonferroni-korrigált  $p<0,05$ ). Ezen az ábrán négy vagy több, azonos előjelű kóros összeköttetést tekintettünk hálózatnak és ábráztunk a megfelelő négyzet színezésével. Ennél kisebb számú kóros összeköttetés esetében a négyzet fehér maradt. Színmagyarázat: piros = kizárólag túlkapcsolt hálózat; narancs = kevert, azaz túlkapcsolt és alulkapcsolt hálózat együtt, az előbbi túlsúlyával; halványkék = kevert, azaz túlkapcsolt és alulkapcsolt hálózat együtt, az utóbbi túlsúlyával; sötétkék = kizárólag alulkapcsolt hálózat. Csillag: az alsó (1–7 Hz) és felső (21–25 Hz) tartományokban a túlkapcsoltság maximumát (legnagyobb számú fokozott kapcsolat) mutató VNB-t jelzi

**1. táblázat.** 0,7 Z küszöbérték feletti és alatti pozitív (számláló) és negatív (nevező) összeköttetések száma az egyes csoportokban, a jobb és bal féltekékben és a négy széles sávban

	$\delta$		$\theta$		$\alpha$		$\beta$	
	bal	jobb	bal	jobb	bal	jobb	bal	jobb
ABS	9/0	7/0	19/0	27/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ACC	20/0	3/0	3/0	4/0	0/0	0/0	0/0	1/0
AD	0/0	0/0	1/0	5/0	0/0	1/0	0/0	0/0
BCTE	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
BFI	5/0	1/2	15/0	32/0	0/0	4/0	0/0	1/0
BFPE	14/4	6/1	5/0	3/0	0/1	2/1	1/2	1/2
BFTU	16/0	1/6	21/0	19/0	0/5	22/3	0/0	3/0
CV	1/0	6/1	7/0	19/0	1/0	9/0	0/0	0/0
DW	2/1	1/1	14/0	7/0	0/0	3/0	4/0	9/0
ENC	1/0	16/0	14/0	33/0	0/6	0/6	0/0	5/0
JME	3/0	8/0	0/0	21/0	1/0	0/0	0/0	0/0
MÍG	0/6	2/6	0/6	7/0	10/0	22/0	0/0	2/0
REC	0/0	5/0	18/0	18/0	2/9	1/10	0/0	2/0
SM	1/6	0/5	1/0	0/0	39/0	14/0	1/0	0/0
NC	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

négyzetek száma és az SM-csoport, amelyben egyáltalán nem volt statisztikailag szignifikáns  $\delta$ - $\theta$  különbség az NC-csoporthoz képest. Szintén túlkapcsoltságra utaló tendencia jelentkezett a BFI-csoport kivételével minden csoportban a  $\beta$  széles sávban és legtöbb VNB-ben 21–25 Hz között. A  $\beta$  széles sávban jelentkező túlkapcsoltság statisztikailag szignifikáns volt a legtöbb csoportban. Statisztikailag szignifikáns alulkapcsoltság csak a BFI-csoportban jelentkezett.

Az 1–7 Hz és 21–25 Hz tartományokat alkotó VNB-kben jelentkező túlkapcsoltság maximumát (legnagyobb számú kóros összeköttetés) csillaggal jelöltük. Legtöbb (hat) csillag az 5 Hz VNB-ben látható, ezt követi a 3 és 23 Hz VNB, három-három csillaggal.

Az  $\alpha$  széles sávban és az abba tartozó VNB-kben alulkapcsoltság volt a domináló tendencia. Ez statisztikailag szignifikáns mértéket ért el az ACC-, AD-, BCTE-, BFI-, BFTU-, CV-, ENC-, JME-, REC-csoportokban. Végül, a 14–20 Hz VNB-kben általános tendencia nem rajzolódott ki.

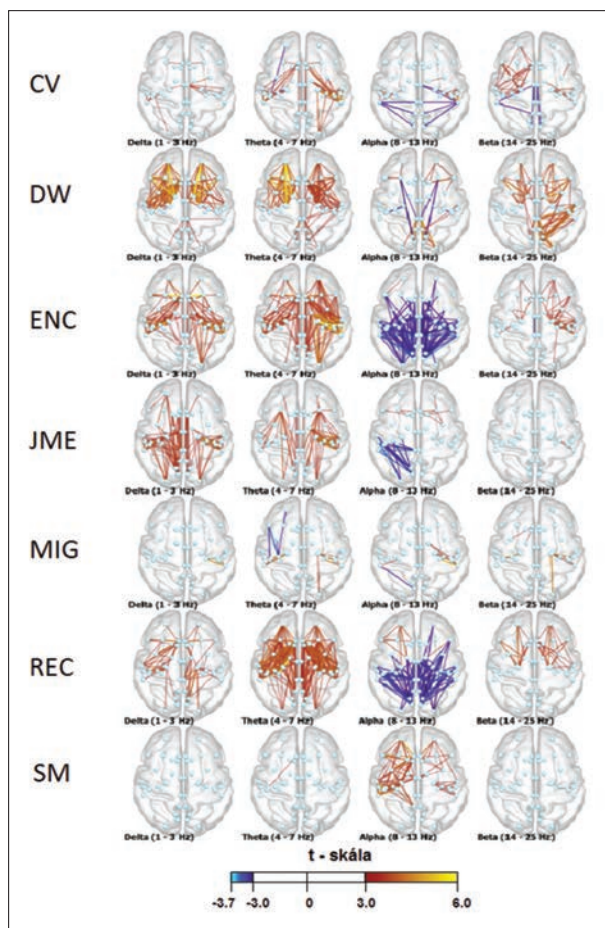
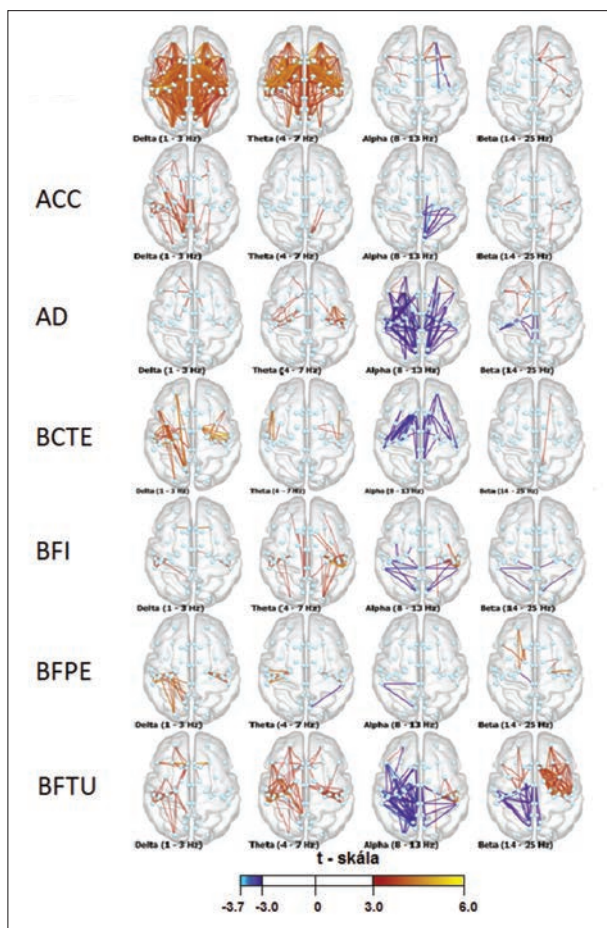
A statisztikailag előállított csoportkülönbségek mellett igény van a Z-értékekből előállított csoport-átlagok egyszerű ábrázolására, amely az **1. táblázatban** látható. Ebben egy speciális küszöbértéket ( $\pm 0,7$  Z) meghaladó értékek megfelelő összeköttetések száma szerepel. A  $Z=0,7$  kijelölése úgy történt, hogy ez a Z-érték, amelynek alkalmazásakor az NC-csoportban egyetlen kóros összeköttetés nem ábrázolódott. Grafikusan ez mint üres „üveg-agy” ábra képzelhető el, amelyben egyetlen összeköttetés sem jelenik meg.

#### BB TOPOGRÁFIAI MINTÁK

Az összehasonlíthatóság kedvéért a 14 betegcsoport azonos, korrigált  $p=0,05$  küszöbvel készült BB-hálózatait együtt mutatjuk be a **3., 4. ábrán**. Itt már valamennyi kóros EEGfC-érték szerepel. Betegcsoportonként különböző eltéréseket találtunk a kóros EEGfC-értékek számában és topográfiájában.

Legnagyobb mértékű, diffúz, kétoldali  $\delta$ - $\theta$  túlkapcsoltság az ABS-, DW-, ENC-, JME-, REC-csoportokban jelentkezett. A túlkapcsoltság topográfiája azonban csoportonként különbözött. Az egyes csoportokon belül a  $\delta$ - és  $\theta$ -hálózat topográfiája többnyire hasonlított egymáshoz, mértéke nem mindig. Jelentős, de aszimmetrikus túlkapcsoltság volt az ACC-, BCTE-, BFPE-, BFTU-csoportokban. Az utóbbi kettőben a károsodás oldalán nagyobb, az ellenoldalon kisebb mértékű túlkapcsoltságot találtunk. A többi csoportban kisebb mértékű, szimmetrikus vagy aszimmetrikus túlkapcsoltság volt (AD, BFI, CV), vagy alig volt eltérés a kontrollokhoz képest (MIG, SM).

Az  $\alpha$ -sávban alulkapcsoltság dominált a legtöbb csoportban. Nagymértékű, kétoldali és nagyjából szimmetrikus volt az AD-, BCTE-, ENC-, REC-csoportokban. Hasonló mértékű volt, de túlnyomóan a károsodás oldalán jelentkezett a BFTU-csoportban. Kiseb mértékű és kétoldali volt a BFI-, CV- és DW-csoportokban. Jelentős mértékű és lateralizált volt az ACC- és JME-csoportokban. Igen kevés kóros érték jelentkezett az ABS-, BFPE- és MIG-csoportokban, az SM-csoportban pedig – egyedülálló módon – jelentős túlkapcsoltság mutatkozott.



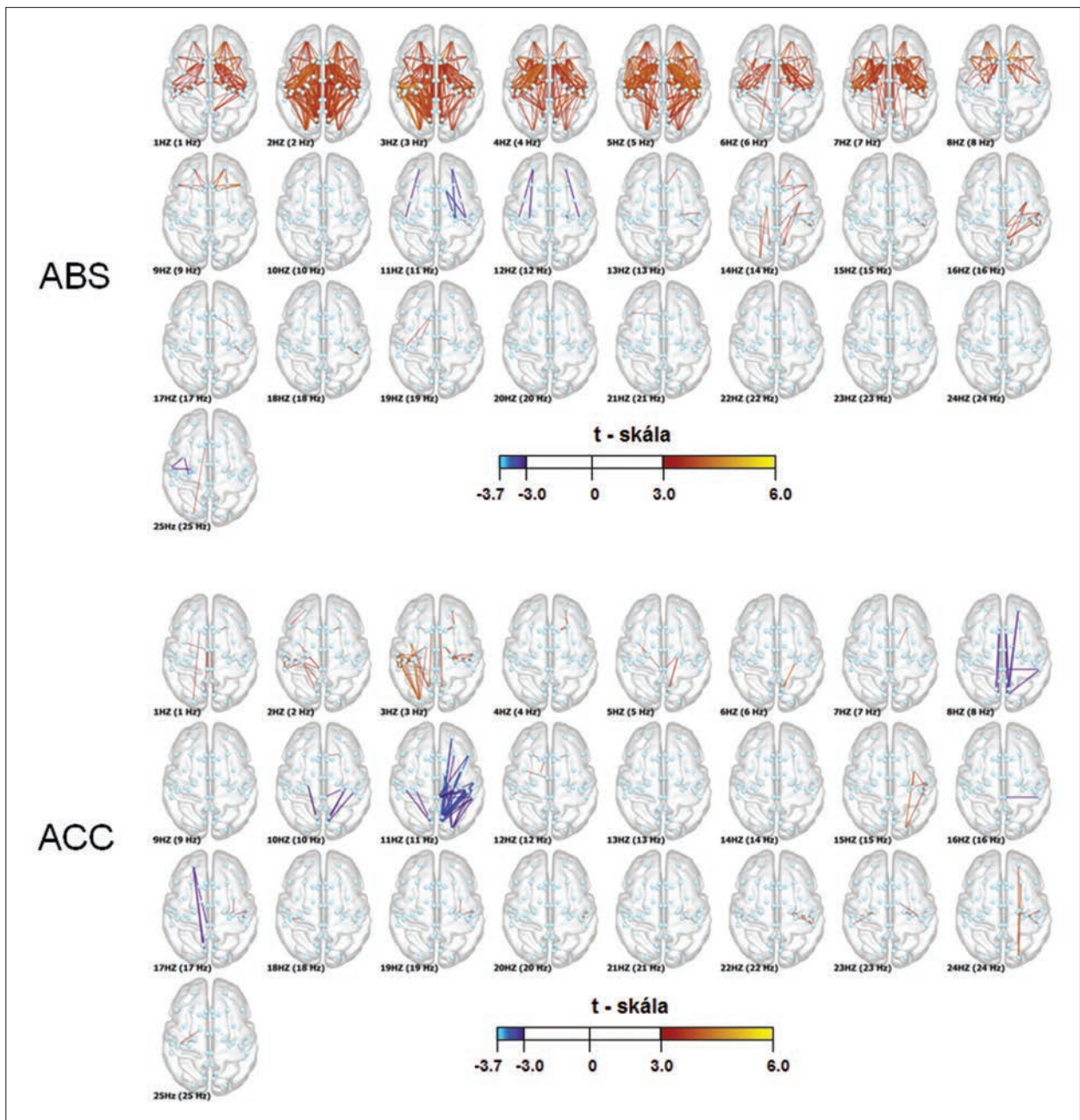
**3., 4. ábrák.** Az egyes betegcsoportok és az NC-csoport közti, statisztikailag szignifikáns különbségek hálózati topográfiája látható a négy széles sávban (balról jobbra:  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ -sáv). A 3. ábra a betűrendben első hét, a 4. ábra a második hét csoportot mutatja be. Az elrendezés és a színskála (t-skála) mindkét ábrán azonos. A barna és sárga színek fokozott konnektivitást, a kék árnyalatai csökkent konnektivitást jeleznek. Ezeket (és az összes többi) üvegagyképen a bal féltéke a bal oldalon, a jobb féltéke a jobb oldalon van

#### VNB TOPOGRÁFIAI MINTÁK

Az **5–11. ábrák** tanulsága szerint a BB- és a hozzájuk tartozó VNB-hálózatok néha hasonlóak (ABS, DW), máskor jelentős topográfiai különbségek vannak az egy BB-hez tartozó VNB-hálózatok között. A hálózati rendellenesség néha egy vagy két VNB-re szorítkozik. Példa erre a BFI-csoport, amelyben a 19 Hz VNB-ben látható alulkapcsoltság egyedül áll és nem tükröződik a  $\beta$ -BB-képen. Előfordul, hogy két, szomszédos VNB-ben ellenkezően lateralizált hálózati minta jelentkezik, amelyek összemósódnak és szimmetrikus mintává átlagolódnak a BB-képen. Ilyen látható például a REC-csoportban, 19–25 Hz között és a  $\beta$ -BB-ben.

#### KÖZÖS HÁLÓZATI ELTÉRÉSEK A BETEGCSOPORTOKBAN

Az **5–11. ábrákon** több betegcsoportban is hasonló hálózati minták vagy azok topográfiai fragmensei tűntek fel. Ezek kiemelése céljából az összes beteg EEGfC-BB-hálózati adatait összehasonlítottuk az összes NC személy adataival. Az  $\alpha$ -BB-ben tapasztalt minimális (legnagyobb mértékben csökkent) konnektivitás és a  $\theta$ - és  $\beta$ -BB-ben jelentkező maximális konnektivitás topográfiai sémái a **12. ábrán** láthatók. E különbségek statisztikailag igen erősen szignifikánsak. A t-küszöböt minden sávban ott határoztuk meg, ahol a fennmaradó kóros értékek száma 20–30 között van, mert ennél kevesebb nem rajzol ki hálózatot, több pedig már nem



5. ábra

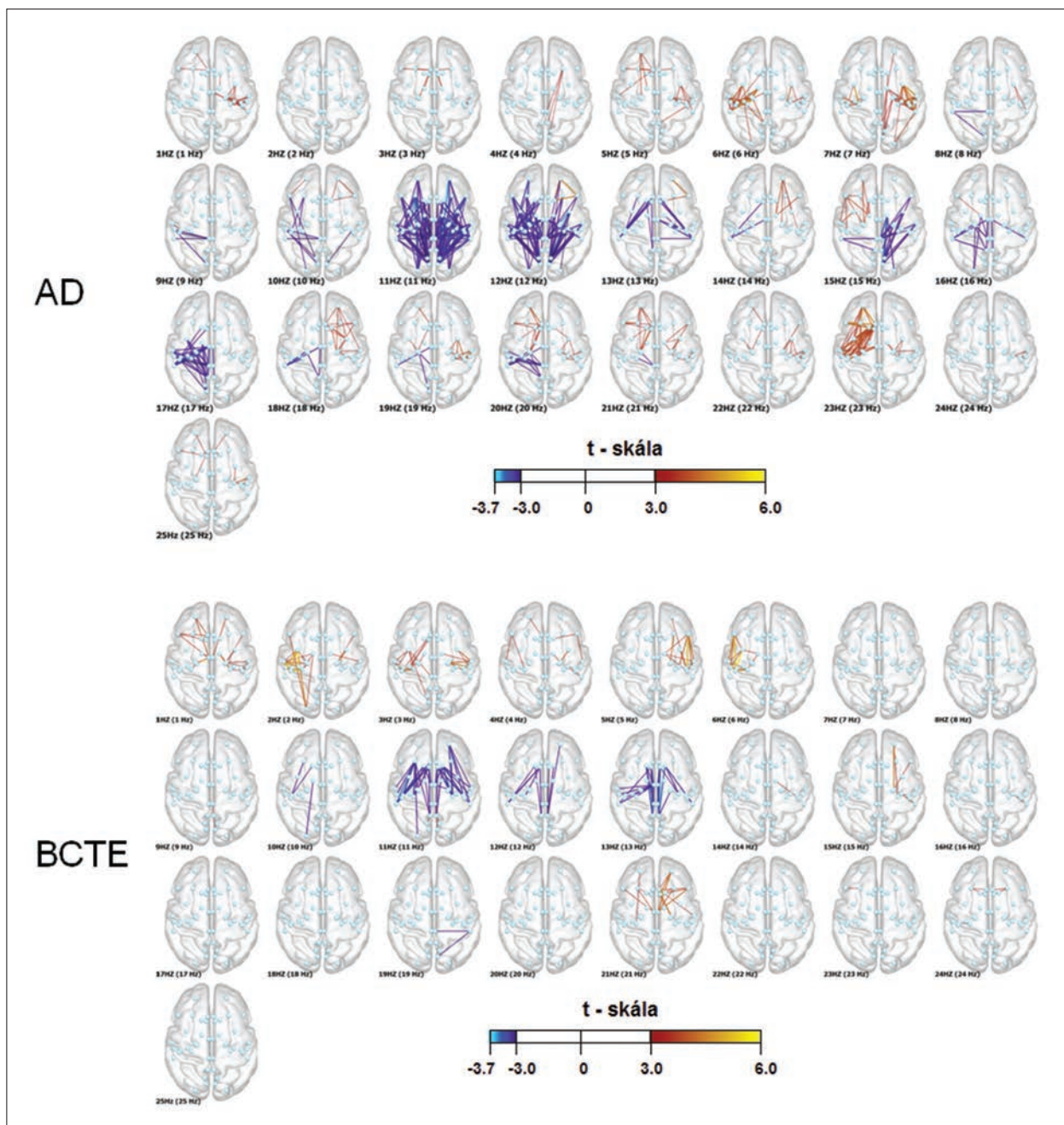
jól áttekinthető. A küszöbök [ $t=-4$  ( $\alpha$ ),  $t=+5,2$  ( $\theta$ ),  $t=+4,4$  ( $\beta$ )], mindegyike korrigált  $p<0,001$  értéknek felel meg.

Az  $\alpha$ -sávban leggyengébb kapcsolatok a mediális parietooccipitalis vidék és a laterális parietalis és laterális temporalis területek között jelentkeztek. Az alulkapcsoltság a bal féltékében meghaladta az ellenoldalt.

A  $\theta$ -sávban kétoldali, közelítőleg szimmetrikus túlkapcsoltság mutatkozott az mediális-basalis frontális vidék és több temporalis terület között; továbbá, a mediális frontális felszín (gyrus cinguli)

elülső, középső és hátsó részei között; végül, több parietalis és temporalis terület között.

A  $\beta$ -sávban nagyjából szimmetrikus túlkapcsoltság rajzolódott ki a mediális-basalis frontális terület, a lobulus paracentralis és insula között. Legtöbb kóros kapcsolata az elülső, mediális frontális vidéknek volt. Ezekhez csatlakozott a lobulus paracentralis, temporalis, parietalis és részben occipitalis területek közti túlkapcsoltság. A nagyjából szimmetrikus kapcsolatok mellett a  $\theta$ - és  $\beta$ -sávokban topográfiaailag hasonló túlkapcsoltság jelent meg a centralis-temporalis-parietalis háromszögben.



6. ábra

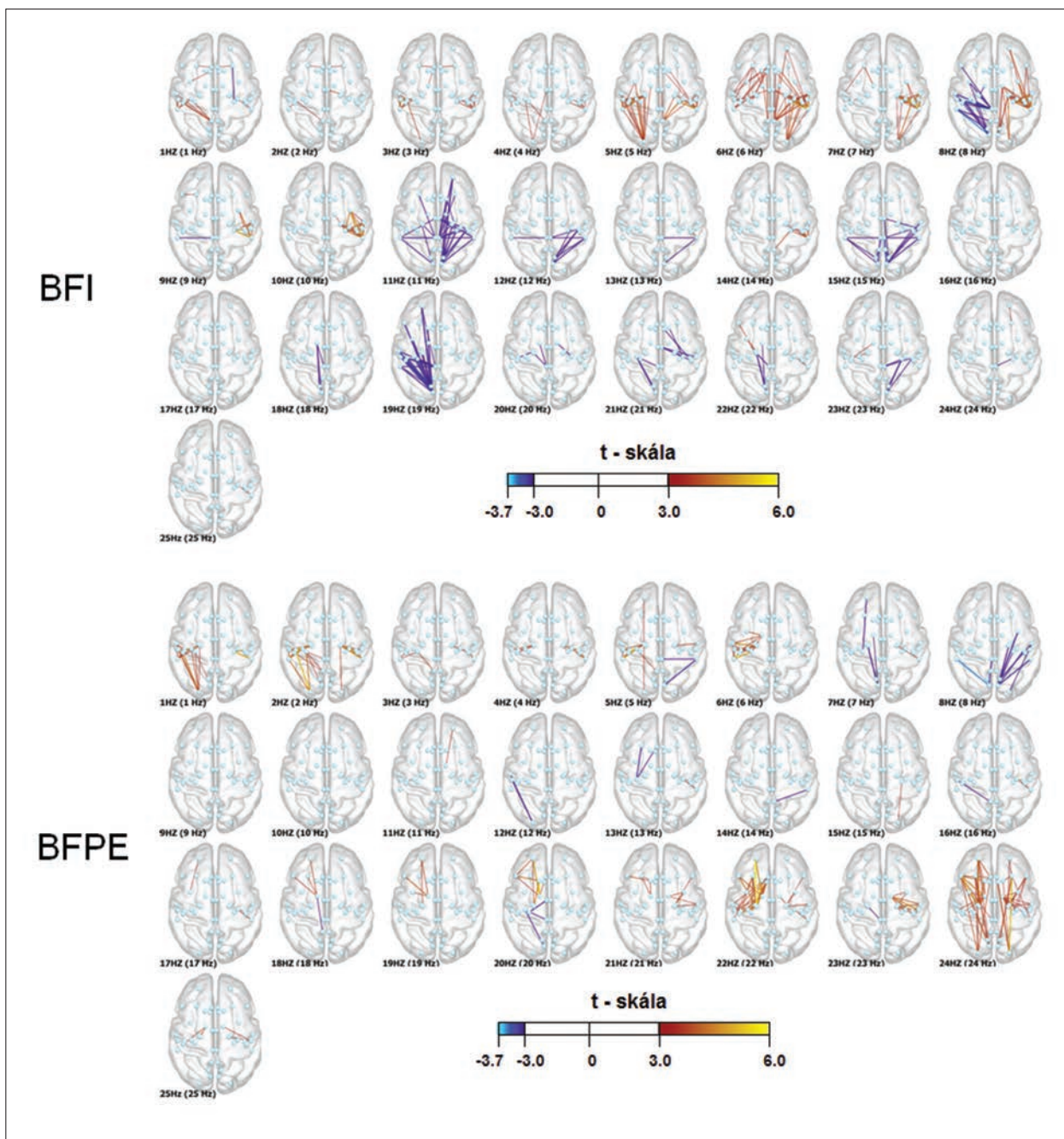
## Megbeszélés

Munkánkban 14, a lehetőségekhez képest „tisztá”, azaz minél több zavaró tényezőtől mentes betegcsoport EEG-alapú hálózatát elemeztük. Tudomásunk szerint ez az első ilyen volumenű és felépítésű vizsgálat az irodalomban. Eredményeink igazolták a feltevést, hogy különféle központi idegrendszeri betegségek különböző módon és mértékben károsítják az EEGfc-adatokból előálló nagyleptékű hálózatokat<sup>15</sup>. A betegcsoportokra nézve jellegzetes

eltérések mellett közös vonásokat is találtunk, amelyek az összes, vagy legtöbb csoportban megjelennek. Tudomásunk szerint közös, EEGfc-hálózati elemekre utaló adatok nem szerepelnek az irodalomban.

MÓDSZERTANI KÉRDÉSEK: BB ÉS VNB

Az irodalomban időnként felbukkan a „széles vagy keskeny EEG-sávokat vizsgáljunk” kérdés. Eredményeik arra utalnak, hogy a VNB- és BB-eredmé-

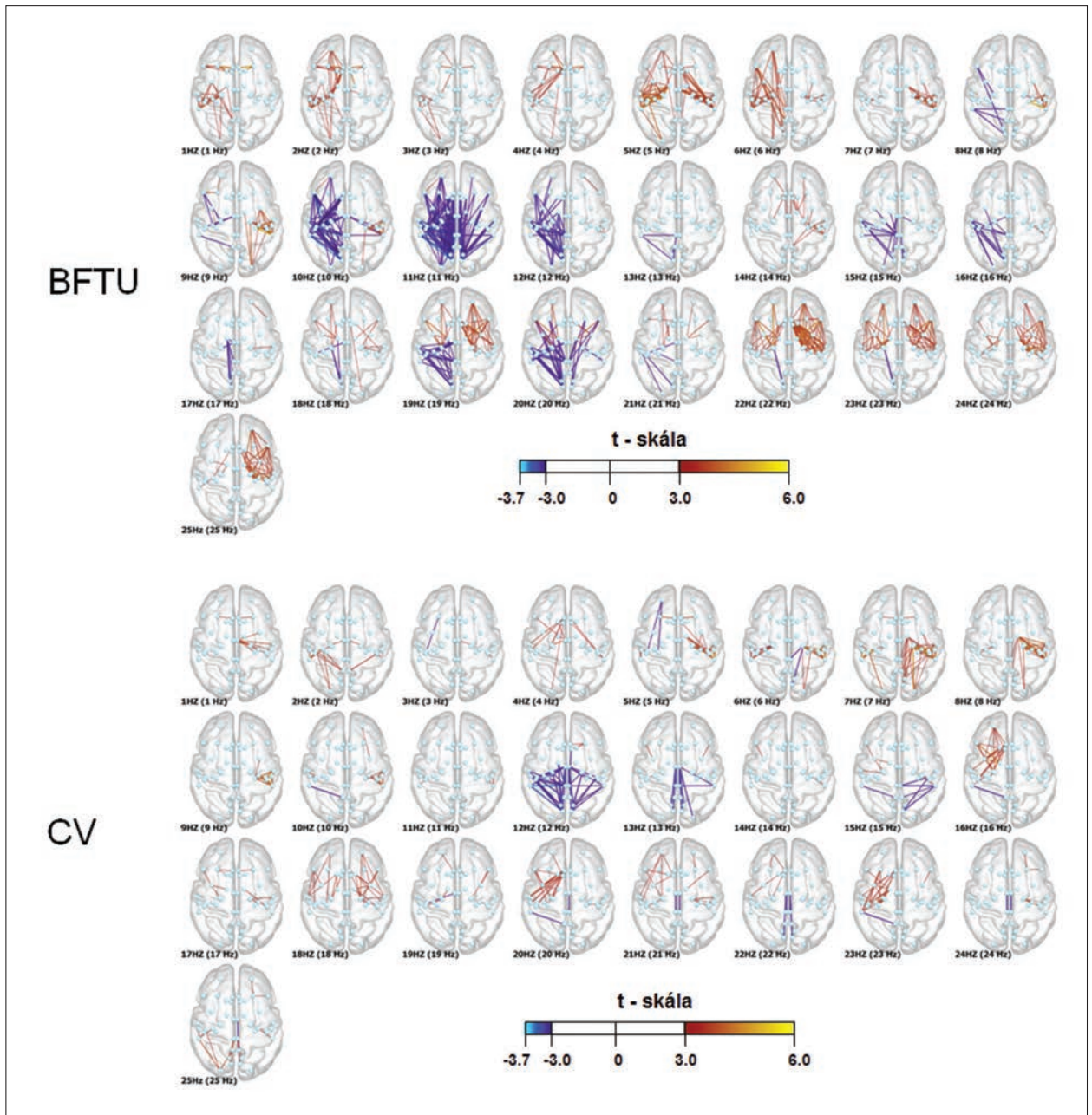


7. ábra

nyek egymást kiegészítik. Keskeny sávok vizsgálata a BB-eredményekben nem tükröződő viszonyokra deríthet fényt<sup>29</sup>. E tétel érvényességét hálózatok tekintetében is igazoltuk. A VNB-eredmények jobban tükrözik az agyi oszcillációkat, amelyek ténylegesen szűk sávban zajlanak<sup>14</sup>. Populációs szinten viszont a BB-eredmények komprimálják az életlenül összetartozó, de a csoport tagjaiban nem pontosan ugyanazon frekvencián jelentkező oszcillációkat<sup>30</sup>, ezért robusztusabb eredményeket adnak.

HÁLÓZATI ZAVAROK „LAESIÓS” EREDETE, ALULKAPCSOLTSÁG AZ  $\alpha$ -SÁVBAN (BB)

Kézenfekvőnek látszik, hogy a fehérállományt károsító féltekei kórfolyamatok a „hálózat rongálása” útján strukturális és funkcionális alulkapcsoltságot okoznak<sup>11</sup>. Ezt számos experimentális és klinikai vizsgálat igazolta. Akut stroke esetében néhány órán belül kialakul a hálózat szerkezeti károsodása és funkcionális alulkapcsoltsága, azzal arányos



8. ábra

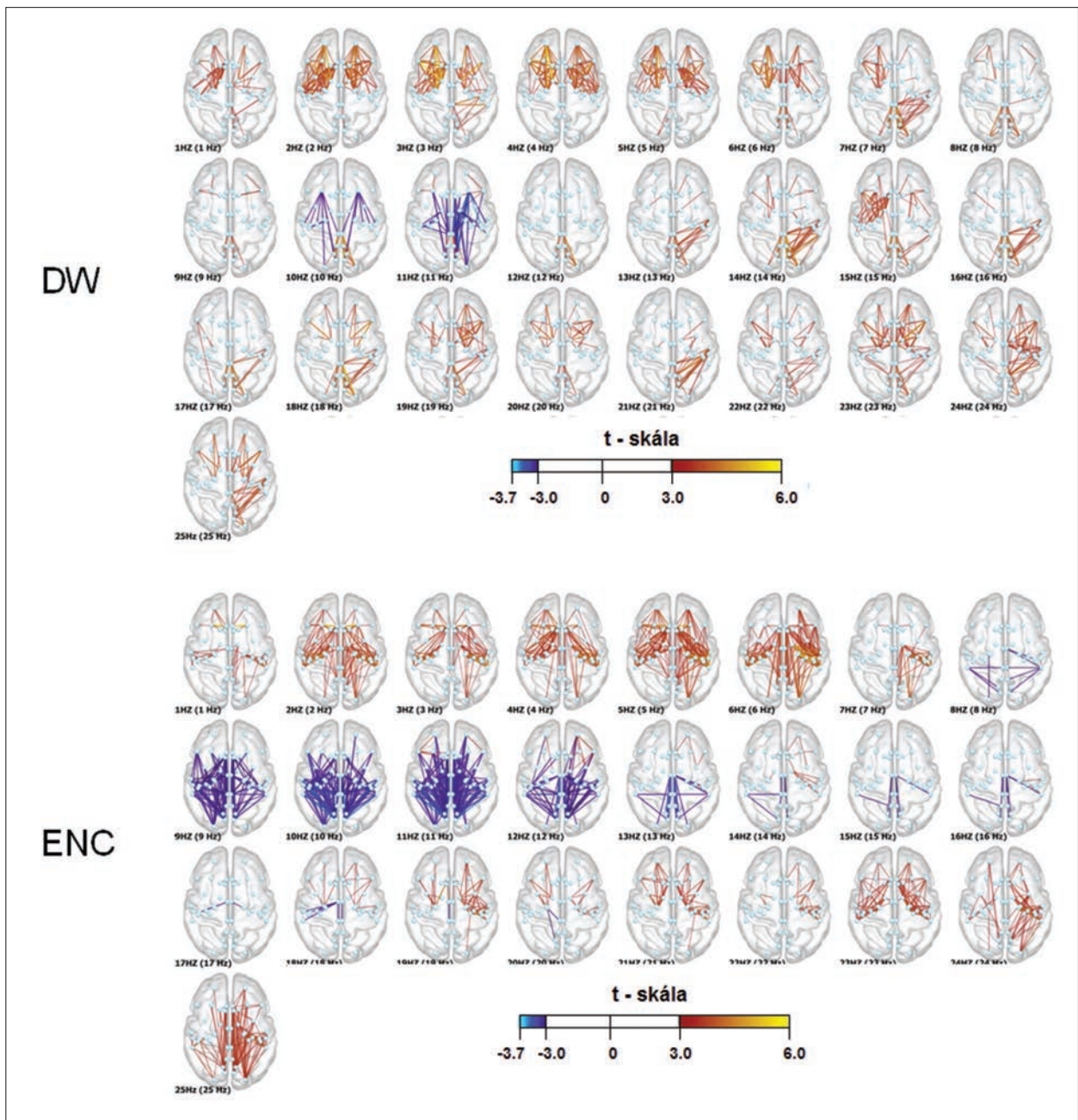
súlyosságú tünetek kíséretében<sup>31–33</sup>. Tartósan fennálló betegségek, mint féltekei tumor<sup>34–36</sup> és szubakut ischaemiás stroke<sup>37</sup> szintén alulkapcsoltságot okoznak a károsodott féltekében, míg az ellenoldalon alulkapcsoltság és túlkapcsoltság egyaránt megjelenhet. Kétoldali, kiterjedt alulkapcsoltság mutatkozik diffúz vagy sokgócú agyi betegségekben, mint az AD<sup>38</sup> és SM<sup>39</sup>.

Az alulkapcsoltság „laesiós” magyarázatának azonban korlátai vannak. Nem érthető, hogy az említett szerzők miért csak az  $\alpha$ -sávban találtak következetes alulkapcsoltságot, míg a többi sávban

az eredmények ellentmondók voltak. Vizsgálatunkban megerősítettük az  $\alpha$ -konnectivitás szelektív csökkenését a legtöbb betegcsoportban.

Némi összefüggés mutatkozott az  $\alpha$ -alulkapcsoltság mértéke és a vizsgált betegségek klinikai, patológiai és egyéb sajátosságai között. A legsúlyosabb, kétoldali, diffúz alulkapcsoltságot azokban a csoportokban észleltük, amelyekben a szöveti anyagsere kiterjedten károsodott (AD, ENC, REC). Az AD-ban talált diffúz  $\alpha$ -alulkapcsoltságot már többen leírták<sup>38</sup>. A másik két csoportban EEGfc-vizsgálatok eddig nem történtek, de a REC-





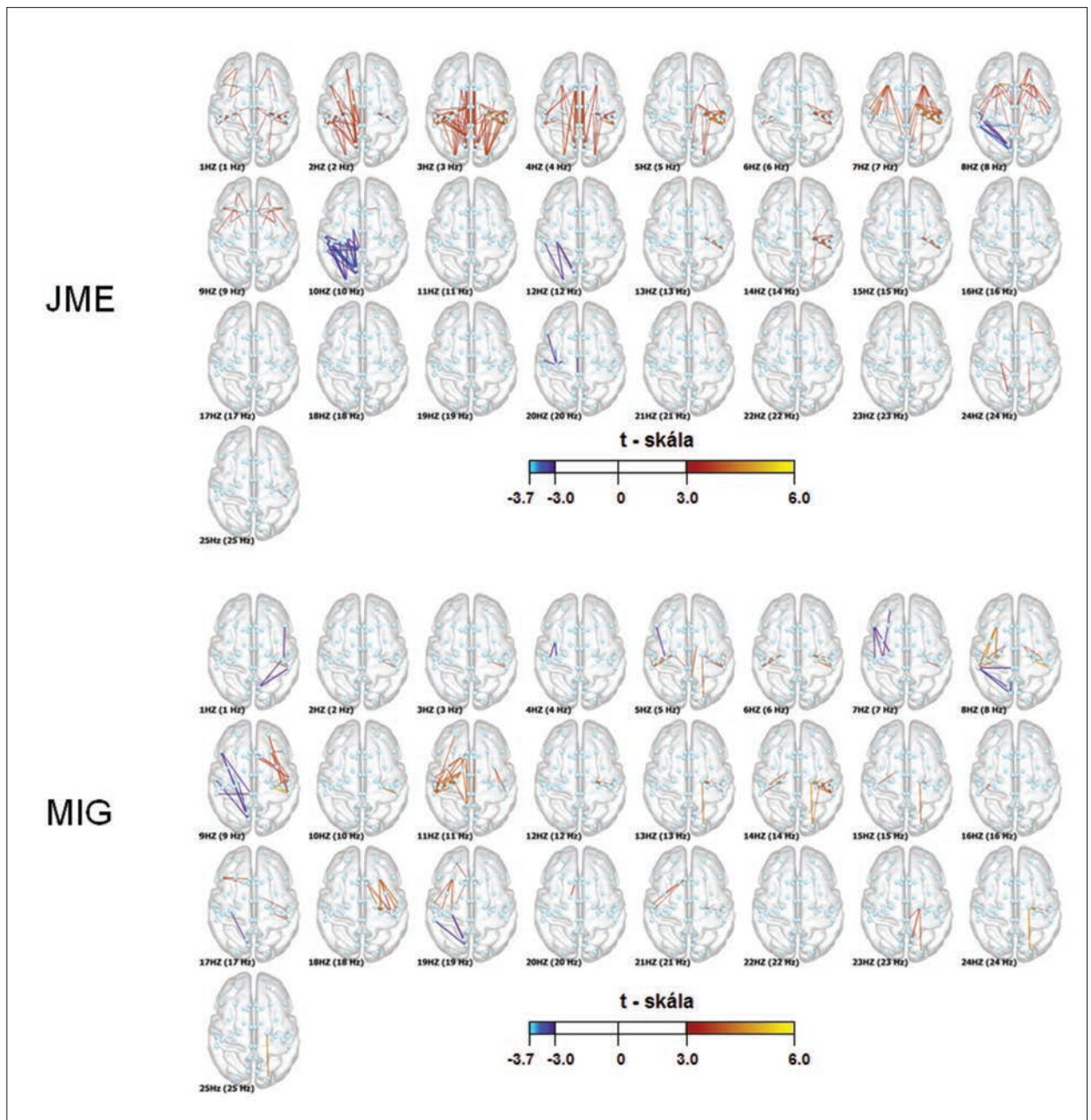
9. ábra

csoportban kapott eredmény összhangban van a szintén kiterjedt alulkapcsoltságra utaló fMRI-adatokkal<sup>40</sup>. Anyagunkban az alulkapcsoltság nem függött a betegség fennállásának idejétől, hiszen akut (ENC) és régen fennálló (REC) betegség esetében egyaránt észleltük. E két csoportban az  $\alpha$ -alulkapcsoltság a medialis parietooccipitalis kéregben volt legkifejezettebb, míg a prefrontális kéregben nem, vagy alig jelentkezett. Ez arra utal, hogy a kórfolyamatok az agykéregben mindenütt megtalálható „diffúz”  $\alpha$  rendszert érintik, amelynek legfőbb generátorai a medialis occipitalis kéregben helyez-

kednek el. Ezzel szemben a diffúz  $\alpha$ -rendszerből elkülönülő úgynevezett „frontális  $\alpha$ ” rendszer<sup>41</sup> kapcsoltsága alig különbözött a kontrollokétól.

Szintén súlyos alulkapcsoltság jelentkezett a BFTU-csoportban, túlnyomóan a károsodott féltekében. Magyarázatként szolgálhat, hogy gliomák és encephalitis hasonló szöveti anyagcserezavart okoznak az agyban<sup>42</sup>. A frontális  $\alpha$ -rendszer e csoportban sem mutatott kóros kapcsoltságot.

Kisebb mértékű, kétoldali  $\alpha$ -alulkapcsoltságot találtunk több csoportban, amelyekben a tünetek és képalkotók ismeretében komolyabb eltérésre szá-

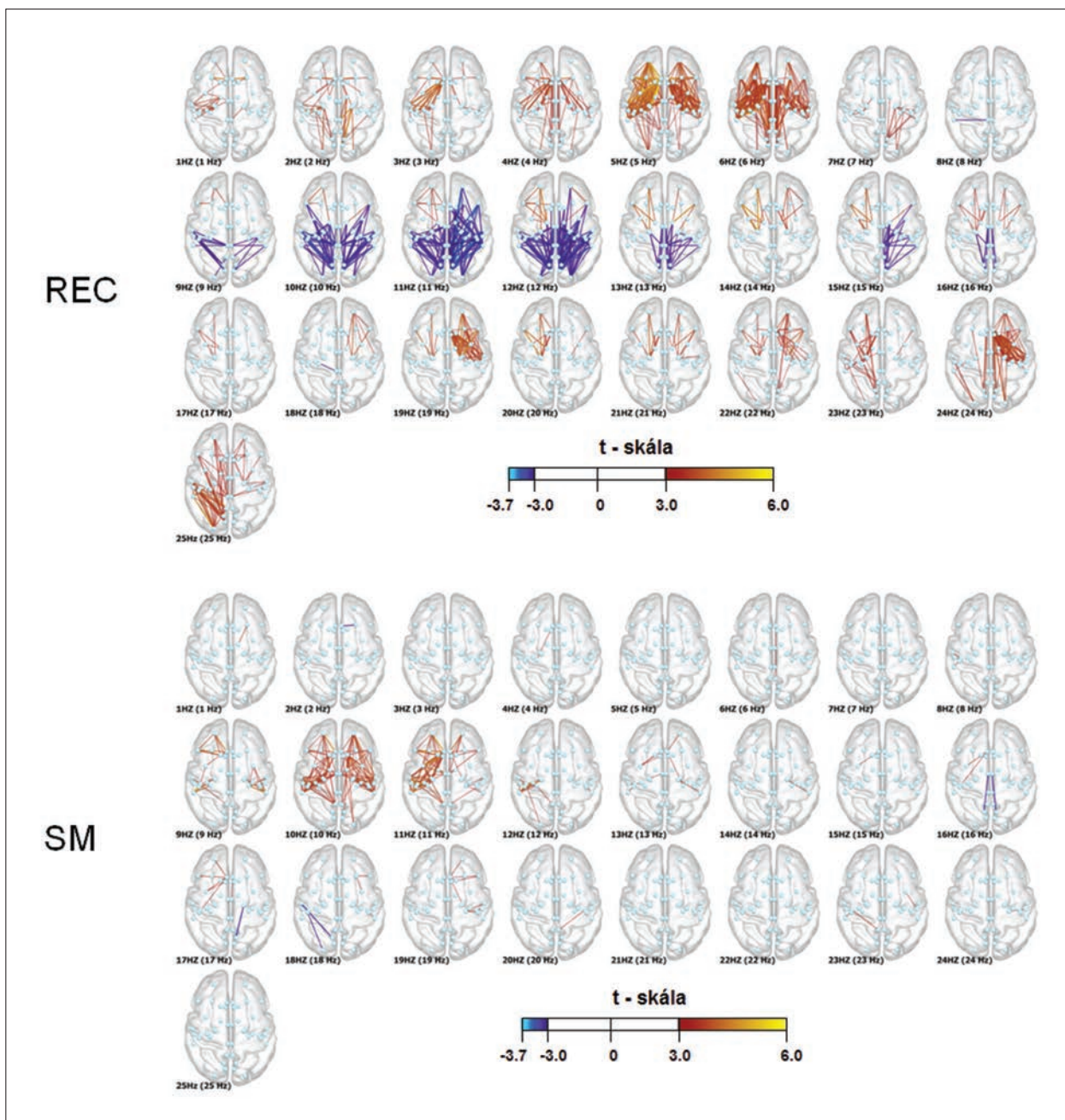


10. ábra

mítottunk (BFI, CV, DW). Feltehető, hogy e csoportokban nem a csökkent EEGfC-értékek nagy száma, hanem azok lokalizációja felelős a tünetekért. A BFI- és CV-csoportban az alulkapcsoltság az agyi hálózat medialis parietooccipitalis „fő központja”<sup>43</sup> és a hozzá erősen kapcsolt parietalis és temporalis területek között jelentkezett. A DW-csoportban a medialis parietalis és occipitalis kéreg kapcsolata csökkent a basalis frontális területekkel. Emellett a széles  $\alpha$ -sávban talált alulkapcsoltság mindkét csoportban a felső  $\alpha$ -sávhoz (11–13 Hz) tartozó VNB-kben volt kifejezett, amelyek a

kognitív működések szempontjából fontosak<sup>30</sup>. DW-ben kapott eredményeink összhangban vannak a fMRI-alapú csökkent konnektivitással<sup>44</sup>.

$\alpha$ -alulkapcsoltságot találtunk olyan betegségekben is, amelyeket általában nem tartunk laesiós vagy metabolikus eredetűnek (ACC, BCTE, JME). A vizsgálatok alapján a mi betegeinkben sem volt agyi károsodás. E vélemény azonban csak a klinikai gyakorlatban alkalmazott képalkotás szintjén érvényes. Újabb vizsgáló módszerekkel egyre több szerkezeti eltérést<sup>45–48</sup> és szöveti anyagcserezavart<sup>49</sup> mutattak ki a BCTE és JME szindrómákban. ACC



**5–11. ábrák.** Ezek mindegyikén két-két betegcsoport VNB-hálózati zavarai láthatók 1 és 25 Hz között. A csoportok betűrendben következnek. Az elrendezés és a színskála (*t*-skála) mindkét ábrán azonos. A barna és sárga színek fokozott konnektivitást, a kék árnyalatai csökkent konnektivitást jeleznek

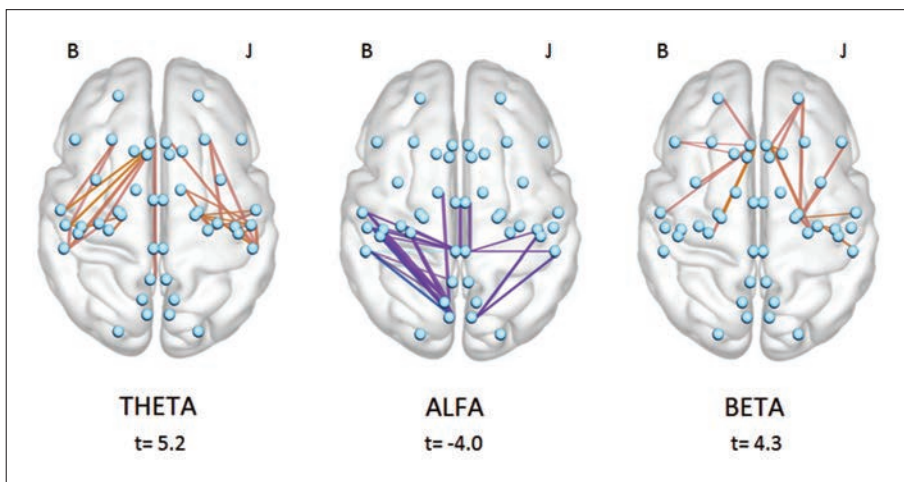
esetében az agyi eltéréseket képpalkotókkal, csoportszinten eddig nem vizsgálták, azonban LORETA-eltérést már kimutattak az  $\alpha$ -sávban, a medialis parietalis vidéken és a jobb félteke hátsó részében<sup>50</sup>.

Az ABS- és BFPE-csoportokra az előző bekezdésben szereplő csoportokhoz hasonló mértékű agyi érintettség jellemző<sup>51, 52</sup>, mégsem találtunk olyan mértékű  $\alpha$ -alulkapcsoltságot, mint azokban. Ezt a különbséget a jelenlegi ismeretek birtokában

nem lehet magyarázni. Végül, SM-ben még „tendencia” szinten sem találtunk  $\alpha$ -alulkapcsoltságot.

#### TÚLKAPCSOLTSÁG A $\delta$ - ÉS $\theta$ -SÁVOKBAN (BB)

Az eddigi irodalomból nem rajzolódik ki általános következtetés a  $\delta$ - $\theta$  EEGfc-viszonyokat illetően. Első alkalommal mutattunk ki számos agyi beteg-



**12. ábra.** Az összes beteg hálózati viszonyainak vizsgálata az összes kontroll (NC) -személy adatai ellenében, a  $\theta$ ,  $\alpha$  és  $\beta$  széles sávokban. Minden sávban eltérő a küszöbölés ( $t$ -értékek), ezért csak a legnagyobb mértékben alulkapcsolt ( $\alpha$ ) és túlkapcsolt ( $\theta$ ,  $\beta$ ) hálózatok láthatók

ségben jelentkező túlkapcsoltságot a  $\delta$ - és/vagy  $\theta$ -sávokban. A túlkapcsoltságot némi összefüggést mutatott az etiológiával. Legkifejezettebbnek találtuk agyi metabolikus zavarokban (ENC, REC), genetikusan meghatározott kórképekben (ABS, DW, JME) és a BFTU-csoportban. Erősen lateralizált túlkapcsoltságot jelentkezett a kórfolyamat oldalán (BFPE, BFTU), máskor az ellenoldalon (BFI), és olyan csoportokban is, ahol egyébként nem volt lateralizáló adat (ACC, BCTE). Az epilepsziák terén eredményeink megerősítik az EEG- és MEG-alapú túlkapcsoltságot, amelyet többen leírtak generalizált és göccs epilepsziákban<sup>53-55</sup>. Nem laesiós, nem epilepsziás csoportokban is kimutattunk kisebb mértékű túlkapcsoltságot a  $\delta$ - $\theta$  sávokban (ACC, MIG). Egyedül az SM-csoport nem különbözik statisztikailag szignifikáns mértékben a kontrollcsoporttól e tekintetben.

A  $\delta$ - $\theta$  túlkapcsoltságot biztosan nem primeren laesiós eredetű. Erre utal, hogy mértéke nem volt arányos a betegcsoportokban talált tünetekkel, képalkotó eltérésekkel, sem az  $\alpha$ -sávban észlelt alulkapcsoltsággal. Alternatív magyarázatunk neurobiológiai elképzelésre épül, amely szerint a nyugalmi EEG-tevékenység az agy homeosztatisz folyamatának tükrözi<sup>56, 57</sup>. Az agyi homeosztázis célja az agyi hálózatok működésének optimalizálása a mindenkorai körülmények között. Ez a többi biológiai (élettani) hálózat robusztusságát<sup>58</sup>, végső fokon az egyed alkalmazkodását és túlélését biztosítja a lehetséges határokon belül<sup>3</sup>. Biológiai rendszerek számtalan, a külső környezetből vagy a szervezet kórosan működő részeiből (például hibás gének) származó destabilizáló hatásnak vannak kitéve, de

ezekre – a nagy „fenntartási költség” miatt – csak korlátozott számú válaszuk van. Ezért feltehető, hogy az általunk vizsgált betegcsoportokban az ártalom jellegétől függetlenül, közös adaptív folyamatok is aktiválódnak. Feltehető, hogy a  $\delta$ - $\theta$  sávokban megnyilvánuló túlkapcsoltságot ezek aktivitását tükrözi. Az elképzelés összhangban van az ébrenléti  $\delta$ -aktivitás reaktív, agyi plaszticitási folyamatokat kísérő fokozódásával<sup>59</sup>. A  $\delta$ - $\theta$  sávban zajló oszcillációk az egész agyállományra kiterjednek, ezért alkalmas eszközei a lokális hálózatokat összehangoló integratív működésnek, más szóval, „top-down” szabályozásnak<sup>57, 60-63</sup>. A  $\delta$ - $\theta$  EEGfC egyébként is jóval kevesebb összefüggést mutat a

strukturális konnektivitással, mint a gyorsabb frekvenciák<sup>13, 64</sup>. A  $\theta$ -sávban még akkor is megfigyelhető adaptív átrendeződés az agyi hálózatban, amikor a károsodás a gerincvelőt érinti<sup>65</sup>.

A  $\delta$ - $\theta$  sávban történő túlkapcsoltságot mértéke és lokalizációja különbözik az egyes betegcsoportokban. Ennek értelmét egyelőre nem tudjuk megfejteni, mert nem tudjuk, a különféle ártalmak milyen adaptív folyamatokat aktiválnak. Adaptív agyi folyamatok szükségképpen a primeren károsodott és a többi, az adaptív működésben érintett agyi területre is kiterjednek. E kérdést a hagyományos neurológia is érinti, azonban az ártalom és a kompenzáció bonyolult összjátékának, az események agyi topográfiájának megértése abban a megközelítésben sem mondható sikeresnek<sup>66</sup>.

Agyi adaptív működésre vonatkozó érvelésünk összhangban van a fenotípus korszerű értelmezésével is. Eszerint a fenotípust a primer betegséggének és a szervezet adaptív választását irányító gének együttesen határozzák meg<sup>67</sup>. Postnatalisan szerzett betegségek esetében hibás gének helyett az ártalom primer, romboló hatása helyettesítendő be a képletbe. Munkánkban az  $\alpha$ -alulkapcsoltságot inkább (nem feltétlenül kizárólag) primer fenotípusvonalnak tekintjük, a lassú sávokban talált túlkapcsoltságot az agyi adaptív-korrekciós aktivitás jelének.

#### TÚLKAPCSOLTSÁG A $\beta$ SZÉLES SÁVBAN

A  $\beta$ -sáv a spektrum nagyobb részét foglalja el, mint a lassabb sávok. Ebből következhet, hogy hálózatok kisebb valószínűséggel jelennek meg azonos módon a 14–25 Hz VNB-kben. Valóban, kevés

közös vonás látható a **2. ábrán** 14–20 Hz között. Ezzel szemben legtöbb csoportban túlkapcsoltság jelentkezett 21–25 Hz között és a  $\beta$ -BB-ben. Csak a statisztikailag szignifikáns eredményeket tekintve, legnagyobb volt a 21–25 Hz  $\beta$ -túlkapcsoltság a neurológiai tünetekkel járó csoportokban (DW, ENC, REC, BFTU). Ezért felvetődik a  $\beta$ -túlkapcsoltság adaptív jellege. A  $\beta$ -oszillációk azonban csak korlátozott agykérgi volumenre terjednek ki, ezért legfeljebb a lokális integrációban játszhatnak adaptív szerepet. Az ischaemiás stroke és a motoros funkció tekintetében van is erre utaló adat<sup>68</sup>. A  $\beta$ -sávban azonban túlkapcsoltság is látható, sőt alul- és túlkapcsoltság együtt is megjelenik, ami akadályozza egyöntetű magyarázat kialakítását. Egy lehetőséget lentebb, a speciális frekvenciáknál említünk.

#### KÖZÖS KÓROS HÁLÓZATI MINTÁK (BB)

Vizsgálatunkban három széles sávban mutattunk ki közös hálózati elemeket. Ezek olyan  $t$ -értékek mellett jelentkeztek, amelyek mellett az előzőkben taglalt beteg-kontroll különbségek nagy része már eltűnt. Tehát valóban léteznek – legalábbis a csoportok és betegek egy részében – közös hálózati elemek, amelyek összeadódtak az összes beteg együttes vizsgálata során.

A csökkent  $\alpha$ -konnektivitást már részleteztük. Utaltunk arra, hogy az alulkapcsoltság az agyi hálózat „fő központja” és annak legfontosabb összeköttetései között jelentkezett. Az összesített hálózati elemzés még pontosabban pontosan kirajzolta ezt a területet, amely az úgynevezett „rich club regions” tagja, fő összeköttetései pedig „rich club connections” néven ismertek. Számos összeköttetésük (ezért „rich club”), speciális finomszerkezetük és működésük fenntartása több energiát igényel, mint a kevésbé centrális helyzetű agykérgi területeké, ezért sebezhetőbbek azoknál<sup>69</sup>. Újabban kimutatták, hogy számos agyi betegség ezeket károsítja legnagyobb mértékben<sup>70</sup>. Számunkra ez azt jelenti, hogy az  $\alpha$ -alulkapcsoltság mechanikusan értelmezett lokális-laesiós eredete mellé felsorakozik egy általános, hálózati szerkezetből és működésből levezett elv.

A  $\theta$ - és  $\beta$ -sávban részben hasonló topográfiájú túlkapcsoltság jelentkezett. A legtöbb kóros kapcsolat a medialis frontális vidék, a központi tekervények és egyéb, frontális, temporalis és (a  $\theta$ -sávban) parietális területek között jelentkezett. E területek és kapcsolataik számos agyi tevékenységben részt vesznek, de kizárólagosan egyhez sem kötődnek. Ezért nem fejthető meg, miért az említett területek között alakult ki legnagyobb mértékű túlkapcsoltság a  $\theta$ - és  $\beta$ -sávokban.

#### SPECIÁLIS FREKVENCIÁK

Lehetséges, hogy  $\theta$ - és  $\beta$ -eredményeink – a már említett interpretáció mellett – egyebet is tükröznek. Erre utalhat a túlkapcsoltság maximális mértéke a  $\theta$ -tartományban, ezen belül az 5 Hz frekvencián, és egy szintén szűkebb  $\beta$ -sávban, 21–25 Hz között. Hasonló jelenséget „thalamocortical dysrhythmia” néven leírtak, majd több agyi betegségben is megtalálták<sup>71, 72</sup>. E feltevés igazolása azonban nem szerepelt a jelen vizsgálat céljai között. Igazolása a jelenlegi LSC-adatok felhasználása mellett ugyanezen EEG-minták egyéb irányú elemzése útján lehetséges.

#### EEGFC MINT BIOLÓGIAI MARKER

A „Neurometria” koncepció<sup>73</sup> elvben kiterjeszthető a hálózatokra is. Ennek jegyében az EEG-alapú hálózati minták a betegségre jellemző endofenotípusok (biológiai markerek) lehetnek, amelyek a diagnózist elősegítik<sup>15</sup>. A mi betegcsoportjainkban talált közös eltérések azonban csökkentik a betegség-specifikus (tehát diagnosztikai célra használható) hálózati elemek súlyát az összképben, ezért nem osztozunk némely szerző optimizmusában e kérdésben. Nagyobb betegcsoportok standard módszerekkel történő EEGfC-vizsgálatával és a mások által már kidolgozott matematikai háttér<sup>73</sup> vagy újabb statisztikai módszerek alkalmazásával azonban e helyzet még változhat.

#### SCLEROSIS MULTIPLEX

E csoportot a többtől elkülönítve tárgyaljuk, mert az általunk leírt hálózati eltérések ellentétben állnak mindazzal, amit a betegség patológiájáról, tüneteiről és MRI-képéről tudunk, és ami betegeinket is jellemezte. Nincs  $\alpha$ -alulkapcsoltság, sem statisztikailag szignifikáns, plaszticitás jeleként értelmezett  $\delta$ - $\theta$  túlkapcsoltság egy olyan betegségben, amelyet sokgócú fehérállományi károsodás és remisszióra való hajlam jellemez. E sajátságokkal összhangban van a strukturális konnektivitás csökkenése<sup>74</sup> és az fMRI-alapú konnektivitás csökkenése az agy nagy területeiben<sup>75</sup>. MEG-alapú hálózati vizsgálatokban is alulkapcsoltságot találtak a felső  $\alpha$ -sávban és túlkapcsoltságot az alsó  $\alpha$ - és  $\theta$ -sávokban<sup>76, 77</sup>. E szerzők kimutatták az általunk talált általános szabályszerűséget, amelyet mi – éppen az SM kivételével – a többi csoportban megtaláltunk. Lehetséges, hogy SM-ben a MEG az EEG-nél érzékenyebb a hálózati zavar felderítésében, de a statisztikai módszerek különbözősége is magyarázat lehet.

Ugyanakkor mégis igaz, hogy vizsgálatunkban

SM-ben egészen más hálózati eredmények születtek, mint a többi csoportban. Az értelmezést nehezíti, hogy ha el is fogadjuk a  $\delta$ - $\theta$  konnektivitás adaptív folyamatokat tükröző értelmezését, nem tudjuk, hogy az a korrekciós működés jelenlétét

vagy hatékonyságát jelzi. Ez az egyetlen csoport, amelyet kezelt állapotban vizsgáltunk, ezért a progressziót lassító szerek hatása sem zárható ki. Ezek EEG-re gyakorolt hatását tudomásunk szerint soha nem vizsgálták.

## IRODALOM

1. *Catani M, ffychte DH*. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 2005;128:2224-39. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/brain/awh622>
2. *von Bertalanffy L*. General systems theory: foundations, development, applications. New York: George Braziller; 1976.
3. *Villoslada P, Steinman L, Baranzini SE*. Systems biology and its application to the understanding of neurological diseases. *Ann Neurol* 2009;65:124-39. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.21634>
4. *Sporns O, Tononi G, Kötter R*. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 2005;1:245-51. <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pcbi.0010042>
5. *Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP*. Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization? *Curr Opin Neurol* 2008;21:393-403. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/WCO.0b013e3283065cfb>
6. *Friston KJ*. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* 2011;1:13-36. <http://dx.doi.org/doi:10.1089/brain.2011.0008>
7. *Raichle ME*. The restless brain. *Brain Connectivity* 2011;1:3-12. <http://dx.doi.org/doi:10.1089/brain.2011.0019>
8. *Rubinov M, Sporns O*. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52:1059-69. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
9. *Fingelkurts Andrew A, Fingelkurts Alexander A, Kähkönen S*. Functional connectivity in the brain: is it an elusive concept? *Neurosci Biobehavioral Reviews* 2005;28:827-36. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neubiorev.2004.10.009>
10. *Thatcher RW, North DM, Biver CJ*. Diffusion spectral imaging modules correlate with EEG LORETA neuroimaging modules. *Hum Brain Mapp* 2012;33:1062-75. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/hbm.21271>
11. *Nunez PL, Srinivasan R, Fields RD*. EEG functional connectivity, axon delays and white matter disease. *Clin Neurophysiol* 2015;126:110-20. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.clinph.2014.04.003>
12. *Park C-H, Kim SY, Kim Y-H, Kim K*. Comparison of the small-world topography between anatomical and functional connectivity in the human brain. *Physica A* 2008;387:5958-62. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.physa.2008.06.048>
13. *Chu CJ, Tanaka N, Diaz J, Edlow BL, Wu O, Hämäläinen M, et al*. EEG functional connectivity is partially predicted by underlying white matter connectivity. *Neuroimage* 2015;108:23-33. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.033>
14. *Lopes da Silva F*. EEG and MEG: relevance to neurosciences. *Neuron* 2013;80:1112-28. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuron.2013.10.017>
15. *Ishii R*. EEG connectome: a new candidate for endophenotypes. *Clin Neurophysiol* 2013;124:2289. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.clinph.2013.07.011-90>
16. *Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al*. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria *Ann Neurol* 2011;69:292-302. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.22366>
17. *IHS (Headache Classification Committee of the International Headache Society)*. Headache Disorder: The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2013; 33:629-808. <http://dx.doi.org/doi:10.1177/0333102413485658>
18. *Panayiotopoulos CP*. The epilepsies. Seizures, syndromes, and management. Oxfordshire: Blandon Medical Publishing; 2005.
19. *American Psychiatric Association*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington: American Psychiatric Association Publishing; 2013. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
20. *Ropper AH, Brown RH*. Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2005.
21. *Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM*. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;76:481-508.
22. *Bente D*. Vigilance and evaluation of psychotropic drug effect on EEG. *Pharmacopsychiatry* 1979;12:137-47. <http://dx.doi.org/doi:10.1055/s-0028-1094604>
23. *Puskás S*. EEG source localization using LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography). *Clin. Neurosci/Idegyogy Sz* 2011;64:110-8.
24. *Thatcher RW, Biver CJ, North D*. Spatial-temporal current source correlations and cortical connectivity. *Clin EEG Neurosci* 2007;38:35-48. <http://dx.doi.org/doi:10.1177/155005940703800109>
25. *Wendling F, Ansari-Asl K, Bartolomei F, Senhadji L*. From EEG signals to brain connectivity: a model-based evaluation of interdependence measures. *J Neurosci Methods* 2009;183:9-18. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jneumeth.2009.04.021>
26. *Grave de Peralta Menendez R, Murray MM, Michel CM, Martuzzi R, Gonzalez Andino SL*. Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *Neuroimage* 2004;21:527-39. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.051>
27. *Spisák T, Opposits G, Kis SA, Pohubi L, Jakab A, Puskás S, et al*. BrainCON: Graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization software. In: European Society of Radiology (eds.). Electronic presentation online system: ECR Congress. Vienna, Austria; 2013. C-2586.
28. *Talairach J, Tournoux P*. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: Three-dimensional proportional system. Stuttgart: Georg Thieme; 1988.

29. Szava S, Valdes P, Biscay R, Galan L, Bosch J, Clark I, et al. High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topogr* 1994;6:211-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/BF01187711>
30. Klimesch W. EEG alpha and  $\theta$  oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res* 1999;29:169-95. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
31. Gratton C, Nomura EM, Pérez F, D'Esposito M. Focal brain lesions to critical locations cause widespread disruption of the modular organization of the brain. *J Cognitive Neurosci* 2012;24:1275-85. [http://dx.doi.org/doi:10.1162/jocn\\_a\\_00222](http://dx.doi.org/doi:10.1162/jocn_a_00222)
32. van Meer MPA, Otte WM, van der Marel K, Nijboer CH, Kavelaars A, van der Sprenkel JWB, et al. Extent of bilateral neuronal network reorganization and functional recovery in relation to stroke severity. *J Neurosci* 2012;32:4495-507. <http://dx.doi.org/doi:10.1523/JNEUROSCI.3662-11.2012>
33. Silasi G, Murphy TM. Stroke and connectome: how connectivity guides therapeutic intervention. *Neuron* 2014;83:1345-65. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuron.2014.08.052>
34. Harmony T, Marosi E, Fernandez T, Bernal J, Silva J, Rodriguez M, et al. EEG coherences in patients with brain lesions. *Int J Neurosci* 1994;74:203-26. <http://dx.doi.org/doi:10.3109/00207459408987240>
35. Bartolomei F, Bosma I, Klein M, Baayen JC, Reijneveld JC, Postma TJ. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Ann Neurol* 2006;59:128-38. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.20710>
36. Guggisberg AG, Honma SM, Findlay AM, Dalal SS, Kirsch HE, Berger MS, et al. Mapping functional connectivity in patients with brain lesions. *Ann Neurol* 2008;63:193-203. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.21224>
37. Dubovik S, Pignat JM, Ptak R, Aboulafia T, Allet L, Gillabert N et al. The behavioral significance of coherent resting-state oscillations after stroke. *NeuroImage* 2012; 61:249-57. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.024>
38. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, et al. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms *Int J Psychophysiol* 2016;103:88-102. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
39. Schoonheim MM, Geurts JJ, Landi D, Douw L, van der Meer ML, Vrenken H, et al. Functional connectivity changes in multiple sclerosis patients: a graph analytical study of MEG resting state data. *Hum Brain Map* 2013;34:52-61. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/hbm.21424>
40. Zhang XD, Wen JQ, Xu Q, Qi R, Chen HJ, Kong X et al. Altered long- and short-range functional connectivity in the patients with end-stage renal disease: a resting-state functional MRI study. *Metab Brain Dis* 2015;30:1175-86. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s11011-015-9683-z>
41. Nunez PL, Wingeier BM, Silberstein RB. Spatio-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapping* 2001;13:125-64. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/hbm.1030>
42. Calli C, Ozel AA, Savas R, Kitis O, Yünten N, Sener RN. Proton MR spectroscopy in the diagnosis and differentiation of encephalitis from other mimicking lesion. *J Neuroradiol* 2002;29:23-8.
43. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Weeden VJ. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology* 2008;6:1479-93. <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pbio.0060159>
44. Pujol J, del Hoyo L, Blanco-Hinojo L, de Sola S, Maciá D, Martínez-Vilavella G. Anomalous brain functional connectivity contributing to poor adaptive behavior in Down syndrome. *Cortex* 2015;64:148-56. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.cortex.2014.10.012>
45. Anderson J, Hamandi K. Understanding juvenile myoclonic epilepsy: Contributions from neuroimaging. *Epilepsy Res* 201;94:127-37. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.03.008>
46. O'Muircheartaigh J, Vollmar C., Barker GJ, Kumari V, Symms MR, Thompson P, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2011;76:34-40. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e318203e93d>
47. Ronan L, Alhuasaini S, Scanlon C, Doherty CP, Delanty N, Fitzsimons M. Widespread cortical morphological changes in juvenile myoclonic epilepsy: evidence from structural MRI. *Epilepsia* 2012;53:651-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03413.x>
48. Besseling RMH, Jansen JFA, Overvliet GM, van der Kruis SJM, Ebus SCM, de Louw AJA. Delayed convergence between network structure and function in rolandic epilepsy. *Frontiers in Human Neurosci* 2014;9:704. <http://dx.doi.org/doi:10.3389/fnhum.2014.00704>
49. Lin K, Carrete H Jr, Lin J, Peruchi MM, de Araújo Filho GM, Guaranha MSBG, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1191-200. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01948.x>
50. Puskás S, Bessenyi M, Fekete I, Hollódy K, Clemens B. Quantitative EEG abnormalities in persons with "pure" epileptic predisposition without epilepsy: a low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. *Epilepsy Res* 2010;91:94-100. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.eplepsyres.2010.07.001>
51. Hermann BP, Dabbs K, Becker T, Jones JE, Gutierrez AM, Wendt G, et al. Brain development in children with new onset epilepsy: a prospective controlled cohort investigation. *Epilepsia* 2010;51:2038-46. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02563.x>
52. Xue K, Luo C, Zhang D, Yang T, Li J, Gong D, et al. Diffusion tensor tractography reveals disrupted structural connectivity in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108:125-38. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.10.002>
53. Douw L, de Groot M, van Dellen E, Heimans JJ, Ronner HE, Stam CJ, et al. 'Functional connectivity' is a sensitive predictor of epilepsy diagnosis after the first seizure. *PLoS One* 2010;5:e10839. <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0010839>
54. Horstmann MT, Bialonski S, Noennig N, Mai H, Prusseit J, Wellmer J, et al. State-dependent properties of epileptic brain networks: comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiol* 2010;121:172-85. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.clinph.2009.10.013>
55. Clemens B, Puskás S, Besenyi M, Spisák T, Opposits G, Hollódy K, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states. *Epilepsy Res* 2013;106:357-69. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.06.017>
56. John ER. From synchronous neuronal discharges to subjective awareness? *Prog Brain Res* 2005;150:143-71. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0079-6123\(05\)50011-6](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0079-6123(05)50011-6)
57. Knyazev GG. EEG  $\delta$  oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci and Biobehavioral Res* 2011;36:677-95. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neubiorev.2011.10.002>

58. *Kitano H.* Biological robustness. *Nature Reviews Genetics*. 2004;5:826-37. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/nrg1471>
59. *Assenza G, Pellegrino G, Tombini M, Di Pino G, Di Lazzaro V.* Wakefulness  $\delta$  waves increase after cortical plasticity induction. *Clin Neurophysiol* 2014;126:1221-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.clinph.2014.09.029>
60. *Basar E, Schürmann M.* Brain functioning: Integrative Models. In: *Basar E* (ed.). *Brain function and oscillations*. Vol. II: Integrative brain function. Neurophysiology and cognitive processes. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1999. p. 393-406.
61. *Kahana MJ, Seelig D, Madsen JR.*  $\Theta$  returns. *Current Opinion Neurobiol* 2001;11:739-44. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0959-4388\(01\)00278-1](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0959-4388(01)00278-1)
62. *Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J.* The brainweb: phase synchronization and large scale intergration. *Nature Reviews Neuroscience* 2001;2:229-39. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/35067550>
63. *Buzsaki G.* *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press; 2006. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>
64. *Tewarie P, Hillebrand A, van Dellen E, Schoonheim MM, Barkhof F, Polman CH, et al.* Structural degree predicts functional network connectivity: a multimodal resting-state fMRI and MEG study. *NeuroImage* 2014;97:296-307. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.038>
65. *De Vico Fallani F, Rodrigues FA, da Fontoura Costa L, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, et al.* Multiple pathways analysis of brain functional networks from EEG signals: an application to real data. *Brain Topogr* 2010;23:344-54. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s10548-010-0152-z>
66. *Duffau H.* Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 2006;13:885-97. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jocn.2005.11.045>
67. *Loscalzo J, Kohane I, Barabási AL.* Human disease classification in the postgenomic era: a complex system approach to human pathobiology. *Molecular Systems Biology* 2007;3:124. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/msb4100163>
68. *De Vico Fallani F, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, La Rocca D, Maksuti E, et al.* Evaluation of the brain network organization from EEG signals: a preliminary evidence in stroke patients. *The Anatomical Record* 2009;292:2023-31. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ar.20965>
69. *Collin G, Sporns O, Mand RCW, van den Heuvel MP.* Structural and functional aspects relating to cost and benefit of rich club organization in the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 2014;24:2258-67. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/cercor/bht064>
70. *Crossley NA, Mechelli A, Scott J, Carletti F, Fox PT, McGuire P, et al.* The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* 2014;137:2382-95. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/brain/awu132>
71. *Llinás RL.* Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *PNAS* 1999;96:15222-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1073/pnas.96.26.15222>
72. *Jeanmonod D, Magnin M, Morel A.* Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common pathophysiology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 1996;119:363-75. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/brain/119.2.363>
73. *John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P.* Neurometrics: computer assisted differential diagnosis of brain dysfunction. *Science* 1988;293:162. <http://dx.doi.org/doi:10.1126/science.3336779>
74. *He Y, Dagher A, Chen Z, Charyl A, Tijdenbos A, Worsley K, et al.* Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 2009;132:3366-79. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/brain/awp089>
75. *Rocca MA, Valsasina P, Martinelli V, Misci P, Falini A, Comi G, et al.* Large-scale neuronal network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1449-57. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e31826d5f10>
76. *Schoonheim MM, Geurts JJ, Landi D, Douw L, van der Meer ML, Vrenken H, et al.* Functional connectivity changes in multiple sclerosis patients: a graph analytical study of MEG resting state data. *Hum Brain Mapp* 2013;34:52-61. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/hbm.21424>
77. *Tewarie P, Hillebrand A, Schoonheim MM, van Dijk BW, Geurts JJ, Barkhof F, et al.* Functional brain network analysis using minimum spanning trees in multiple sclerosis: an MEG source-space study. *Neuroimage* 2014;88:308-18. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2013.10.022>



# A NAPFÉNYES ÓRÁK ÉS A (VIOLENS) ÖNGYILKOSSÁGOK SZÁMÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE MAGYARORSZÁGON

BOZSONYI Károly<sup>1</sup>, ZONDA Tamás<sup>2</sup>, FÜLÖP Andrea<sup>3</sup>, BÁLINT Lajos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Károli Gáspár Református Egyetem, Társadalom- és Kommunikációtudományi Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Magyar Szuicídium-Prevenációs Társaság, Budapest

<sup>3</sup>Országos Meteorológiai Szolgálat, Budapest

<sup>4</sup>Népességtudományi Kutató Intézet, Budapest



<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0179>



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

## RELATIONSHIP BETWEEN THE NUMBER OF HOURS OF SUNSHINE AND THE NUMBER OF (VIOLENT) SUICIDES IN HUNGARY

Bozsonyi K, PhD; Zonda T, PhD; Fülöp A; Bálint L, PhD  
*Ideggogy Sz 2017;70(5-6):179-182.*

**Aim** – Studying the impact of the sunshine on the numbers of suicides. The number of suicides is highest in the late spring and early summer months, while it is lowest in the cold, gloomy winter. Although the exact causes are still unknown, there are some theories about this phenomenon. A number of studies conducted in recent years have concluded that the rise in suicide rate during the warm months might be due to an increased exposure to sunlight, especially in the cases of the violent method. We studied the validity of this hypothesis on a large Hungarian database.

**Methods and subjects** – We analyzed the number of monthly hours of sunshine and the number of suicides by sex and by violent vs. non-violent method over a 360-month period. Our sample consisted of 127 877 committed suicides between 1971 and 2000. The parabolic trend of seasonality had to be removed from the suicide time series, then regression analysis was conducted on the seasonally adjusted data.

**Results** – Our analysis revealed that in Hungary there was no statistically significant direct relationship between the number of hours of sunshine and the number of suicides. Moreover, there was no correlation between the hours of sunshine and the number of violent suicides either.

**Conclusion** – If the above claim were confirmed in subsequent research, it would mean that our current therapeutic regime should be reconsidered during the spring-summer seasons.

**Keywords:** suicide, effect of sunshine, violent suicide

**Célkitűzés** – Az öngyilkosságok szezonális fluktuációja speciális jelenségének vizsgálata. Régen ismert, hogy az öngyilkosságok száma a késő tavaszi–kora nyári hónapokban a legmagasabb, míg a hideg, borongós téli időszakban a legalacsonyabb. A pontos ok mindmáig ismeretlen. Az utóbbi években megjelent egy-két kutatás arra a következtetésre jutott, hogy a tavaszi–nyári hónapokban megemelkedő öngyilkossági gyakoriság oka a napfénynek való fokozottabb kitettség, főként a violens kivitelezésű esetekben. Ennek érvényességét vizsgáltuk meg a magyarországi adatokon.

**Módszer** – Vizsgálatunk során az 1971–2000 közötti 30 év hónapjaiban észlelhető napsütéses órák számát és a havonkénti befejezett öngyilkossági esetek számát használtuk, nemek és a violens-nem violens elkövetési módok szerinti bontásban. Az öngyilkossági idősről leválasztottuk a parabolikus trendet és a detrendelt adatokon végeztünk regresszióanalízist.

**A vizsgálat alanyai** – A fenti időszak alatt öngyilkossá lett 127 877 személy adatai.

**Eredmények** – Elemzésünk szerint Magyarországon nincs szignifikáns direkt kapcsolat a napsütéses órák száma és a kivitelezett öngyilkosságok száma között és nem találtunk összefüggést a napsütéses órák száma és a violens öngyilkosságok száma között sem.

**Következtetések** – Nem tudtuk megerősíteni hazai anyagon azon vizsgálatok eredményeit, melyek szerint a tavaszi–kora nyári időszakban észlelhető öngyilkossági csúcs és az emelkedett napfény mennyisége között kapcsolat lenne, mely még a violens kivitelezésekre sem volt kimutatható. További kutatások szükségesek ez irányban, mert adott esetben az év bizonyos időszakaiban az eddigi terápiás rezsim átgondolása is felmerülhet.

**Kulcsszavak:** öngyilkosság, napfényhatás, violens öngyilkosság

Levelező szerző (correspondent): Dr. BOZSONYI Károly, Károli Gáspár Református Egyetem, Társadalom- és Kommunikációtudományi Intézet, 1091 Budapest, Revitzky u. 4. E-mail: bozsonyi.karoly.bk@gmail.com

Érkezett: 2016. október. 1. Elfogadva: 2016. december. 9.

Az évszakok, az éghajlat változása több, különböző szervi, viselkedési és pszichés változást indukált a mérsékelt és a sarki övezeteken élő emberekben az évezredek során. Ezek a változások egyrészt a szervezet adaptív válaszai azokra a drámai változásokra, amit a meteorológiai tényezők jelentenek, másrészt maladaptív választ is okozhatnak az individuumok egy részénél, mint például a szezonális affektív zavar (SAD) vagy a megnövekedett impulzivitás, mely utóbbi összefüggésbe hozható az öngyilkosságok megemelkedett kockázatával. Régi megfigyelés, hogy az önpusztító cselekmények a tavaszi és (kora) nyári időszakban mutatnak maximumot (V–VII. hó), míg a téli hónapokban történik a legkevesebb tragikus cselekmény<sup>1, 2</sup>. A jelenség mindkét féltekén észlelhető, kiterjedt irodalmát, a szociodemográfiai, bioklimatikus és pszichoszociális teóriákat és a kérdés hazai helyzetét előző munkáinkban foglaltuk össze<sup>3, 4</sup>.

Az utóbbi évtizedekben az öngyilkosságok szezonális fluktuációjában az agyi monoamin-rendszer (ezen belül is a szerotonin) kulcsfontosságú szerepét hangsúlyozza a kutatás, mely – úgy tűnik – minden viselkedési zavarban meghatározó (evészavarok, depresszió, suicidium, impulzivitás, violence, szorongás, OCD, a tünetek szezonális változása, neuroendokrin és vascularis zavarok, a testhőmérséklet regulációja). „A szerotonin vezérli az egészet vagy más történések a szerotonint?” teszi fel – talán nem indokolatlan szarkazmussal – a kérdést egy szerző<sup>5</sup>. A kutatások állomásait idézzük igen röviden az alábbiakban.

Egy populációsintű mintában a szérum szerotonszintjét vizsgálták, ami magasabbnak mutatkozott a violens személyeknél, mint a nem violenseknél<sup>6</sup>. Egy belga kutatás több klimatikus faktort vizsgált öngyilkosságban, balesetben, nem meghatározható ok miatt meghaltak, valamint gyilkosságot elkövető személyeknél. A hőmérséklet és napsugárzás tartama kifejezett pozitív kapcsolatot mutatott a violens öngyilkosságok számával, míg a nem violens okokból meghaltaknál semmiféle klimatikus faktoral nem volt kapcsolat<sup>7</sup>. A violens öngyilkosságok és a havi napfény mennyiség között pozitív kapcsolatot figyelt meg pár szerző<sup>8, 9</sup>. Magasabb öngyilkossági szezonalitást találtak azoknál az egyéneknél is, akiket SSRI-vel kezeltek összehasonlítva azokkal, akik más típusú AD-t vagy semmiféle antidepresszív kezelést nem kaptak<sup>10</sup>. Felvetik, hogy a napfény az öngyilkosság triggerként működik<sup>11</sup>, illetve a napfény természetes antidepressívumként viselkedik: előbb hat a motivációra és később a hangulatra<sup>12</sup>. Az utóbbi években pár esetben modern *képalkotó vizsgálatok* is történtek,

melyek az emberi agy monoaminerg rendszere és a violens magatartás összefüggését, a szerotonin hatásának megismerését célozták<sup>13</sup>. Egy másik vizsgálat szerint a magasabb szerotonintranszporter-sűrűség összefügg az alacsonyabb szinaptikus szerotoninszinttel, mely képes megmagyarázni a normális és a kóros viselkedések szezonális változásait<sup>14</sup>. Két újabb vizsgálat szerint a napsütéses órák számának emelkedése pozitív korrelációban van a violens öngyilkosságok számával, míg a nem violens elkövetőknél ez nem észlelhető. A szerzők jelzik, hogy a napfénykitettség hatása a szerotoninmetabolizmusra további vizsgálatokra szorul<sup>15, 16</sup>. (A szerzők első munkájukban<sup>15</sup> nem kezelték az adatokban markánsan jelen levő szezonális komponensek problémáját. Második munkájukban<sup>16</sup> ezt korrigálták).

## Vizsgálati anyag

Vizsgálatunk során az 1971–2000 közötti 30 év 360 hónapjában észlelhető napsütéses órák számát és a havonkénti befejezett öngyilkossági esetek számát használtuk, *nemek* és a *violens-nem violens* elkövetési módok szerinti bontásban. A violens, illetve nem violens kivitelezési módszereket illetően az irodalomban használt és elfogadott osztályozást követtük: violens (ICD-8/9: E953–E958; ICD-10: X70–X84); nem violens: ICD-8/9: E950–E952; ICD-10: X60–X69). A meteorológiai adatok az Országos Meteorológiai Szolgálat, míg az öngyilkossági adatok a Központi Statisztikai Hivatal adatbázisából származnak. A vizsgált időszakban 127 877 befejezett öngyilkosság szerepel az adatbázisban. Az esetszámok havi eloszlását nemenkénti bontásban és a napfényes órák havi mennyiségét az **1. táblázatban** közöljük.

## Módszer

Mind az öngyilkosságok, mind a napsütéses órák havonkénti száma közismerten erős szezonális ingadozást mutat egy adott éven belül. Emiatt a két idősor között természetesen szignifikáns korrelációt lehet találni, függetlenül attól, hogy van-e oksági kapcsolat a két jelenség között. Amennyiben nincs oksági kapcsolat a vizsgált változók között, akkor a korrelációt nem tekinthetjük valódinak (spurious correlation). Ha meg akarunk bizonyosodni arról, hogy a két jelenség között valóban van kapcsolat, akkor a szezonális komponensektől (és esetleg az idősorokban jelen levő egyéb determinisztikus

struktúráktól, például trendkomponens) megtisztított adatok korrelációját kell megvizsgálni. Ezt a célt többféle módon is el lehet érni, mi jelen tanulmányunkban a következő megoldást választottuk. A rendelkezésre álló 30 év (1971–2000) azonos hónapjait tekintettük statisztikai sokaságnak (így 12 sokaságunk keletkezett a hónapok szerint). Mivel az elemzett 30 évben markáns parabolikus trend figyelhető meg az öngyilkossági adatokban, az öngyilkossági idősről leválasztottuk a parabolikus trendet az alább specifikált egyenlet szerint:

$$y_t = C + \beta_1 t^2 + \beta_2 t + \varepsilon_t$$

ahol  $y_t$  az öngyilkosságok száma a  $t$ . év adott hónapjában,  $t$  az évek sorszáma (1970:  $t=0$ ),  $\varepsilon_t$  reziduális véletlen komponens,  $C$  és  $\beta_i$  a becült regressziós paraméterek.

A napsütéses órák számában a nyári hónapokban figyeltünk csak meg egy gyenge, de szignifikáns lineáris trendkomponenst, ezt szintén eltávolítottuk az adatokból. Ebben az esetben a következő alakú lineáris modellt becültük:

$$z_t = C^* + \beta_1 t + \omega_t$$

ahol  $z_t$  a napsütéses órák száma a  $t$ . év adott hónapjában,  $t$  az évek sorszáma (1970:  $t=0$ ),  $\omega_t$  reziduális véletlen komponens,  $C^*$  és  $\beta_1$  a becült regressziós paraméterek.

Az ily módon illesztett trendek eltávolítása segítségével detrendelt adatokon végeztük ez után a regressziós elemzéseket. Minden hónapban illesztettünk négy darab lineáris regressziós modellt, melyek a következő szerkezetűek voltak. Független változó mindig a napsütéses órák (detrendelés utáni) száma volt. Független változók: férfi öngyilkosságok száma a hónapban, női öngyilkosságok száma a hónapban, violens öngyilkosságok száma a hónapban, nem violens öngyilkosságok száma a hónapban. A feltételezett kapcsolatot kifejező egyenletet az alábbi specifikáció alapján becültük:

$$\varepsilon_t = C^{**} + \varrho \omega_t + \vartheta_t$$

ahol  $\varepsilon_t$  a havi öngyilkosságok számok eltérése a hosszú távú trendtől a  $t$ . év adott hónapjában,  $t$  az évek sorszáma (1970:  $t=0$ ),  $\omega_t$  a napsütéses órák számának eltérése a hosszú távú trendtől a  $t$ . év adott hónapjában,  $C^{**}$  és  $\varrho$  a becült regressziós paraméterek,  $\vartheta_t$  reziduális véletlen komponens.

## Eredmények és megbeszélés

Hipotézisünk az volt, hogy a hosszú idősről az adott hónap havi napsütéses órák száma és a havi öngyilkosságok

**1. táblázat.** Az öngyilkos személyek száma (1971–2010) havi és nemi bontásban, az adott hónapok napfénytartama órákban

	Férfi	Nő	Összesen	Napfénytartam
Január	6039	2580	8619	61
Február	5879	2411	8290	95
Március	8008	3172	11180	144
Április	8353	3306	11659	181
Május	9052	3534	12586	239
Június	9060	3451	12511	247
Július	8835	3489	12324	270
Augusztus	8235	3334	11569	257
Szeptember	7599	3134	10733	190
Október	7341	3092	10433	146
November	6378	2832	9210	73
December	6133	2630	8763	51

**2. táblázat.** A napsütéses órák és az öngyilkosságok száma közötti havonkénti korrelációk nemek szerinti bontásban (1971–2000)

	Férfi (df=28)		Nő (df=28)	
	R	Sig. P	R	Sig. P
Január	0,228	0,217	0,021	0,907
Február	-0,118	0,524	-0,032	0,863
Március	0,109	0,559	0,141	0,446
Április	-0,088	0,641	0,194	0,302
Május	0,042	0,822	0,127	0,502
Június	0,075	0,690	0,079	0,678
Július	0,113	0,550	-0,039	0,835
Augusztus	0,156	0,408	0,015	0,937
Szeptember	0,164	0,384	0,022	0,904
Október	0,056	0,767	-0,059	0,756
November	-0,083	0,662	-0,207	0,271
December	0,087	0,645	-0,360	0,050

df: szabadságfok, R: együttható, Sig. P: szignifikancia p-érték

száma között szignifikáns direkt összefüggés van, illetve a magas napsütéses időszakban a violens kivitelezésű öngyilkosságok száma emelkedik, a szezonális hatásokon túlmenően is. Természetesen ilyen koincidenziákat okozhat a véletlen is. Regresszióelemzésre van szükség, hogy megtudjuk azt, hogy a megfigyelt koincidenziákat a véletlen okozta-e avagy a feltételezett oksági mechanizmus. Vizsgálataink alapján hipotézisünk nem nyert bizonyítást. Egyik csoportban és egyik hónapban sem találtunk szignifikáns korrelációt. A férfi és női esetszámok elemzésének részletes eredményeit a **2. táblázat** mutatja. A violens-nem violens bontás részletes eredményeit a **3. táblázatban** közöljük, mely mutatja, hogy ott sem jelentkezett szignifikáns összefüggés.

**3. táblázat.** A napsütéses órák és az öngyilkosságok száma közötti havonkénti korrelációk kivitelezési mód (violens-nem violens) szerinti bontásban (1971–2000)

	Violens (df=28)		Nem violens (df=28)	
	R	Sig. P	R	Sig. P
Január	0,222	0,229	0,066	0,720
Február	-0,251	0,173	0,132	0,476
Március	0,242	0,188	-0,077	0,680
Április	0,007	0,969	0,012	0,947
Május	-0,021	0,910	0,188	0,317
Június	0,106	0,576	0,028	0,879
Július	0,141	0,456	-0,014	0,941
Augusztus	0,036	0,847	0,136	0,470
Szeptember	0,085	0,655	0,124	0,511
Október	-0,062	0,744	0,103	0,584
November	-0,213	0,256	-0,020	0,912
December	-0,107	0,570	-0,047	0,803

df: szabadságfok, R: együttható, Sig. P: szignifikancia p-érték

Elemzésünk alapján úgy tűnik, hogy Magyarországon nincs szignifikáns direkt kapcsolat a napsütéses órák száma és a kivitelezett öngyilkosságok száma között és éppígy nem találtunk összefüggést a napsütéses órák száma és a violens öngyilkosságok száma között sem. A fentiekből következik, hogy adataink nem tudták megerősíteni azon vizsgálatok eredményeit sem, melyek szerint a napfény antidepresszívumként viselkedik<sup>12</sup>, illetve a napfény az öngyilkosság triggereként működik<sup>11</sup>, s mely jelenségek mögött a napfény hatására emelkedő szerotonin szint tehető felelőssé. A vizsgálatok száma azonban még nem elégséges és nem eléggé egybehangzó, ezért további kutatásokra van szükség. Ha azonban a napfényteória egyértelműen beigazolódik, úgy a későbbiekben a jelen terápiás gyakorlat átgondolása válhat szükségessé, legalábbis a tavaszi–kora nyári időszakokra nézve.

## IRODALOM

- Morselli E. Suicide: An essay on comparative statistics. London: Paul Kegan; 1881.
- Durkheim E. Az öngyilkosság. Budapest: Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó; 1897/1982.
- Bozsonyi K, Zonda T, Veres E. Az öngyilkosságok szezonális fluctuációja Magyarországon (1970–2000). Psych Hung 2003;18(6):391-8.
- Zonda T, Bozsonyi K, Veres E. Seasonal fluctuation of suicide in Hungary 1970–2000. Arch Suicide Res 2005;9:77-85. <https://doi.org/10.1080/13811110590512967>
- Brewerton TD. Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. Psychoneuroendocrinology 1995;20(6):561-90. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00001-5](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00001-5)
- Moffitt TE, Brammer GL, Caspi A, Fawcett JP, Raleigh M, Yuwiler A, Silva P. Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study. Biological psychiatry 1998 Mar 15;43(6):446-57.
- Linkowski P, Martin F, De Maertelaer V. Effect of some climatic factors on violent and nonviolent suicides in Belgium. J Affect Disord 1992;25:161-6. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(92\)90001-M](https://doi.org/10.1016/0165-0327(92)90001-M)
- Maes M, Cosyns P, Meltzer HY, De Meyer F, Peeters D. Seasonality in violent suicide but not in nonviolent suicide or homicide. Am J Psychiatry 1993;150:1380-5. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.9.1380>
- Młodożeniec A, Brodński WA, Polewka A, Bembek A. Seasonality of suicide in Poland. Analysis of the main statistical office data for the years 1999–2003. Psychiatr Pol 2010;44(1):61-9.
- Makris GD, Reutfors J, Ösby U, Isacson G, Frangakis C, Ekblom A, et al. Suicide seasonality and antidepressants: a register-based study in Sweden. Acta Psych Scand 2013; 127(2):117-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01891.x>
- Petridou E, Papadopoulos FC, Frangakis CE, Skalkidou A, Trichopoulos D. A role of sun shine in the triggering of suicide. Epidemiology 2002;13(1):106-9. <https://doi.org/10.1097/00001648-200201000-00017>
- Papadopoulos FC, Frangakis CE, Skalkidou A, Petridou E, Stevens RG, Trichopoulos D. Exploring lag and duration effect of sunshine in triggering suicide. J Affect Disord 2005;88(3):287-97. Epub 2005 Sep 21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.08.010>
- Tiihonen J, Kuikka JT, Bergström KA, Karhu J, Viinamäki H, Lehtonen J, et al. Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour. Eur J Nucl Med 1997;24:1253-60. <https://doi.org/10.1007/s002590050149>
- Praschak-Rieder N, Willeit M, Wilson AA, Houle S, Meyer JH. Seasonal variation in human brain serotonin transporter binding. Arch Gen Psychiatr 2008;65 (9):1072-8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1072>
- Vyssoki B, Praschak-Rieder N, Sonneck G, Blüml V, Willeit M, Kasper S, et al. Effects of sunshine on suicide rates. Compr Psychiatry 2012;53(5):535-9. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.06.003>
- Vyssoki B, Kapusta ND, Praschak-Rieder N, Dorffner G, Willeit M. Direct effect of sunshine on suicide. JAMA Psychiatry 2014;71(11):1231-7. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1198>

# NATALIZUMABKEZELÉSEL SZERZETT TAPASZTALATAINK A SEMMELWEIS EGYETEM NEUROLÓGIAI KLINIKÁJÁN

GOMBOS Barbara<sup>1, 2</sup>, ILJICSOV Anna<sup>1</sup>, BARSÍ Péter<sup>3</sup>, HEGEDÜS Katalin<sup>1</sup>, SIMÓ Magdolna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Nyíró Gyula Kórház – OPAI, Neurológiai Osztály, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, MR Kutatóközpont, Budapest



<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0185>



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

## EXPERIENCE WITH NATALIZUMAB-TREATMENT AT SEMMELWEIS UNIVERSITY

Gombos B, MD; Iljicsov A, MD; Barsi P, MD, PhD;

Hegedüs K; Simó M, MD, PhD

**Ideggyogy Sz 2017;70(5–6):185–191.**

A sclerosis multiplex autoimmun demyelinisatióval járó neurodegeneratív betegség, relapszáló-remittáló kórformájának kezelésére az elmúlt két évtizedben több parenterális, illetve a legutóbbi években per os gyógyszer került bevezetésre.

A natalizumabkezelést (NTZ) Magyarországon 2010 óta második vonalban, kifejezetten aktív betegségfolyás esetén alkalmazhatjuk. Mindezen hatásait nem a klasszikus immunmodulánsokra jellemző hatásmechanizmus alapján fejtjük ki, hanem specifikusabban hat azáltal, hogy az immunsejtek központi idegrendszerbe való belépését akadályozza meg, így a szisztémás immunaktivitást nem gátolja. Több klinikai vizsgálat alátámasztotta hatékonyságát és biztonságosságát. Az NTZ-kezelés mellett kialakuló szövődmények közül a progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) kell kiemelnünk, amelynek előfordulását a John Cunningham-vírus (JCV) -pozitivitás, két évnél hosszabb alkalmazás és a terápiát megelőző immunszuppresszív kezelés befolyásolja.

Közleményünkben az SE Neurológiai Klinikáján az elmúlt hat évben natalizumabmal kezelt betegek gondozása során nyert tapasztalatainkat ismertetjük. A betegségaktivitás jelentős csökkenését figyeltük meg betegeinknél, igen nagy hányaduknál mind klinikailag (36/37), mind radiológiailag (34/37) inaktívvá vált a betegség. A betegek életminősége jelentősen javult a kezelés során. A nemzetközi szakirodalomban leírtakkal egyezően megállapíthatjuk, hogy a natalizumabkezelés a megfelelően kiválasztott betegcsoportban igen hatékony, és a beteg számára kevés kényelmetlenséggel adható készítmény.

**Kulcsszavak:** relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, natalizumab, John Cunningham-vírus, progresszív multifokális leukoencephalopathia

Multiple sclerosis is an autoimmune demyelinating disorder of the central nervous system. During the last two decades, numerous disease modifying drugs have been introduced for the treatment of the relapsing-remitting form of the disease.

Since 2010, natalizumab (NTZ) treatment has been used as a second-line therapy for patients with breakthrough disease. In comparison to conventional immunomodulant drugs, NTZ has a more specific effect in that it prevents the entry of immune cells into the central nervous system without interfering with systemic immune response. The efficacy and the safety of NTZ have been confirmed by several studies. The most severe side-effect of NTZ is progressive multifocal leukoencephalopathy, which has been associated with an increased incidence in patients with anti-JCV antibody positivity, and in those who have been undergoing NTZ treatment for over two years and who have received prior immunosuppressive therapy.

In the present study, our experience with natalizumab treatment of 37 patients at the Department of Neurology of Semmelweis University during the last 6 years is presented. We have observed a significant decrease of disease activity in our patients; in many cases the disease has become inactive both clinically (36/37) and radiologically (34/37). The patients' quality of life has improved significantly during the treatment. In accordance with the literature, we confirm that NTZ is a highly effective treatment in a carefully selected patient group, and can be administered without significant inconvenience to the patient.

**Keywords:** relapsing-remitting multiple sclerosis, natalizumab, John Cunningham-virus, progressive multifocal leukoencephalopathy

Levelező szerző (correspondent): Dr. GOMBOS Barbara, Nyíró Gyula Kórház – OPAI, Neurológiai Osztály; 1135 Budapest, Lehel u. 59. Telefon: (06-1) 451-2600, e-mail: bbgombos@gmail.com

Érkezett: 2017. március 28. Elfogadva: 2017. május 2.

**A**sclerosis multiplex a központi idegrendszer leggyakoribb krónikus gyulladáshoz vezető megbetegedése. Jellemzően 20 és 40 éves kor között kezdődik, vagyis a fiatal felnőttkorra tehető a betegség indulása és legnagyobb aktivitása is. Prevalenciája Európában átlagosan 80/100 000, a világon körülbelül 2,5 millió ember él együtt ezzel a betegséggel, Magyarországon 8-10 000 körül lehet a betegek száma.

A relapszáló-remittáló (RRSM) kórlefolyást mutató betegek kezelésében az 1990-es évek elejétől jelentek meg az új immunmoduláns készítmények, amelyek érdemi változást hoztak a betegség aktivitásának csökkentésében, a progresszió lassításában. Első választandó gyógyszeres kezelési formák hazánkban: az interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ -1a intramuscularisan, subcutan és IFN- $\beta$ -1b intramuscularisan) és a glatiramer-acetát (subcutan), illetve a legutóbbi években engedélyezett per os adagolható készítmények: a teriflunomid és dimetil-fumarát.

Szintén első vonalbeli készítmény Európában az alemtuzumab (Magyarországon jelenleg egyedi méltányosság formájában érhető el). Második vonalbeli szerek: az intravénásan adható natalizumab és a per os alkalmazású fingolimod.

## Hatásmechanizmus, hatékonyság, biztonságosság

A natalizumab egy humanizált IgG4-típusú monoklonális antitest, amely kötődik az  $\alpha_4\beta_1$ - (VLA-4, very late activating antigen-4) és az  $\alpha_4\beta_7$  integrin család  $\alpha_4$  alegységéhez. A natalizumab a lymphocyták felszínén található  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4) blokkolásával megakadályozza, hogy létrejöjjön az interakció az integrin és a vér-agy gát aktivált endothelsejtjeinek felszínén lévő VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) receptor között, így az aktivált lymphocyták nem jutnak át a vér-agy gáton a központi idegrendszerbe és ezáltal csökken a gyulladáshoz vezető válasz.

A natalizumab hatékonyságát a nagy aktivitású relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben több vizsgálat is igazolta. Az AFFIRM vizsgálat eredményei szerint placebóval összehasonlítva az éves relapszusrátát 68%-kal, a rokkantság progresszióját 42%-kal csökkentette. Az MR-vizsgálatok tanúsága szerint a kezelés második éve alatt 92%-kal csökkent a gadolíniumhalmozó laesiók száma és 83%-kal volt kevesebb az új vagy megnagyobbodott T2-hiperintenzív laesiók száma, illetve hasonlóan csökkent az új T1-jelszegény elváltozások megjelenése is (76%-kal)<sup>1,2</sup>.

A klinikai vizsgálatok szerint a kezelés során

hasonló számban jelentkeztek fertőző betegségek, mint a placebo csoportban, emellett előfordultak allergiás reakciók<sup>1</sup>. Megfigyeltek tartós antitestképzést is a natalizumab ellen. Ezen antitestek (NTZ-AT) a terápia első három hónapjában jelentek meg a kezelték 9%-ában, de csak 6%-ban maradtak fenn tartósan. Az utóbbi csoportban a kezelés kimutathatóan veszített a hatékonyságából, összehasonlítva az NTZ-AT-negatív betegekkel<sup>3</sup>.

A betegek kiválasztása, illetve a terápia alatti követése során figyelembe kell venni a kezelés mellett esetlegesen fellépő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) lehetőségét is. A PML-t egy opportunist fertőzés okozza, amelynek a kórokozója a polyomavírusok közé tartozó John Cunningham-vírus (JCV), ami az oligodendroglia elpusztítása révén okoz súlyos demyelinizációt. Jellemző a szubakut kezdet, lassú progresszió és változatos tünettan: aphasia, kognitív és neuropszichológiai elváltozások, retrochiasmális vizuális deficit, hemiparesis, epilepsziás rohamok. A betegség kezelés mellett is sokszor letális, illetve maradványtüneteket okoz.

A PML lehetősége miatt a natalizumabbal kezelt betegek szoros megfigyelése, ellenőrzése szükséges. A rendszeres koponya-MR-vizsgálatok a PML korai diagnózisát segítik. A PML-es laesióra jellemző, hogy a T2-, FLAIR- és DWI-felvételeken hiperintenzek és a T1-súlyozottakon hipointenzív, a nagy kiterjedés ellenére nem jár térfoglaló hatással, illetve a kéreg alatt helyezkedik el, a szürkeállomány felé élesen elhatárolódik, míg a fehérállomány felé a laesio határa nem egyértelmű<sup>4</sup>.

A PML kialakulásával kapcsolatos legfontosabb rizikófaktorok; JCV-szeropozitivitás, megelőző immunszuppresszív kezelés (például azathioprin, methotrexat, mitoxantron, ciklofoszfamid és mifofenolát-mofetil) és 24 hónapnál hosszabb tartamú NTZ-kezelés<sup>5</sup>.

Az elmúlt években folytatott további megfigyelések és 125 000 natalizumabkezelésben részesült beteg vizsgálati eredményei alapján a JCV-ellenes antitest szérumszintje (JCV-index) összefügg a PML kialakulásának rizikójával, így az index meghatározása pontosítja a kockázatbecslését (**1. ábra**). Ezzel az új ismerettel jelentősen változott a felfogásunk a biztonságos betegbeválasztással és a két éven túli alkalmazással kapcsolatban. A betegek számára is pontosabb tájékoztatás adható a terápia veszélyeiről.

A PML kockázata alacsony, ha az index értéke 0,9 vagy alacsonyabb, ugyanakkor 1,5-es index felett jelentősen emelkedik azoknál a betegeknél, akiket több mint két éve kezelnek natalizumabbal. A JCV-szeronegatív betegeknél a PML becsült

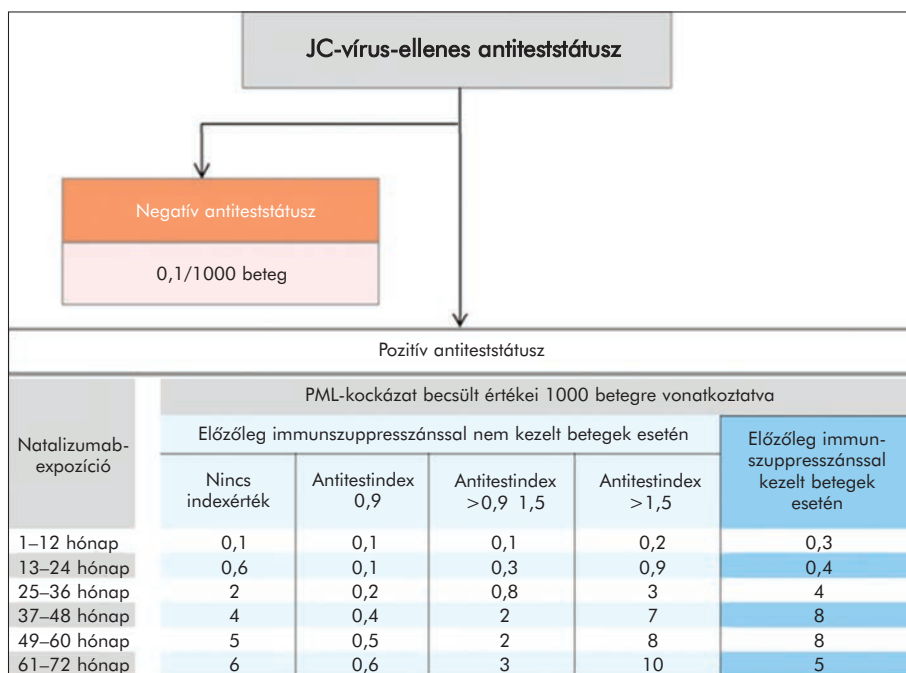
előfordulása 1/10 000. Ha a terápia rövidebb, mint két év és alacsony JCV-indexű a beteg, akkor a rizikó 1/10 000 és ez az érték két év felett 1/5000–1/1666-ra módosul. Magas (>1,5) JCV-indexű beteg esetén a PML kockázata 24 hónap alatt 1/5000–1/1111 között lesz és 24 hónapot meghaladó kezelési idő esetén a kockázat növekedik: 1/333–1/100<sup>6-8</sup>.

Újabb vizsgálati eredmények szerint a PML előfordulása magasabb, ha az L-szelektint expresszázó CD4+T-sejtek száma csökken<sup>9</sup>. Az MR-vizsgálatnak kiemelt szerepe van a tünetmentes, korai PML felismerésében, de a diagnózis igazolásához a liquorból kell PCR-vizsgálatot végezni a JCV-DNS kimutatásához. A minél korábban elkezdett kezeléssel csökkenteni lehet a károsodás mértékét. Az NTZ elhagyása mellett plazmaferézist kell végezni és szteroidkezelést kell indítani. A terápiás eredmény kedvezőbb, ha a beteg fiatal, a PML előtti EDSS értéke alacsony, és ha a diagnózist minél előbb felállítjuk<sup>10</sup>.

## A valós klinikai gyakorlatban elért eredmények

A világszerte folyó további tanulmányok, a klinikai gyakorlatban alkalmazott terápiáról való visszajelzések, megfigyelések segítenek abban, hogy felbecsülhessük a kezelés biztonsági profilját. Ehhez járult hozzá egy átfogó kockázatkezelési terv kidolgozása, amelynek része a TOUCH (Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health) gyógyszerfelírási program, illetve TYGRIS (Tysabri Global Observation Program in Safety) tanulmány. Az elmúlt tíz évben a megfigyeléses tanulmányok a klinikai gyakorlatban alkalmazott kezeléssel kapcsolatban hasonló hatásosságról és tolerálhatóságról számolnak be, mint a korábbi klinikai vizsgálatok<sup>11, 12</sup>.

Egy 2016-ban publikált tanulmányban a 2014 márciusáig megjelent megfigyeléses vizsgálatok és országos regiszterek eredményeit összesítették. Huszonkét tanulmányt vettek alapul, amelyek közül hét prospektív, multicentrikus, 10 retrospektív vizsgálat, illetve a retrospektívvel átfedésben nyolc single-center vizsgálat volt (**1. táblázat**).



**1. ábra.** PML-kockázatbecslés a JCV-index, megelőző immunoszuppresszáns-kezelés és NTZ-terápiás idő figyelembevételével (Biogen – Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek a Tysabri kezelésében részesülő sclerosis multiplexes betegek ellátásához)

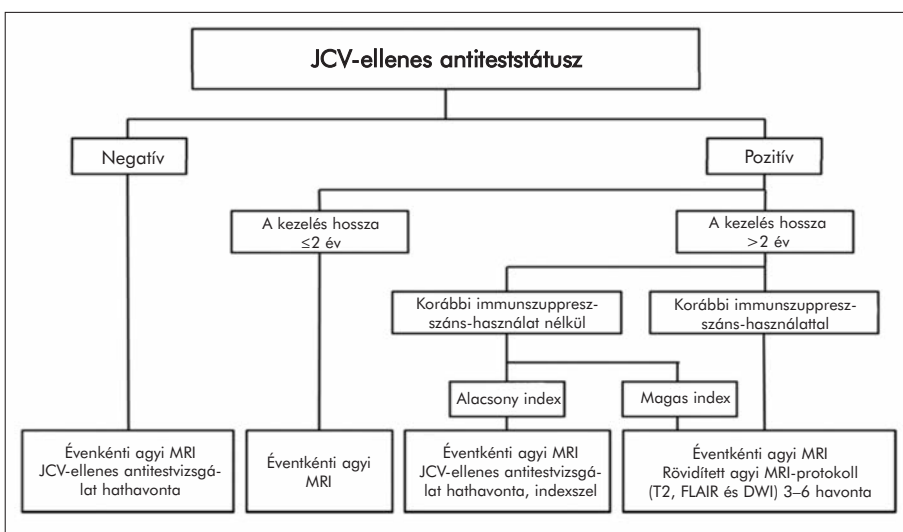
Az átlagos követési idő 0,7–2,0 év, a betegszám vizsgálatonként 30–3884 volt. A betegek átlagéletkora 29–41 év volt, az NTZ-kezelés indítása előtt évente két relapszusuk zajlott, és az EDSS-érték 2,7–4,8 között mozgott, továbbá a betegek 36–100%-ának volt gadolínium+ (Gd+) laesiója. Az AFFIRM vizsgálattal összevetve, ezekben a megfigyeléses vizsgálatokban a betegek idősebbek voltak, illetve hosszabb betegség-tartammal, magasabb EDSS-értékekkel rendelkeztek, tehát a betegpopuláció kissé különbözött a klinikai vizsgálatokban részt vett betegektől.

Az összesített eredmények szerint az NTZ-kezelés ideje alatt az éves relapszusráta 73–94%-os csökkenését figyelték meg, relapszusmentességet a betegek 51–91%-ánál értek el. Az EDSS-értékek a kezelés első három évében 0,5–1 pontos javulást mutattak a betegek 9–72%-nál és összességében a betegek 83%–96%-ánál a kezelés alatt stabil állapotot vagy javulást, kisebb hányadában (4–17%) a betegség progresszióját tapasztalták. Hét tanulmányban, amelyek másfél-két éves intervallumot öleltek fel, a betegek 35–82%-ánál igazoltak klinikailag remisszióban lévő betegséget, vagyis a betegnek relapszusuk nem volt, állapotuk nem progresszív. A Gd-halmozó gócok 78–94%-os csökkenést mutattak, újabb T2-laesiók a betegek 0–15%-ánál jelentkeztek. Az NTZ-terápia mellett radiológ-

**1. táblázat.** A megfigyeléses vizsgálatok és országos regiszterek eredményei (részlet)

RealWorld eredmények										
Ország	BEL	CAN	DEN	FR	FR	GER/SWT	IT	IT	SP	SWE
Betegszám	45	146	234	1204	3884	97	285	2971	1364	1152
Megfigyelési idő	0,9	1	0,3	2	5	1	2	3	1	3,8
Éves relapszusráta csökkenése (%)	84	76	73	79	89	91	92	NA	88	NA
Relapszusmentes betegek (%)	NA	67	63	NA	NA	80	78	NA	80	NA
Stabil/javuló EDSS-értékű betegek (%)	96	86	91	NA	49% javult	90	NA	96	94	84
Radiológiai NEDA (%)		71	NA	NA	81	NA	65	69	NA	NA
NA										
Klinikai NEDA (%)	82	NA	NA	47	NA	64	NA	NA	NA	NA
PML – n (%)	0	0	0	6 (0,4)	NA*	0	1(0,3)	2(0,1)	3(0,2)	

\*24 eset (három halálos) fordult elő a teljes francia natalizumabbal kezelt betegpopulációban (n=5000)



**2. ábra.** Követési séma a JCV-státusz alapján (Biogen – Orvosoknak szóló információ és kezelési irányelvek a Tysabri kezelésében részesülő sclerosis multiplexes betegek ellátásához)

giai szempontból aktivitás- és progressziómentes maradt a betegek 43–81%-a. A 22 vizsgálatból 20 a biztonságosságra és tolerálhatóságra vonatkozó adatokat is bemutatót: négy tanulmányban jelentettek PML-t, 0,03–0,4% incidenciával. Tizennégy tanulmányban írtak le antinatalizumab antitest kialakulására utaló eseteket. Benignus és malignus daganatok kifejlődése a betegek ≤1%-ában fordult elő<sup>13</sup>.

## Magyarországi klinikai gyakorlat

Magyarországon a natalizumab 2010 februárja óta engedélyezett második vonalbeli kezelésként a

nagy aktivitású relapszáló-remittáló kórlefordulásban. Javasolt az NTZ-terápia elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél nem alakul ki megfelelő terápiás válasz az első vonalbeli kezelésre. A nagyon aktív lefordulású, gyorsan romló RRSM esetén az NTZ első választandó készítmény lehet, amikor egy év alatt kettő vagy több súlyosabb lefordulású, funkcióvesztést okozó relapszus fordul elő, s az MR-laesiók progressziója is megfigyelhető<sup>14, 15</sup>.

Az NTZ használata ellenjavallt PML, daganatos betegség, immunhiányos állapot, immunoszuppresszív kezelés esetén, illetve terhesség alatt, kivéve, ha a beteg állapota ezt indokolja, de a szoptatást abba kell hagyni NTZ mellett. A kezelést négyhetente infúziós for-

mában kapják a betegek, és szoros ellenőrzés, meghatározott protokoll alapján történik a követésük (2. ábra).

A kezelés megkezdése előtt kötelező a JCV-szerológiai vizsgálat. A szeronegatív betegeknél, illetve az alacsony indexszel rendelkezőknél félévente javasolt a kontrollvizsgálat. Az antitest-pozitívra válás oka az új fertőzésen kívül lehet még korábbi álnegatív eredmény és ingadozó antiteststátusz. Egyszeri pozitív eredményt követően a későbbiekben is szeropozitívknak tekintjük a beteget.

A protokoll szerint koponya-MR-vizsgálatot évente, a harmadik évtől a JCV-pozitívknál negyed-, félévente végzünk. Emellett a harmadik évtől a pozitív betegeknél minden infúzió alkalmával



kitöltjük az MSNQ-tesztet (Multiple Sclerosis Neuropsychology Questionnaire), a kognitív funkciók tesztelése céljából, mert a változás korán jelezheti PML kialakulását.

Az NTZ-kezelés során leggyakrabban szédülés, hányinger, urticaria és hidegrázás jelentkezhet, ami az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók része lehet. Fokozott figyelemmel kell lenni a túlérzékenységi reakciókra és a terápia mellett fellépő relapszusokra, amelyek összefügghetnek natalizumabellenes antitestek megjelenésével. Azoknál a betegeknél, akiknél a klinikai hatás csökkenése, illetve túlérzékenységi reakció lépett fel, és antitesteket mutattak ki, az NTZ-kezelést abba kell hagyni. Emellett figyelni kell arra, hogy e betegek hajlamosabbak az infekciókra (például herpes simplex).

## Saját tapasztalatok

A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján 2009-től 2016 decemberéig natalizumabbal kezelt betegek adatait gyűjtöttük össze. Összesen 42 beteg kapott klinikánkon natalizumabot, közülük öt beteget nem vontunk bele az adatfeldolgozásba, mert kezelésüket vagy nem Magyarországon kezdték, vagy a nálunk kezdett terápia után más magyarországi, illetve külföldi SM-centrum gondozásába kerültek. Eredményeinket 37 beteg adatai alapján foglalmaztuk meg.

A 37 betegből 21 nő és 16 férfi, az NTZ-kezelés megkezdésekor a legfiatalabb húszéves, a legidősebb negyvennyolc éves volt. A kezelték nagyobb részénél (31 fő) az immunmoduláns terápiát valamelyik első választandó kezeléssel indítottuk; 17 betegnél valamelyik interferon (IFN- $\beta$ ) -készítménnyel, öt betegnél glatiramer-acetát (GA) -kezeléssel. Hét beteg kapott IFN- $\beta$ - és GA-kezelést is megelőzően, illetve egy beteg IFN-, majd dimetil-fumarát-kezelést, egy beteg dimetil-fumaráttal kezdett. Ebben a csoportban az első vonalbeli terápia mellett is aktív maradt a betegség, relapszusok jelentkeztek, emiatt került sor a váltásra. Összesen hat beteg kapott natalizumabot első kezelésként igen aktív kórlefolyás miatt.

A natalizumabkezelés során az éves relapszusrátát tekintve lényeges javulást, relapszusmentességet észleltünk a betegek döntő többségénél (36/37), kivéve egy beteget, akinek a terápia indítását követő első hónapokban két relapszusa jelentkezett és az MR-vizsgálat a nyaki gerincvelőben új gócot ábrázolt. A hatástalanság hátterében ennél a betegnél natalizumabellenes neutralizáló antitesteket igazoltunk, a terápiát leállítottuk.

Az MR-vizsgálatokat elemezve, a kezelés ideje

alatt elvégzett MR-kontrollvizsgálatok többsége (34/37) progressziót nem mutatott, új laesio nem jelent meg. Két betegnél észleltünk radiológiai progressziót klinikai tünet nélkül, egy beteg esetében klinikai progressziót is (lásd fent).

A kezelés indításakor az EDSS-értékek 0 és 6 között voltak, az első hat hónap alatt a betegek 63%-ának állapota javult (legnagyobb részét 0,5–1 EDDS ponttal, egy beteg esetében 4 ponttal), a betegek 37%-ának állapota stagnált. Huszonnégy hónapnyi kezelést követően a betegek 44%-ánál az EDSS további, kisebb ütemű javulását lehetett észlelni a kiinduláshoz képest. A 25–48 hónapos kezelés mellett további javulást már nem észleltünk: a betegek 64%-ának állapota változatlan volt és 36%-nak mérsékelten progrediált (0,5–1,5 EDDS pont) a betegsége. A kezelés kezdetét követő látványos javulás/EDSS-csökkenés a korábban lezajlott relapszusok tüneteinek megszűnésével magyarázható.

A betegek követése során elvégzett neuropszichológiai, illetve kognitív funkciókat mérő skálák közül a MSQ-, illetve a PASAT-teszt eredményeit ismertetjük.

Az MSQ (Multiple Sclerosis Quality of Life Test) a betegség életminőséget befolyásoló hatásait méri, a lelki és testi egészséget, jóllétet jellemzi. A PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task) a kognitív funkciókat vizsgálja egy számolási feladat segítségével, egy szenzitív mérőeszköz, amely az összetett figyelem (fenntartott és megosztott), a koncentráció és az információfeldolgozás sebessége területek felmérésével a kognitív deficit, illetve kognitív változások feltárását teszi lehetővé.

A klinikán kezelt betegek által évente kitöltött tesztek alapján a terápia ideje alatt az MSQ-értékek legkifejezettebben az első két évben javultak. Az első év végén a betegek 68%-a az egészségét és az életminőségét összességében jobbnak, 13,6%-a hasonlóan értékelte, mint a megelőző egy évben, amikor még nem kaptak NTZ-kezelést. A PASAT teszt eredménye az első év végén a betegek 91,3%-ánál 1,6–38,3%-kal jobb volt a baseline értékekhez képest. A második évi tesztek során már kisebb mértékű javulás volt megfigyelhető, a betegek 43%-a javított eredményén, illetve 7%-uknál nem volt változás. A betegek 50%-ánál enyhe, 1,6–11,7%-os romlást figyeltünk meg, és ezen betegek 28,6%-a a kezdő értékkel összehasonlítva rosszabbul teljesített. Két évet meghaladó kezelési idő esetén a betegek nagyobb része még mindig javulást mutatott a kiinduláshoz viszonyítva.

Jelenleg (2017. március) az SE Neurológiai Klinika SM-centrumában 31 beteg részesül natalizumabkezelésben. A JCV-szerológiát tekintve 13

beteg pozitív, akik közül két esetben öt évet meghaladó kezelési idő mellett a JCV-index igen magas értékű ( $3 <$ ), a többi betegnél az index 0,22 és 1,13 között van, de hat beteg esetében ez az érték küszöbérték körüli vagy az alatti. A betegek a kezelés elején, illetve meghatározott időközönként aláírják a kezelés folytatására vonatkozó beleegyező nyilatkozatot, minden esetben tájékoztatást kapnak az esetleges mellékhatások, így a PML rizikójáról. A magas JCV-indexű betegek a relapszusmentesség, illetve a jó életminőség miatt döntöttek a kezelés folytatása mellett.

Eddig a klinika betegpopulációjában PML-re gyanús eset vagy malignitás nem fordult elő.

Az eltelt hét év során 13 esetben történt gyógyszerelváltás a két évet meghaladó NTZ-kezelés mellett jelentkező PML-rizikó-növekedés miatt. Hét (7/13) esetben fingolimodra álltunk át, két beteg dimetil-fumarát-kezelést kap. Négy betegnél más terápia alkalmazását követően visszaváltottunk NTZ-kezelésre. Ezt egy esetben a fingolimod ellenjavallata miatt csak első vonalbeli kezelést (dimetil-fumarát, glatiramer-acetát) kapó betegnél több, maradványtünettől járó relapszus indokolta. A másik esetben a betegség aktivitásának növekedésére, és az alkalmazott gyógyszer hatására kialakuló súlyos fokú lymphopeniára tekintettel, a magasabb JCV-index ellenére tértünk vissza a natalizumabra.

Két betegnél a terápia leállításakor még nem ismert, majd később kimutatott alacsony JCV-index, illetve az új terápia nem megfelelő hatása miatt állítottuk vissza az NTZ-terápiát.

Amennyiben az NTZ elhagyása után más gyógy-

szer beállítása jön szóba, a betegség aktivitásának visszatérését megelőzendő, fontos az új terápia mielőbbi elindítása. Első vonalbeli készítmény adásakor az IFN-készítmények, illetve a GA kimosási idő nélkül, azonnal megkezdhetők. Dimetil-fumarát, teriflunomid és fingolimod elkezdése 2-3 hónappal az NTZ leállítása után jön szóba<sup>16</sup>. Saját gyakorlatunkban áthidaló terápiaként a ciklusos methylprednisolon-terápiát alkalmazzuk, havi egy alkalommal szteroidinfúziót adunk két hónapon át a következő gyógyszer beállításáig – ezzel a gyakorlattal terápiaváltás során betegeinknél relapszus nem fordult elő.

Tapasztalataink megegyeznek a szakirodalomban leírtakkal: a natalizumab igen hatékony készítmény a magas aktivitású sclerosis multiplex kezelésében, amit a klinikai vizsgálatok után a mindennapi gyakorlat is alátámaszt. A PML kockázata miatt fontos a körültekintő betegbeválasztás és a gondos követés, a jól kiválasztott betegekben a kezelés biztonságosan adható. Külön kiemelnénk, hogy az NTZ hatásmechanizmusából fakadóan igen gyorsan kifejti hatását, ami további fontos szempont az aktív betegségfolyás során.

A natalizumab új fejezetet nyitott a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex kezelésében, mivel ezzel az aktív betegcsoport számára is hatékony kezelést tudunk felkínálni, amely mellett sokszor nemcsak a klinikai állapot, hanem az életminőség és a kognitív funkciók is javulnak. Alkalmazása mindazonáltal megfelelő óvatosságot és a kockázathaszon alapos mérlegelését, a beteg szoros gondozását kívánja meg.

## IRODALOM

1. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006;354(9):899-910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
2. Miller DH, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007;68(17):1390-401. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260064.77700.fd>
3. Rudick RA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006;354(9):911-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396>
4. Youstry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72:779-87. <https://doi.org/10.1002/ana.23676>
5. Youstry TA, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2006;354(9):924-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054693>
6. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JCVirus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76:802-12. <https://doi.org/10.1002/ana.24286>
7. McGuigan C, et al. Stratification and monitoring of natali-

- zumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendation from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;0:1-9.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100>
8. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, et al. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e195.  
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000195>
  9. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Spadaro M, Görlich D, Meinel I, et al. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. *Multiple Sclerosis Journal* 2016;22(8):1048-60.
  10. Karácsony M, Bencsik K, Vécsei L. Natalizumab therapy. 2013.
  11. Kappos L, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurology* 2011;10(8):745-58.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70149-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70149-1)
  12. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190-7.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306936>
  13. van Pesch V, et al. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2016;149:55-63.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.001>
  14. Derfuss T, et al. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2013;33(1):26-36.  
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1343793>
  15. Torkildsen Ø, Myhr K-M, Bø, L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016;23:18-27.  
<https://doi.org/10.1111/ene.12883>
  16. Kappos L, Radue EW, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology* 2015;85:29-39.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001706>

# INDEPENDENT VALIDATION OF THE QUALITY OF LIFE IN ESSENTIAL TREMOR QUESTIONNAIRE (QUEST)

Márton KOVÁCS<sup>1,\*</sup>, Attila MAKKOS<sup>1,\*</sup>, József JANSZKY<sup>1,2</sup>, Norbert KOVÁCS<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Pécs, Pécs

<sup>2</sup>MTA-PTE Clinical Neuroimaging MR Research Group, Pécs

\*These authors contributed equally



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0193> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## AZ ÉLETMINŐSÉG ESSZENCIÁLIS TREMORBAN SKÁLA (QUEST) FÜGGETLEN VALIDÁCIÓJA

Kovács M, MD; Makkos A, MD; Janszky J, MD, PhD; Kovács N, MD

*Ideggyogy Sz* 2017;70(5–6):193–202.

Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) was specially developed for essential tremor population to measure the health-related quality of life. Besides the development of the Hungarian version, we performed an independent testing of the scale adding further information on its clinimetric properties.

In this study 133 ET patients treated at University of Pécs, Hungary, were enrolled. Besides QUEST, we assessed Patient's Global Impression-Severity (PGI-S) and Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scales. After the independent validation in accordance to the Classic Theory of Tests, we evaluated cut-off values for detecting clinically meaningful ET-related disabilities based on receiver operating characteristics analysis.

Cronbach's  $\alpha$  was 0.897. QUEST demonstrated high convergent validity with PGI and divergent validity with disease-duration, positive family history, need for deep brain stimulation surgery, and the presence of depression and anxiety. Presence of moderate ET-related disabilities was identified by scores > 11.25 points on QUEST-SI (sensitivity: 77.4%, specificity: 83.3%); whereas scores > 20.35 points indicated severe ET-related disabilities (sensitivity: 83.3%, specificity: 59.1%).

We demonstrated that the fundamental clinimetric properties of the QUEST are satisfactory.

**Keywords:** essential tremor, validity, reliability, health-related quality of life

Az Életminőség Esszenciális Tremorban Skálát (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire, QUEST) az esszenciális tremoros populáció egészséggel kapcsolatos életminőségének méréséhez fejlesztették ki. A magyar nyelvi verzió kidolgozása mellett egy olyan független validációt is elvégeztünk, ami a skála klinimétrikus tulajdonságainak kibővítését is megcélozta.

Jelen vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetemen kezelt 133 esszenciális tremoros beteg került bevonásra. A QUEST mellett a Beteg által Értékelt Globális Összbenyomás-súlyosság (Patient's Global Impression-Severity, PGI-S) és a Fahn-Tolosa-Marin Tremor Pontozóskála került felvételre. A klinikai tesztek klasszikus elmélete szerinti független validációt követően hatásfokmérő karakterisztika eljárás alapján meghatároztuk a különböző mértékű korlátozottsági fokokra jellemző határértékeket.

A skálára jellegzetes Cronbach- $\alpha$  értéke 0,897 volt. A QUEST szoros konvergens validitást mutatott a PGI-S skálával, míg divergens validitást a betegségtartammal, a pozitív családi anamnézissel, a mély agyi stimulációt igénylő súlyossággal, illetve a depresszióval és szorongással. Eredményeink alapján a 11,25 pontot meghaladó értékek a közepes fokú (szensitivitás: 77,4%, specificitás: 83,3%), míg a 20,35 pontot meghaladó értékek súlyos fokú (szensitivitás: 83,3%, specificitás: 59,1%) korlátozottságra utalnak. Eredményeink szerint a magyar nyelvű QUEST skála megfelelő klinimétrikus tulajdonságokkal rendelkezik.

**Kulcsszavak:** esszenciális tremor, validitás, megbízhatóság, egészséggel kapcsolatos életminőség

Correspondent: Dr. Norbert KOVÁCS, Department of Neurology, University of Pécs; 7623 Pécs, Rét u. 2.

Phone: +36 70 222-1178, fax: +36 72 535-911, e-mail: kovacsnorbert06@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-9578-6880>

Érkezett: 2017. január 10. Elfogadva: 2017. február 1.

Essential tremor (ET) is one of the most frequent movement disorders with the estimated prevalence of 4–39 per 1,000 inhabitants<sup>1</sup>. Although the most prominent feature of ET is the tremor itself, recent research demonstrated that non-motor symptoms (e.g. sleep problems, depression, anxiety, etc.) are also pertinent<sup>2–4</sup>. Clinical diagnosis is based purely on the neurological features; which can be classified as either possible, probable or definite ET<sup>5</sup>. The spectrum of symptoms is broad and ranges from mild disease to severe disabling condition having an impact on the health-related quality of life (HRQoL)<sup>6</sup>. Therefore, assessment instruments which reflect the broader influence of these motor and non-motor symptoms on the well-being of ET patients are needed. To describe reliably the HRQoL in ET, the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) scale was established as a disease-specific instrument in the English language<sup>7</sup> and has become a standard evaluation tool. The validity of the QUEST scale has been demonstrated by independent groups<sup>8</sup>. QUEST has been recently translated into some languages, including Spanish<sup>8</sup>, German<sup>9</sup> and Turkish<sup>10</sup>.

The response to pharmacological treatments are variable on the motor and non-motor symptoms of ET<sup>6</sup>. In case of pharmacoresistant tremor, neurosurgical options including ablative surgeries and deep brain stimulation are indicated<sup>11, 12</sup>. To judge the efficacy of these medical treatments, changes not only in the symptoms of ET, but also in the HRQoL have to be assessed. Therefore, it is an important task to translate and validate this ET-specific HRQoL instrument into the native language of patients included in clinical trials.

The QUEST consists of 30 items contributing five different areas including Physical symptoms, Psychosocial symptoms, Communication, Hobbies/Leisure and Work/Finance domains. Each item is scored between 0 (never) and 4 (always). Each dimension score is expressed as the percentage of the achieved score to the maximum possible score, with a higher score indicating higher dissatisfaction with that specific domain. Subsequently, a summary index (QUEST-SI) can be calculated by averaging the five dimensions. As some items may not be appropriate for some patients (e.g. not working anymore), the work-related items may also be reported as “not applicable”.

Besides these 30 items, the QUEST consists of a self-evaluation section not contributing to the QUEST-SI. In this part of the QUEST, the patients have to describe their General Health Status, Global HRQoL (each rated from 0 to 100 in five-point increments with a higher value indicating better sta-

ABBREVIATIONS	
EQ-5D:	EuroQol Instrument
ET:	essential tremor
FTMTRS:	Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale
HAS:	Hamilton Anxiety Scale
HRQoL:	Health-related Quality of Life
ICC:	Intra-class Correlation Coefficient
KMO:	Kayser-Meyer-Olkin measure of sampling accuracy
MADRS:	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
PGI:	Patient's Global Impression
QUEST:	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire
QUEST-SI:	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire Summary Index
ROC:	Receiver Operational Characteristic
VAS:	Visual Analogue Scale

tus). Besides, questions addressing ET-related impact on sexual satisfaction, treatment satisfaction and occupational status. It also includes a self-assessment of tremor occurrence (hours per day with tremor) and tremor severity (in head, voice, and all four extremities) scored from 0 (never) to 4 (severe). This introductory section provides additional self-assessed information on tremor, but it is not part of the total score of QUEST.

The QUEST scale was initially validated on 200 ET patients in the USA. The psychometric properties of the scale was further confirmed in a multi-center Spanish study (n=118)<sup>8</sup> and a single-center German study (n=138)<sup>9</sup>. However, in these independent validation studies dealt with the problem of missing values. Some of the items had 18.6–30.5% absent values<sup>8</sup>. Recently, QUEST was utilized in some clinical trials as an outcome<sup>13</sup>. Furthermore, the threshold values for mild/moderate and moderate/severe disease impact on HRQoL have not been determined yet.

The objective of the present study was to perform an independent validation of the QUEST following the principles of the Classical Test Theory<sup>14</sup> and determine the respective threshold values for moderate and severe disability.

## Materials and methods

### PATIENTS

In this cross-sectional study 133 consecutive patients fulfilling the criteria for either definite or

probable ET were enrolled. Each subject gave written consent in accordance with the ethical approval of Regional and Institutional Ethical Committee of the University of Pécs (5624/2015). Each patient was examined by neurologists specialized in movement disorders.

#### OBTAINED RATING SCALES

Severity of ET-related problems were globally characterized by a Patient's Global Impression Scale (PGI) adjusted for ET: no ET-related disabilities (0), borderline/mild ET-related disabilities (1), moderate ET-related disabilities (2), marked ET-related disabilities (3) and severe ET-related disabilities that prevents subjects from performing some activities of daily living (4).

Severity of tremor was objectively assessed by the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTMTRS)<sup>15</sup>. FTMTRS has three parts, Part A describing the magnitude of tremor on face, voice, tongue, head, trunk and the four extremities from 0 to 4. The score of FTMTRS Part A can be between 0 and 84. Part B describes the disability caused by tremor during five different tasks including handwriting, drawing small and large spirals, drawing a straight line and pouring water with a maximum score of 36 points. Part C of FTMTRS describes the impact of tremor on seven everyday activities including speech, eating, drinking, hygienic activities, dressing, handwriting and working with a maximum score of 28. The total score of FTMTRS is the sum of the subscores of Part A, B and C with higher values indicating more severe tremor.

To assess depression and anxiety, the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)<sup>16</sup>,<sup>17</sup> and the Hamilton Anxiety Scale (HAS) were used. For assessing the neurocognitive profile, the Hungarian validated version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used<sup>18, 19</sup>.

ET-specific HRQoL was evaluated by the Hungarian version of QUEST<sup>7</sup>. The QUEST was translated according to approved translation standards into Hungarian and back-translated into English. Subsequently the original English and the back-translated English versions were compared<sup>20</sup>.

For evaluating general HRQoL among movement disorder patients<sup>21</sup>, the EuroQoL Instrument (EQ-5D) was assessed<sup>22</sup>. EQ-5D had been previously validated and utilized in the evaluation of different therapeutic approaches in ET<sup>8, 9</sup>. Moreover, it can also be applied for health-related economical calculations<sup>23</sup>. EQ-5D consists of two major parts: a five item questionnaire and a visual analogue scale

(VAS). The first part of EQ-5D maps five different domains of HRQoL: Mobility, Self-care, Usual activities, Pain/Discomfort and Anxiety/Depression<sup>22</sup>. Based on the responses for the five domains questionnaire, an index value can be calculated. The EQ-5D index can be in the range from -0,52 to +1, the former representing a state worse than death and the later representing the best health-related status<sup>22</sup>. The response on VAS can range from 0 to 100, the higher values meaning better HRQoL<sup>22</sup>.

#### DESCRIPTIVE DATA ANALYSIS

Because a score of 0 means symptom-free condition, the prevalence of each item was based on the portion of subjects having the score > 0 point on that particular item. For variables following the normal distribution (e.g. age, disease-duration), medians ± standard deviations (SD) were calculated.

Data quality was defined as the proportion of computable data. The criterion for acceptable amount of missing data<sup>24</sup> is < 10%. For acceptability the floor and ceiling effect<sup>25</sup> should be kept < 15% and the skewness should range<sup>26</sup> between -1 and +1.

#### FACTOR ANALYSIS

Before the structure of the scale was explored by a factor analysis, the value of Kayser-Meyer-Olkin measure of sampling accuracy (KMO) was calculated. A KMO > 0.60 is a minimum requirement; whereas, KMOs > 0.90 are considered as excellent for factor analysis. We accepted only those factors having an eigenvalue > 1 and a Scree test for factor analysis.

#### RELIABILITY

In the clinimetrics, reliability is the overall consistency of a measure. A measure is said to have a high reliability if it produces similar results under consistent conditions<sup>14</sup>. In our study the internal consistency was evaluated by four different approaches<sup>20</sup>:

- Cronbach's  $\alpha$  (should be > 0.70)<sup>27</sup>
- corrected item-total correlation (should be > 0.30 for each item)
- item homogeneity coefficient (should be > 0.30)
- test-retest properties (Intra-class Correlation Coefficient, ICC should be > 0.6)<sup>28</sup>. The retest properties of the QUEST were analyzed on a subset of patients (n=32) one day after the initial examination.

## VALIDITY

Validity of an assessment is the degree to which it measures what it is supposed to measure. Therefore, it corresponds to how a measurement is well-founded and accurately describes the real world<sup>14</sup>. In our study the construct validity was evaluated by three different methods:

– Convergent validity: Convergent validity refers to the degree to which a measure is correlated with other measures that it is theoretically predicted to correlate with<sup>14</sup>. The total score and the subscores of QUEST were compared to the PGI, EQ-5D, FTMTRS, MADRS and HAS. For correlation, Spearman's rank correlation coefficients were calculated. The values of correlation coefficients can indicate weak (0–0.299), moderate (0.300–0.599) and high (0.600–1.000) association<sup>29</sup>.

– Internal validity. The correlation between the domains (subscales) should not be too low ( $r_s < 0.300$ ) or too high ( $r_s > 0.700$ ) either.

– Discriminative validity. Discriminative validity tests whether concepts or measurements that are supposed to be unrelated are, in fact, unrelated<sup>14</sup>. It is well-known, that the prevalence and/or the severity of tremor-related problems depend on disease-duration, depression, anxiety<sup>30</sup>. Therefore, we tested the discriminative validity of QUEST against these factors.

## PRECISION

Precision of the QUEST was estimated by standard error of measurement (SEM), where the value of SEM should be less than the half of the standard deviation.

## RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC (ROC) CURVE

In order to establish a cut-off value for the total score of QUEST, which can reliably differentiate the clinically irrelevant vs. relevant problems, we applied ROC analysis. Patients were categorized by the PGI value (no ET-related disabilities at all vs. presence of ET-related disabilities with any degree). This categorization served as the state variable and the QUEST total score as the test variable. The best cut-off value was estimated as the point on the ROC curve closest to the point of (0,1). It was calculated as the minimum value of the square root of  $(1 - \text{sensitivity})^2 + (1 - \text{specificity})^2$ . Besides, area under the curve, specificity, sensitivity, positive and negative likelihood ratios were calculated for the best cut-off value. Subsequently, we also estab-

lished a threshold value for discriminating marked tremor-related disabilities from mild-moderate tremor-related problems based on the PGI value (having marked and severe tremor-related disabilities problems vs. having mild and moderate tremor-related disabilities).

## STATISTICAL ANALYSIS

All statistical analyses were carried out using IBM SPSS software package (version 21.0.1, IBM Inc., Chicago, USA). Statistical significance level was set to 5%. Because the SPSS Suite did not have built-in functions for calculating positive and negative likelihood ratios, we utilized the syntax available on the IBM website (<http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg21483380>, assessed on Jan 15, 2013).

## Results

### DEMOGRAPHIC AND ET-RELATED CLINICAL DATA

The subject population consisted of 133 ET patients. The clinical characteristics are demonstrated in **Table 1**.

### DESCRIPTIVE MEASUREMENTS

Based on the PGI scale, 31 patients (23.3%) did not report any ET-related disabilities; whereas, 27 patients (20.3%) had mild/borderline, 38 (28.6%) had moderate, 22 (16.5%) had marked and 15 (11.3%) had severe tremor-related disabilities (**Table 1**).

Six patients had a total score of 0 on QUEST (4.5%). The prevalence of QUEST items varied differently: Item 13 (being depressed because of tremor) had the lowest prevalence (21.8%), whereas, item 7 (tremor interferes with eating) had the highest (87.2%, **Table 2**). Data on self-evaluation of tremor is shown in **Table 2**. Data quality was excellent for all QUEST items (**Table 3**).

### FACTOR ANALYSIS

The KMO value was sufficiently high (0.914) to enable a factor analysis. The Scree-test supported a five-factor solution explaining 68.9% of the variance. Using Principal Component Analysis extraction method with Varimax rotation, we identified almost the same factor structure as it was originally described.

**Table 1.** Clinical characteristics of the study cohort (n=133)

		Mean or count	Standard deviation or percentage
Age		57.4	17.4
Age at disease onset		44.0	21.4
Age at disease onset (Binned)	<20	27	20.3%
	20–39	32	24.1%
	40–59	34	25.6%
	>60	40	30.1%
Disease duration (years)		11.8	11.3
Disease duration (Binned)	<5	58	46.0%
	6–10	16	12.7%
	11–15	24	19.0%
	16–20	5	4.0%
	21–25	8	6.3%
	>25	15	11.9%
Education years		12.0	3.2
Positive family history		87	65.4%
Medication usage for ET		79	59.4%
Being referred for deep brain surgery		17	12.8%
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale		11.8	8.0
Hamilton Anxiety Scale		13.4	9.3
Patient's Global Impression	none	31	23.3%
	mild/borderline	27	20.3%
	moderate	38	28.6%
	marked	22	16.50%
	severe	15	11.3%
EQ-5D VAS		61.2	22.9
EQ-5D index		0.823	0.182
FTMTRS Part A		13.3	9.2
FTMTRS Part B		15.3	8.9
FTMTRS Part C		7.2	5.1
FTMTRS Total score		35.8	21.7

EQ-5D: EuroQol Instrument, FTMTRS: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale, VAS: Visual Analogue Scale

**Table 2.** Self-evaluation of tremor severity

	Individual scores					Mean	Standard deviation
	0	1	2	3	4		
Head	68	27	19	10	9	0.8	1.1
Voice	85	28	8	6	6	0.4	0.7
RUL	16	31	36	33	17	1.9	1.2
LUL	19	30	35	33	16	1.9	1.2
RLL	83	23	11	10	6	0.5	0.9
LLL	83	26	9	9	6	0.5	0.8

LLL: left lower limb, LUL: left upper limb, RLL: right lower limb, RUL: right upper limb

#### RELIABILITY ANALYSIS

The value of Cronbach's  $\alpha$  for the domains of the QUEST varied between 0.798–0.915 (**Table 3**). All the items reached the 0.30 threshold value for item-total correlation (**Table 3**). Item homogeneity index values were acceptable for all subdomains and the total score of QUEST.

#### VALIDITY AND PRECISION

**Table 4** shows the convergent validity for QUEST. The total score of QUEST demonstrated high (>0.600) Spearman's rank correlation coefficient with both FTMTRS Part C and PGI describing the disability caused by tremor. Whereas, it had moderate correlation with other scales (other parts



**Table 3.** Acceptability, reliability and precision of the QUEST

	Physical	Psychosocial	Communi- cation	Hobbies/ Leisure	Work/ Finance	QUEST- SI
Data quality (%)	100	100	100	100	100	100
Skewness	0.257	0.817	0.925	0.672	0.971	0.783
Floor effect (%)	11.3	9.8	41.4	46.6	45.1	4.5
Ceiling effect (%)	1.5	1.5	0.8	8.3	0.0	0.0
Cronbach's $\alpha$	0.868	0.915	0.798	0.885	0.882	0.897
Item-total correlation	0.302–0.678	0.439–0.699	0.468–0.564	0.614–0.784	0.365–0.782	NA
Item homogeneity	0.420	0.340	0.556	0.598	0.374	NA
Mean	39.6	30.5	21.1	32.2	13.2	27.4
Standard deviation	29.9	26.1	26.7	39.8	19.7	24.2
Precision (standard error of measurement)	2.7	2.3	2.4	3.6	1.7	2.2
Intra-class Correlation Coefficient	0.798	0.787	0.623	0.514	0.598	0.798

**Table 4.** Convergent validity and internal validity of PDSS-2

		Physical	Psychosocial	Communi- cation	Hobbies/ Leisure	Work/ Finance	QUEST-SI
External scales	PGI	0.467**	0.552**	0.379**	0.487**	0.429**	0.647**
	EQ-5D VAS	–0.332**	–0.484**	–0.308**	–0.393**	–0.320**	–0.432**
	ED-5D index	–0.547**	–0.495**	–0.424**	–0.533**	–0.419**	–0.595**
	MADRS score	0.395**	0.639**	0.434**	0.557**	0.493**	0.589**
	HARS score	0.414**	0.407**	0.286**	0.431**	0.343**	0.545**
	FTMTRS Part A	0.660**	0.403**	0.354**	0.382**	0.347**	0.542**
	FTMTRS Part B	0.665**	0.377**	0.245**	0.339**	0.261**	0.501**
	FTMTRS Part C	0.727**	0.518**	0.338**	0.477**	0.412**	0.639**
	FTMTRS Total score	0.721**	0.454**	0.331**	0.415**	0.358**	0.588**
Internal validity	Physical domain		0.612**	0.512**	0.695**	0.570**	0.669**
	Psychosocial domain	0.612**		0.562**	0.689**	0.677**	0.690**
	Communication domain	0.512**	0.562**		0.584**	0.583**	0.635**
	Hobbies/Leisure domain	0.695**	0.689**	0.584**		0.659**	0.681**
	Work/Finance domain	0.570**	0.677**	0.583**	0.659**		0.664**
	QUEST-SI	0.669**	0.690**	0.635**	0.681**	0.664**	
	Health Status item	–0.445**	–0.512**	–0.428**	–0.433**	–0.354**	–0.530**
	Overall Quality of Life item	–0.407**	–0.506**	–0.323**	–0.452**	–0.344**	–0.485**
	Tremor hours	0.589**	0.481**	0.296**	0.439**	0.387**	0.542**
	Tremor head	0.263**	0.407**	0.424**	0.316**	0.225*	0.384**
	Tremor voice	0.390**	0.364**	0.466**	0.325**	0.358**	0.433**
	Tremor RUL	0.691**	0.528**	0.396**	0.438**	0.356**	0.616**
	Tremor LUL	0.654**	0.563**	0.341**	0.433**	0.386**	0.597**
	Tremor RLL	0.406**	0.317**	0.404**	0.392**	0.369**	0.429**
	Tremor LLL	0.358**	0.362**	0.430**	0.370**	0.312**	0.426**

The table reports Spearman's rank correlation coefficients. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

and total score of FTMTRS, EQ-5D, MADRS and HAS). The internal validity for the subdomains of QUEST was acceptable ( $r_s$  values in the range of 0.300–0.700, **Table 4**). As far as the discriminative properties were considered, all the domains and the total score significantly differed between depressed and non-depressed, anxious and non-anxious groups (**Table 5**). Many subdomains and the

QUEST-SI differed based on disease-duration, presence of family history and the need for deep brain surgery treatment. As we expected, QUEST had an excellent discriminant validity based on the PGI scores (**Table 5**).

The precision were acceptable for both the domains and the total score of QUEST (**Table 3**).

**Table 5.** Discriminative validity of *QUEST*

		Physical		Psychosocial		Communication		Hobbies/Leisure		Work/Finance		QUEST-SI	
		Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
Age at disease onset	<20	0.539	0.277	0.321	0.245	0.279	0.258	0.405	0.383	0.229	0.239	0.356	0.224
	20-39	0.347	0.313	0.306	0.285	0.229	0.293	0.256	0.356	0.124	0.223	0.252	0.254
	40-59	0.382	0.301	0.345	0.288	0.279	0.311	0.368	0.430	0.153	0.208	0.305	0.282
	≥60	0.364	0.289	0.264	0.231	0.098	0.164	0.282	0.408	0.065	0.101	0.215	0.193
	Statistics (p-value)	0.085	0.666	0.111	0.214	0.010	0.488	0.061	0.108	0.045	0.119	0.190	0.211
Disease duration	<5	0.289	0.282	0.233	0.234	0.179	0.209	0.254	0.394	0.112	0.207	0.263	0.207
	6-10	0.427	0.236	0.350	0.255	0.303	0.258	0.244	0.356	0.155	0.190	0.294	0.246
	11-15	0.370	0.287	0.331	0.277	0.283	0.342	0.311	0.402	0.242	0.235	0.351	0.315
	16-20	0.461	0.398	0.417	0.283	0.531	0.391	0.350	0.418	0.359	0.345	0.541	0.329
	21-25	0.733	0.261	0.465	0.404	0.301	0.273	0.615	0.434	0.260	0.248	0.402	0.168
>25	0.603	0.193	0.378	0.217	0.000	0.000	0.468	0.356	0.002	0.001	0.000	0.000	
Family history	Statistics (p-value)	0.000	0.091	0.105	0.191	0.250	0.384	0.142	0.000	0.087	0.171	0.212	0.206
	None	0.370	0.307	0.247	0.234	0.267	0.285	0.360	0.403	0.156	0.207	0.307	0.255
Need for deep brain stimulation	Positive	0.411	0.297	0.337	0.272	0.000	0.000	0.173	0.000	0.037	0.045	0.259	0.244
	Statistics (p-value)	0.413	0.088	0.196	0.266	0.340	0.246	0.302	0.397	0.119	0.185	0.398	0.194
	No	0.382	0.296	0.294	0.264	0.019	0.019	0.487	0.379	0.240	0.265	0.398	0.194
	Yes	0.519	0.313	0.404	0.229	0.000	0.000	0.057	0.000	0.078	0.019	0.000	0.000
	Statistics (p-value)	0.131	0.079	0.174	0.247	0.347	0.314	0.225	0.349	0.094	0.160	0.214	0.215
Depression	No	0.348	0.293	0.229	0.218	0.006	0.006	0.712	0.354	0.285	0.263	0.501	0.228
	Yes	0.559	0.277	0.603	0.214	0.140	0.213	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Anxiety	Statistics (p-value)	0.002	0.000	0.335	0.316	0.000	0.000	0.190	0.333	0.080	0.154	0.184	0.200
	No	0.296	0.274	0.211	0.206	0.000	0.000	0.575	0.399	0.233	0.238	0.440	0.238
PGI	Yes	0.570	0.268	0.481	0.273	0.063	0.127	0.026	0.104	0.016	0.037	0.062	0.081
	Statistics (p-value)	0.000	0.000	0.071	0.073	0.054	0.101	0.137	0.290	0.015	0.045	0.113	0.137
PGI	1: no disability, normal	0.134	0.153	0.141	0.148	0.054	0.101	0.137	0.290	0.015	0.045	0.113	0.137
	2: borderline or mild disability	0.218	0.266	0.360	0.259	0.266	0.300	0.433	0.412	0.144	0.191	0.338	0.232
	3: moderate disability	0.484	0.267	0.520	0.272	0.383	0.305	0.628	0.387	0.322	0.226	0.483	0.245
	4: marked disability	0.561	0.295	0.167	0.245	0.505	0.389	0.568	0.458	0.215	0.159	0.658	0.235
	7: severe disability	0.611	0.326	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	Statistics (p-value)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	2: borderline or mild disability	0.218	0.266	0.141	0.148	0.054	0.101	0.137	0.290	0.015	0.045	0.113	0.137
3: moderate disability	0.484	0.267	0.360	0.259	0.266	0.300	0.433	0.412	0.144	0.191	0.338	0.232	
4: marked disability	0.561	0.295	0.520	0.272	0.383	0.305	0.628	0.387	0.322	0.226	0.483	0.245	
7: severe disability	0.611	0.326	0.167	0.245	0.505	0.389	0.568	0.458	0.215	0.159	0.658	0.235	
Statistics (p-value)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	

The cut-off value which best discriminated the presence of ET-related disabilities from the absence of ET-related disabilities was 11.25 points. Therefore a QUEST-SI score >11.25 points may suggest the presence of clinically meaningful tremor-related disabilities in ET. This cut-off value has the sensitivity of 77.4%, specificity of 83.3%, positive likelihood ratio of 4.645 and negative likelihood ratio of 0.271. The area under the curve was 0.829 whereas the ROC analysis yielded the statistical significance level ( $p < 0.001$ ).

The cut-off value which best discriminated the presence of moderate ET-related disabilities from severe ET-related disabilities was 20.35 points. Therefore a QUEST-SI score >20.35 points may suggest the presence of severe tremor-related disabilities in ET. This cut-off value has the sensitivity of 83.3%, specificity of 59.1%, positive likelihood ratio of 2.039 and negative likelihood ratio of 0.282. The area under the curve was 0.731 whereas the ROC analysis yielded the statistical significance level ( $p < 0.001$ ).

## Discussion

The aim of the present study was to develop the cross-cultural adaptation of the QUEST and assess the fundamental clinimetric properties of the scale according to the principles of the Classical Test Theory.

After a standardized translation and back-translation of the scale, we initiated a hospital-based validation study on a large diversity of patients having disease severity from minimal to severe.

The strength of our study compared to the previous validation studies is the excellent (100%) data quality. In the development study and the following independent validation studies a high portion of patients (up to 40%) had at least one missing value preventing full data computation<sup>8, 9</sup>. As a consequence in their study the percentage of fully computable questionnaires was clearly under the minimum acceptable threshold of 95%. Furthermore, in the original development study, only 44% of patients completed fully the questionnaire<sup>7</sup>.

Concerning the descriptive properties, the obtained data quality was excellent and skewness was satisfactory for all subdomains of the scale. The ceiling effect was also negligible for all the domains of the QUEST. While the Communication, Hobbies/Leisure and Work/Finance subscales had relatively high, the Physical and Psychosocial sub-

domains and the QUEST-SI had acceptable floor-effect. Although the presence of a high floor or ceiling effect may be an indicator for poor acceptability or faulty content validity and may also negatively influence the reliability and sensitivity of the measurement, we suspect other issue in the background. Because many patients ( $n=31$ , 23.3% of the examined population) did not report any degree of ET-related disability on PGI and 76 patients (57.1%) were retired at the time of examination, these moderately high floor-effect values (41.4–46.6%) might be due the characteristics of the studied sample and not attributable to the scale itself. This assumption is further supported by the fact that the whole QUEST scale (the QUEST-SI) had only a negligible floor effect (4.5%).

Based on the sufficiently high KMO value, the performed factor analysis revealed almost an identical factor structure reported in the original validation study of QUEST.

Concerning the reliability of the scale, we obtained satisfactory results. The internal consistency of the QUEST was acceptable with  $\alpha$  indexes clearly exceeding the threshold value of 0.70. Total score reached an  $\alpha$  value higher than 0.8 indicating its usefulness for individual comparisons. All items surpassed the threshold value of 0.30 for the item-correlations. The test-retest validity based on the Intra-class Correlation Coefficients demonstrated good reproducibility for QUEST-SI.

As assumed, the convergent validity between the QUEST and other scales measuring similar constructs was satisfactory. The Spearman's rank correlation coefficients indicated sufficiently high correlation with the PGI, FTMTRS, MADRS and HAS. Similarly to the Spanish validation study<sup>8</sup>, we also observed acceptable correlation between QUEST and EQ-5D index value, an indicator of the general health-related quality of life.

QUEST showed satisfactory discriminative ability to differentiate based on the presence of anxiety, depression, disease-duration, family history, need for deep brain stimulation and PGI (**Table 5**).

The QUEST subscales also correlated with each other to a moderate/high level into the standard limits for internal validity ( $r_s=0.3-0.7$ , **Table 4**). The standard error of measurement values were suggestive of a high precision for all components of the scale.

As far as the authors are aware of, there is no other study published on the cut-off value for QUEST-SI differentiating the presence of clinically meaningful tremor-related disability. Based on findings, QUEST-SI > 11.25 indicates the presence of clinically pertinent, whereas, QUEST-SI > 20.35 severe ET-related disability.

## Conclusions

Patient reported outcomes and self-completed questionnaires are widely used for patient assessments, follow-ups and making clinical decisions in both clinical practice and research. Validation of adapted scales is important to assure the usefulness of the instrument in the setting in which it will be applied. The most important indicators for the quality of a scale are the reliability, validity and responsiveness. Because the replication of outcomes is a highly desirable scientific need, the independent validation of patient reported outcomes is essential to confirm or reject the findings obtained by the developers of the scale. Our results demonstrate that the fundamental clinimetric properties of the Hungarian validated version of QUEST are satisfactory and confirm those of the original study. Our threshold val-

ues for separating mild/moderate and moderate/severe ET-related impact on HRQoL may also be utilized in further studies and categorizing the ET patients.

### FUNDING AND ETHICAL APPROVAL

*Our study was supported by the Hungarian Brain Research Program - Grant No. KTIA\_13\_NAP-A-II/10 government-based funds. NK was supported by the New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities, Hungary. The present scientific contribution is dedicated to the 650th anniversary of the foundation of the University of Pécs, Hungary. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study as approved by the Regional and Institutional Ethical Committee of the University of Pécs (5624/2015).*

## REFERENCES

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:534-41. <https://doi.org/10.1002/mds.22838>
2. Louis ED. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22(Suppl 1):S115-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.034>
3. Barut BO, Tascilar N, Varo A. Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study. *J Clin Sleep Med* 2015;11:655-62. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4778>
4. Chandran V, Pal PK, Reddy JY, et al. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2012;125:332-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01573.x>
5. Elble RJ. What is essential tremor? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:353. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0353-4>
6. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011;10:148-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70322-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70322-7)
7. Troster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:367-73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.05.009>
8. Martinez-Martin P, Jimenez-Jimenez FJ, Carroza Garcia E, et al. Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory values. *J Clin Epidemiol* 2010;63:767-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.09.001>
9. Hopfner F, Nebel A, Lyons KE, et al. Validation of the QUEST for German-speaking countries. *Int J Neurosci* 2016;126:127-34. <http://dx.doi.org/10.3109/00207454.2015.1077241>
10. Guler S, Turan FN. Turkish Version Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (Quest): Validity and Reliability Study. *Ideggyogy Sz* 2015;68:310-7. <https://doi.org/10.18071/isz.68.0310>
11. Kovacs N, Balas I, Illes Z, et al. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006;21:318-24. <https://doi.org/10.1002/mds.20712>
12. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, et al. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. [Deep brain stimulation: a new perspective in the treatment of movement disorders]. *Lege Artis Medicinae* 2009;19:119-26.
13. Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sci* 2009;285:195-7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.044>
14. Nunnally J, Bernstein I. *Psychometric theory*. New York: McGraw-Hill; 1994.
15. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1998:225-34.
16. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
17. Kaszas B, Kovacs N, Balas I, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:553-6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.010>
18. Lucza T, Karadi K, Kallai J, et al. Screening Mild and

- Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2015;2015:983606. <https://doi.org/10.1155/2015/983606>
19. *Lucza T, Karadi K, Komoly S, et al.* Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban [Diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson's disease]. *Orv Hetil* 2015;156:915-26. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30159>
  20. *Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, et al.* Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep and Biological Rhythms* 2016;14:63-73. doi:10.1007/s41105-015-0024-8. <https://doi.org/10.1007/s41105-015-0024-8>
  21. *Kovacs M, Makkos A, Aschermann Z, et al.* Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2016;2016:7951840. <https://doi.org/10.1155/2016/7951840>
  22. *Szende A, Nemeth R.* A magyar lakosság egészségi állapotához kapcsolódó életminősége.[Health-related quality of life of the Hungarian population]. *Orv Hetil* 2003;144:1667-74.
  23. *Dams J, Siebert U, Bornschein B, et al.* Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:763-71. <https://doi.org/10.1002/mds.25407>
  24. *Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ.* Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. *Health Technol Assess* 2004;8:iii:1-48. <https://doi.org/10.3310/hta8090>
  25. *McHorney CA, Tarlov AR.* Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res* 1995;4:293-307. <https://doi.org/10.1007/BF01593882>
  26. *Hays RD, Anderson R, Revicki D.* Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 1993;2:441-9. <https://doi.org/10.1007/BF00422218>
  27. *Aaronson N, Alonso J, Burnam A, et al.* Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002;11:193-205. <https://doi.org/10.1023/A:1015291021312>
  28. *Horvath K, Aschermann Z, Acs P, et al.* Test-Retest Validity of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version (PDSS-2). *J Parkinsons Dis* 2014;4:687-91. <https://doi.org/10.3233/JPD-140459>
  29. *Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, et al.* Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol* 2013. <https://doi.org/10.1111/ene.12165>
  30. *Chandran V, Pal PK.* Quality of life and its determinants in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:62-5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.06.011>

# THE ROLE OF THE INSULA IN THE PARIETO-FRONTOMEDIAL EPILEPTIC NETWORK. CLUES FROM SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT

Attila BALOGH<sup>1</sup>, Aimen ANWAR<sup>1</sup>, Anna KELEMEN<sup>2</sup>, Lóránd ERŐSS<sup>2</sup>, Dániel FABÓ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Capital and Regional Center of Epilepsy, Department of Neurology, St Stephen Hospital, Budapest

<sup>2</sup>National Institute of Clinical Neuroscience, Budapest



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0203>

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

## AZ INSULA SZEREPE A PARIETOFRONTOMEDIALIS EPILEPSZIÁS HÁLÓZATBAN. EGY SIKERES MŰTÉTI BEAVATKOZÁS HÁLÓZATI MAGYARÁZATA

Balogh A, MD; Anwar A, MD; Kelemen A, MD; Erőss L, MD; Fabó D, MD

**Ideggyogy Sz 2017;70(5-6):203-208.**

We present a case of MRI negative SMA seizure with the seizure onset zone in the secondary leg area on the superior bank of the Sylvian fissure, localized with multiscale electroclinical and neuroradiological examinations. The 34-year-old female patient's intractable epilepsy started at age 14. She had diffuse pain aura in her left leg followed by tonic posturing with fully preserved consciousness suggesting parieto-fronto-medial seizure propagation. Her daily nocturnal SMA seizures became drug-resistant. Multiple 3T MRI images and neuropsychological evaluations were normal. Interictal PET detected a right parietal and insular FDG hypometabolism. The seizure onset zone and the symptomatogenic zone were localized by invasive electrophysiology. The insular deep electrode showed the propagation of ictal activity with an onset in the secondary sensory leg area through the insula to the fronto-medial surface. Eighteen spontaneous seizures, electrical cortical stimulation and cortical mapping confirmed the designated area of the resection, which was later proved macroscopically abnormal during surgery. The histological and immunohistological workup confirmed focal cortical dysplasia (IIb type). Postoperative postprocessing morphometry of the preoperative MRI study confirmed the lesion in the right inferior parietal lobe. The patient remained seizure free after surgery for more than 4 years, and medication free for the last two years. Our results concluded that the insula has a „relay” or „node” function in the parieto-opercular-fronto-medial epileptic network. The insular functional connectivity predisposed frontal propagation of the epileptic activity in the con-

Beszámolóinkban ismertetett parietalis epilepsziás beteg rohamindító zónáját az ismételt MR-vizsgálatok sem derítették ki és azt csak komplex elektroklínikai és neuroradiológiai vizsgálatokkal sikerült a Penfield által leírt másodlagos érző láb área területén lokalizálni. A 34 éves nőbeteg gyógyszerrezisztens epilepsziája 14 éves korában kezdődött. A nehezen magyarázható rohamszemiológiát végül video-EEG-monitorizálás segítségével sikerült tisztázni. Az alvás-ban fellépő rosszulletek valamennyiszer a bal lábban megjelenő egészes fájdalommal kezdődtek és tiszta tudat mellett posturalis motoros rohammal folytatódtak, jelezve a parietofrontomedialis rohamzajlást. A beteg éjszakai típusos SMA-rohamai gyógyszeresen befolyásolhatatlanok voltak és naponta akár több ízben is kialakultak. Megismételt 3T agyi MRI és neuropszichológiai vizsgálata nem mutatott érdemi eltérést. Interictalis PET jobb parietalis és insularis FDG-hipometabolizmust derített ki. Invazív elektrofiziológiai vizsgálatokkal mind a rohamindító, mind a tünetképző agykérgi területeket sikerült behatárolni. Az insulába behelyezett mélyelektroda sikeresen tisztázta, hogy az epilepsziás izgalom a rohamindító jobb oldali alsó parietalis másodlagos érző láb áreaából először az insulára terjed, és csak ezután jelenik meg a jobb frontomedialis kérgi területeken. Tizenhét spontán roham regisztrálása, agykérgi elektromos stimuláció és funkcionális térképezés tovább erősítette a reszekció helyének lokalizálását. Az alsó parietalis kéregben lévő másodlagos érző láb áreaiban történt műtét során már szabad szemmel és tapintással is elkülöníthető volt a kóros szövetszaporulat. A szövettani és immunhisztokémiai

Correspondent: Dr. Attila BALOGH, Capital and Regional Center of Epilepsy, Department of Neurology, St Stephen Hospital; 1097 Budapest, Nagyvárad tér 1. E-mail: [AttilaBalogh@hotmail.com](mailto:AttilaBalogh@hotmail.com)

Érkezett: 2016. november 18. Elfogadva: 2017. január 30.

nectome of her epilepsy. The three-way insular structural connectivity has determining function on the seizure propagation.

**Keywords:** secondary sensory leg area, insular node, supplementary sensorimotor seizures, connectome of insular epileptic networks

The secondary sensory area of the cortex was identified based on Penfield's stimulation observations<sup>1</sup>. It is in intimate proximity of the upper part of the insula itself<sup>2,3</sup>. The functional role of this area was not elaborated and its role on seizure semiology is not fully described. In contrast to the sensory Jackson march, our patient's initial symptom was a one-sided „holistic” pain / numbness in her left leg. This semiology usually raises several localizing questions between the insula, supplementary sensorimotor region and sensory areas<sup>4</sup>. Our case report provides an example of localization challenges of seizure propagation through the network between the parietal lobe and the fronto-medial supplementary sensorimotor area. Detection of the propagation network explored by invasive (including insular) electrodes provided opportunity to interconnect the „holistic pain” aura with our patient's habitual fronto-medial postural seizures. We managed to show the connectivity between the parietal lobe, and the fronto-medial region via the insula through seizure propagation. The node function of the insula was determined by the exploration of the connectome of the parieto-opercular-insular-frontal epileptic network.

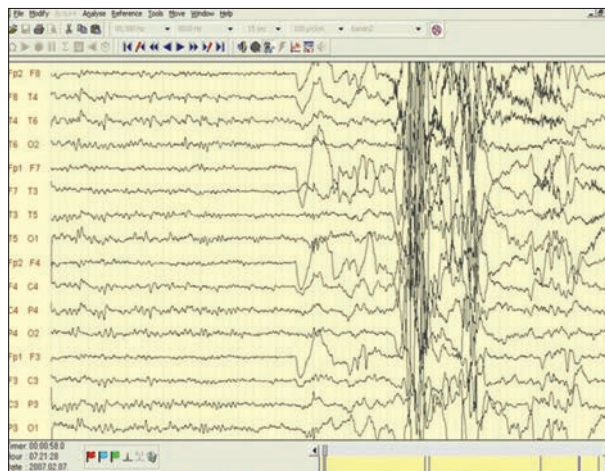
## Case history and evaluation

The 34-year-old female patient suffered from epilepsy since her age of 13 and was operated 18 years later. Her left sided postural seizures occurred once or couple times per night for the last four years and became drug-resistant. Painful spasm and

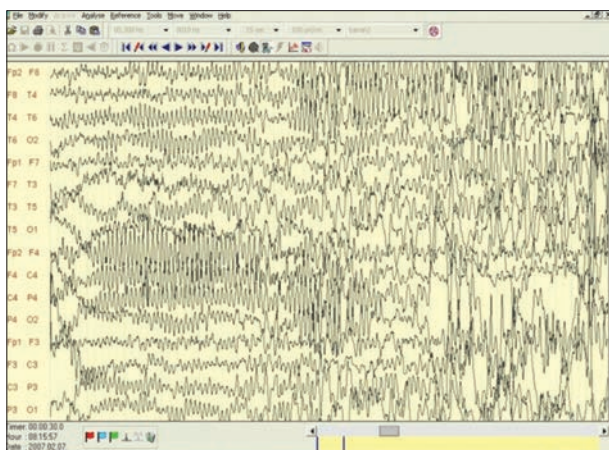
vizsgálat II b típusú corticalis dysplasiát igazolt. Műtétet követően a preoperatív MRI-ből végzett postprocessing morfometriai vizsgálat az alsó parietalis lebenybe lokalizálta a laesiót. A beteg az operációt követően immár három év óta rohammentes és két éve gyógyszermentes. Eredményeink számos hálózatelméleti következtetést tesznek lehetővé. A parietalis göceltávolító műtét sikere és az insularis mélyelektrodában megjelenő roham-EEG-minta együttesen igazolja, hogy az insulának átírányító vagy hálózati csomó szerepe van a parieto-operculo-frontomedialis epilepsziás hálózatban. Megfigyeléseink alapján kirajzolódik betegünk epilepsziás hálózatának „konnektojma”, melyben az insularis funkcionális konnektivitás képezi a parietofrontális rohamterjedés alapját. Az insula háromirányú strukturális kapcsolati rendszere (háromirányú strukturális konnektivitás) az epilepsziás rohamterjedés hálózati értelmezésében meghatározó szerepű.

**Kulcsszavak:** másodlagos érző láb área, insularis csomópont, szupplementer szenzomotoros rohamok, az insularis epilepsziás összeköttetések hálózati rendszere

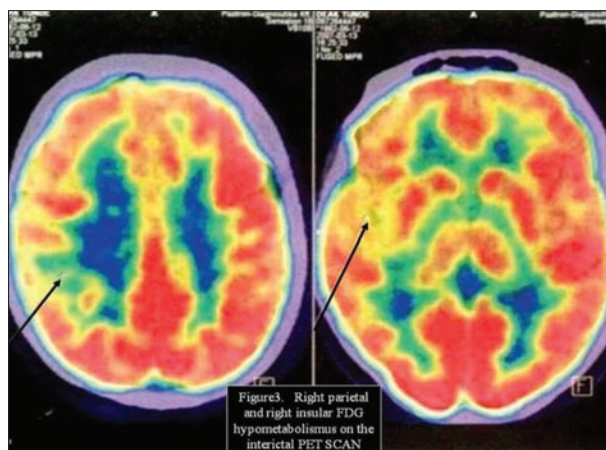
numbness in the lower left extremity awakened the patient. She shook her head violently and complained about severe pain. The pain was occasionally substantially prolonged, principally on her left thigh and on her entire leg. These symptoms were always followed by tonic SMA type posturing with preserved alertness and cognitive abilities compatible with frontal seizures. Interictal EEG showed right temporo-parietal interictal spike activity. The ictal scalp EEG suggested that seizure onset was localized to the right parieto-temporal region and propagated toward the right fronto-central electrodes (**Figures 1, 2**). Repeated MRIs showed no



**Figure 1.** Ictal EEG-onset period: Right temporo-centro-parietal spike activity (followed by ictal desynchronization) predominantly on the right side associated with right sided priority followed by the clinical seizure



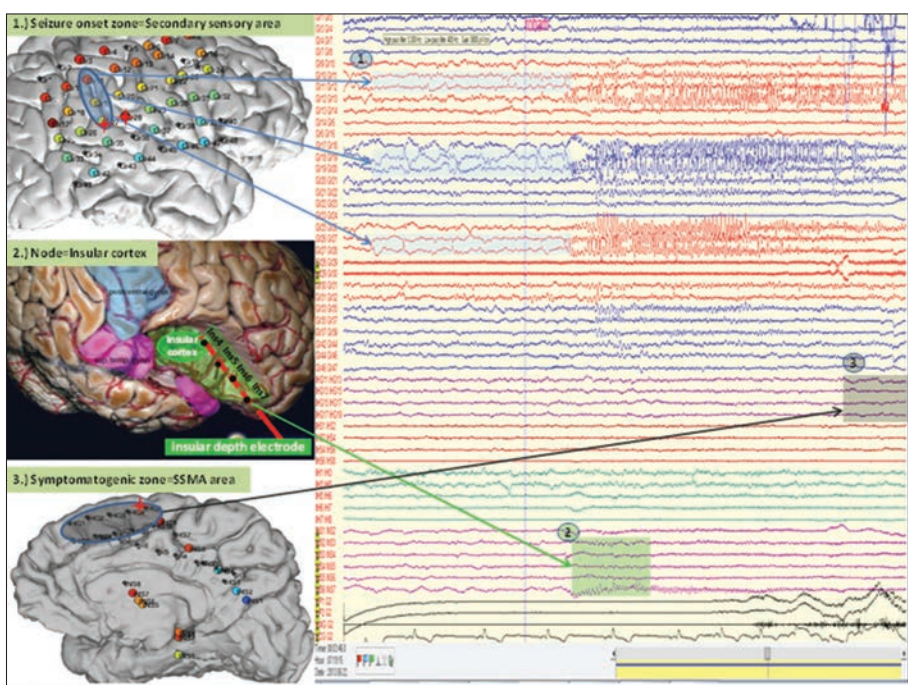
**Figure 2.** Ictal EEG at time of the SMA period. The ictal activity is most significant on the right frontal region (repetitive spikes at Fp2; F4; C4; P4 electrodes)



**Figure 3.** Right parietal and right insular FDG hypometabolism on the interictal PET SCAN

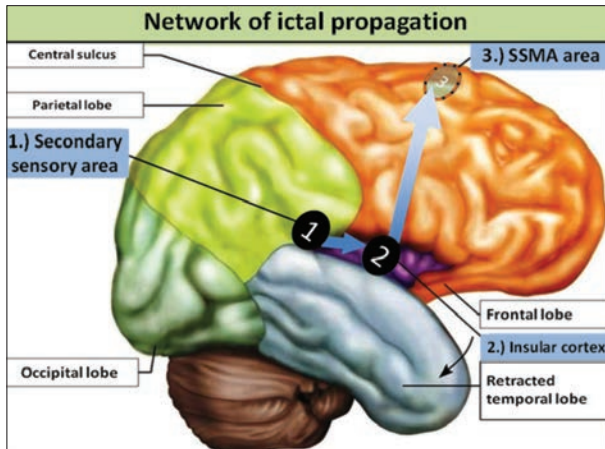
structural lesions, however interictal FDG PET scan revealed clear hypometabolism on the right opercular parietal and insular region (**Figure 3**). A 6x8 contact right perisylvian grid was implanted, and a 2x10 contact two recording side strip were placed interhemispherically over medial precentral frontal surface covering the supplementary motor region during surgery. An 8-contact strip was placed over the right posterior cingular and another 8-contact two recording side strip was placed over the medial parietal surface. The lead implantation was completed by an intracerebral 8-contact deep electrode insertion from frontal direction obliquely into the short and both long gyri of the insula. The invasive evaluation explored 18 spontaneous seizures. The seizure onset was detected to arise consequently from the post-central opercular contacts of the perisylvian grid (secondary sensory cortex), the ictal activity propagated to the insular electrode 1.5-2s later to the fronto-medial surface (**Figure 4**) at the same time. Heterogeneous symptoms were evoked but the leg somato-sensory experiences were elicited indicated by the red stars (**Figure 4**) by cortical mapping. The surgical plan has been established based on seizure semiology, PET scan and complex electrophysiological data. A dysgenetic white matter was found, even palpable by the

surgeon, during a low postcentral craniotomy at the junction of the lower part of the parietal lobe (near the posterior insular region), and a small resection was performed with preservation of the insula. Histological and immunohistological workup confirmed focal cortical dysplasia (IIB type). The patient is seizure free for four years (from the day of surgery) and drug-free at the moment and even gave birth to a healthy child.

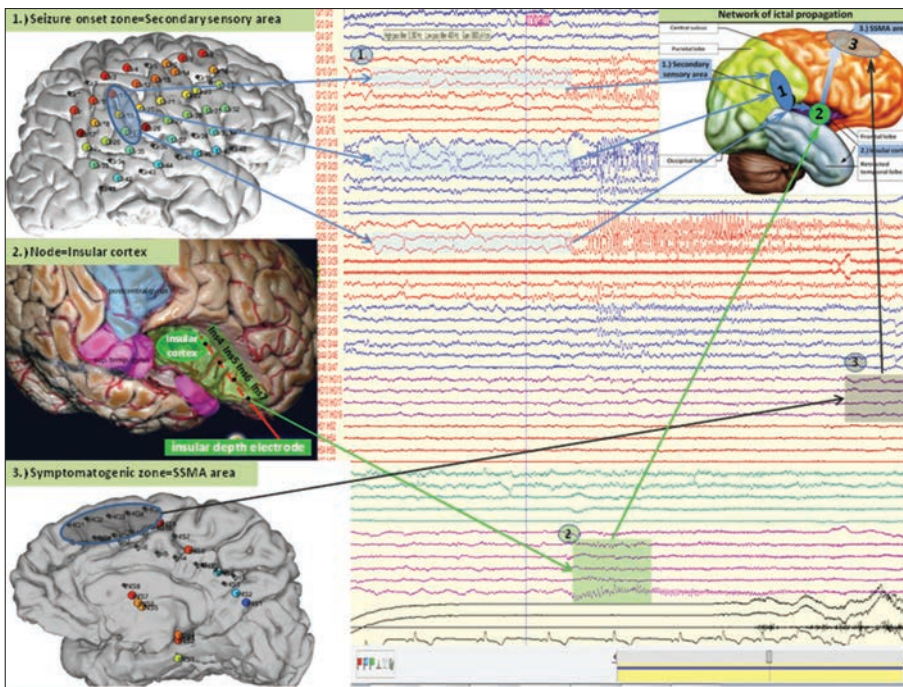


**Figure 4.** A Position of the grid, strips and insular depth electrodes. B The red stars used to indicate the contacts, where the functional mapping examination localized the leg somato-sensory experiences. C Phases of the invasive ictal EEG: 1: the ictal onset period, 2: the insular propagation period, 3: the symptomatogenic period of the seizure





**Figure 5.** The parieto-insulo-frontomedial epileptic network. 1. The ictal onset zone in the second sensory area of the leg. 2. The insular node of the parieto-frontal network. 3. The symptomatogenic zone in the frontomedial supplementary sensorimotor area



**Figure 6.** Ictal EEG of the patient by corticography and insular depth electrode examination. The seizure onset localised above the operated parietal cortical dysplasia. The implanted depth electrode certifies the seizure propagation in the insular network node. The last part of the seizure takes place in the right fronto medial region

## Discussion

Our study confirms the special node function of the insula in the connectome of different networks, in our case, the parieto-frontal mesial network. It is often difficult to explain a semiology and the interpretation of propagation patterns of the ictal activi-

ty from the seizure onset zone to the „remote” symptomatogenic zone may represent special challenge. The propagation pattern raised network and connectomic questions. The „holistic” pain aura detected by invasive electrophysiology revealed seizure onset in the parietal lobe, while deep electrodes confirmed insular involvement and delineated the propagation pathway to the frontal lobe explaining tonic posturing frontal SMA semiology (**Figure 5**). The insular involvement in the ictal propagation supported by developmental, histological and „vulnerability” observations<sup>5-7</sup>. By Sanides, the evolution of different structures of the cerebral cortex are based on phylogenetic observations. According to Sanides the cyto-architectomy of the insula and the perisylvian region have common origin called „lateral protogradation”<sup>8, 9</sup>. A redistributor function may be hypothesized for the insula based on structural<sup>10</sup>, functional (electrophysiological) and surgical observations<sup>11-16</sup>. Three insula related epileptic networks have been identified: the insulo-temporo-opercular; the insulo-temporo-limbic and the insulo-frontal network<sup>13, 15, 17, 19, 20</sup>. We analyzed this special „node” function of the insula earlier<sup>21, 22</sup>.

The challenge of our represented by the recognition of the relationship between the parietal opercular epileptogenic area, the insular node and the symptomatogenic SSMA region of the fronto medial lobe. Invasive ictal EEG confirmed seizure propagation via the insula where the redistribution was formed by the insulo-fronto-medial network<sup>10, 13, 19, 20</sup> (**Figure 6**). What factors influence the development of any particular form of the three insular networks? The epileptic connections (epileptic networks) are embedded into given structural connections. This may be influenced by the epileptogenic tissue transformations related to the epileptic lesion. Occasional conjoined structural networks configure a functional network which have pathological /ictogenic/ dynamics<sup>23-25, 31</sup>. Our patient’s „private” epileptic connectome is formed by pathological functional connectivity, which is based on its structural and lesional connections<sup>23, 25-27</sup>. The spatial contexts of the epileptic processes are determined

by the functional connectivity explaining the „remote” epileptic seizures. The seizure propagation confirmed by insular deep electrodes demonstrated parieto-insulo-frontal epileptic connectivity<sup>15, 28</sup>. The redistribution function of the insular node raises the connectomic question: Why did the insulo-fronto-medial network become the propagation trajectory? The answer is the effective connectivity<sup>26, 29-31</sup>. Effective connectivity corresponds to an actual -ictogenic- influence of one region to another<sup>29</sup>. In view of epileptological consideration, this actual relationship is based on the current seizure propensity in course of time of a factual epileptic seizure<sup>31</sup>. The evolvement of parieto-insular-fronto-medial network can be interpreted in a way that seizure propensity (ictogenicity) among the three functional insular networks was the highest at the SSMA region compared to the other two insular functional networks<sup>31</sup>. The ictogenicity, which currently prevails on the node of a functional network, modulates the dynamics of an epileptic

network<sup>31</sup>. At the time of seizure onset the “seizure generating network” will always be the one which bears the strongest ictogenicity<sup>31</sup>.

The patient’s „private” connectome of epileptic network means that the effective connectivity may prevail in between the right parietal and the right fronto-medial area. The actual seizure propensity, which connects the two areas, determine the propagation of the excessive neural excitement and acts as an epileptic regulator between the parietal and frontal cortex. The dichotomy of effective and functional connectivity have mutual role in the development of the epileptic networks.

#### ACKNOWLEDGEMENT

*The authors express their gratitude to prof. Dr. Péter Barsi for the MRI examinations, to Dr. Lajos Kozák PhD for the postprocessing quantitative morphometry, to the PET Center, Debrecen for the PET examinations and to prof. Dr. Péter Halász for his valuable advice.*

## REFERENCES

1. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. B. Second Sensory Area. London: Churchill Ltd; 1954. p. 77-8.
2. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Hahn JF, Salanga V, Morris HH. The second sensory area Humans: Evoked Potential and electrical stimulation studies. *Ann Neurol* 1985;17:177. <https://doi.org/10.1002/ana.410170212>
3. Tuxhorn I, Kerdar MS. Somatosensory Auras. In: Lüders H, Noachtar S (eds.). *Epileptic seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. Churchill Livingstone, Philadelphia – Pennsylvania 2000;23:294-5.
4. Sanides F. The cyto-myeloarchitecture of the human frontal lobe and its relation to phylogenetic differentiation of the cerebral cortex. *J Hirnforsch* 1964;7:269-82.
5. Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cerebral Cortex* 2006;16:254-67. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi105>
6. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodriguez EJ, Alemán-Gómez Y, Melie-García L. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *NeuroImage* 2008;40:1064-76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.060>
7. 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. Appleton-Century-Crofts, New York 1970;1:137-208.
8. Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral Cortex* 2006;16:268-79. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi106>
9. 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;1:2305-15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x>
10. 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. <https://doi.org/10.1002/cne.902120102>
11. Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, Semah F, Baulac M. Functional anatomy of the insula: new insight from imaging. *Surg Radiol Anat* 2003;25:113-9. <https://doi.org/10.1007/s00276-003-0103-4>
12. Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguire F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004;45:1079-90. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.68903.x>
13. Shelley BP, Trimble MR. The insular lobe of Reil-its anatomico-functional, behavioral and neuropsychiatric attributes in humans - a review. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:176-200. <https://doi.org/10.1080/15622970410029933>
14. Isnard J, Ryvlin P, Mauguire F. Insular epilepsy. In: Lüders HO (eds), *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa UK Ltd, London 2008;39:320-33. <https://doi.org/10.3109/9780203091708-46>
15. Döbner J, Ortler M, Unterberger I, Walser G, Falkenstein T, Bodner T, et al. Successful surgical treatment of insular epilepsy with nocturnal hypermotor seizures. *Epilepsia* 2008;49:159-62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01426.x>
16. Munari C, Talairach J, Bonnis A, Szikla G, Bancaud J. Differential diagnosis between temporal and perisylvian epilepsy in a surgical perspective. *Acta Neurochirurgica* 1980;30:97-110.
17. Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguire F.

- The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol* 2000;48:614-23.  
[https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200010\)48:4<614:AID-ANA8>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200010)48:4<614:AID-ANA8>3.0.CO;2-S)
18. Ryvlin P, Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol* 2005;18:125-7.  
<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000162852.22026.6f>
  19. Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Bouthillier A. Insular cortex epilepsy: an overview. *Can J Neurol Sci* 2009;36(Suppl. 2):58-62.
  20. Balogh A. Role of the insula in frontal and temporal lobe seizure propagation. *Epileptologia* 2011;19:17-28.
  21. 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;23:61-7.  
<https://doi.org/10.1515/joepi-2015-0023>
  22. Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1067-87.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
  23. Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science* 2013;342; doi: 10.1126/science.1238411.  
<https://doi.org/10.1126/science.1238411>
  24. Lemieux L, Daunizeau J, Walker MC. Concepts of connectivity and human epileptic activity. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2011;5:12.  
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00012>
  25. Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, Spreafico R, Panzica F. Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *Neuroimage* 2012;61:591-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.090>
  26. 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;124:2345-53.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.003>
  27. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43(3): 219-27.  
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>
  28. Friston KJ. Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging A Synthesis. *Human Brain Mapping* 1994;2:56-78.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
  29. 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.  
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00154>
  30. van Diessen E, Diederer SJ, Braun KP, Jansen FE, Stam CJ. Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia* 2013;54:1855-65.  
<https://doi.org/10.1111/epi.12350>
  31. Goodfellow M, et al. Estimation of brain network ictogenicity predicts outcome from epilepsy surgery. *Sci Rep* 2016;6:2921; doi:10.1038/srep29215  
<https://doi.org/10.1038/srep29215>

# ÉBREDÉSI ISCHAEMIÁS STROKE ESETEK SZISZTÉMÁS THROMBOLYSISE NATÍV KOPONYA-CT-VIZSGÁLATRA ALAPOZVA EGY VIDÉKI KÓRHÁZBAN

POZSEGOVITS Krisztián, RENCZ László, CSÚSZ Lajos, SZABÓ Géza

Dr. Kenessey Albert Kórház, Neurológia Osztály, Balassagyarmat



Hungarian <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0209> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## NON-CONTRAST BRAIN CT BASED SYSTEMIC THROMBOLYSIS OF TWO WAKE UP ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN RURAL SETTINGS

Pozsegovits K, MD; Rencz L, MD; Csúsz L, MD; Szabó G, MD

*Ideggyogy Sz* 2017;70(5-6):209-212.

**Bevezetés** – Hagyományosan azok az akut ischaemiás stroke betegek, akiknél ébredéskor észlelik tüneteiket (ébredési stroke betegek), elesnek a szisztémás thrombolysiszeleléstől, mivel a tünetek kezdetének a pontos időpontja nem ismert. Perfúziós agyi képalkotó vizsgálat alkalmazható lenne a szisztémás thrombolysiszelelésre alkalmas betegek kiválasztásában, azonban sok központban nem elérhető. Natív koponya-CT-vizsgálat mindenhol elérhető, könnyen kivitelezhető, a kialakuló ischaemia különböző fázisait nagy pontossággal mutatja. Ébredési stroke betegek korai koponya-CT-képei hasonló jellemzőkkel bírnak, mint azoké, akik biztosan a terápiás időablakon belül vannak. Ébredési ischaemiás stroke betegek szisztémás thrombolysise rekombináns szöveti plazminogénaktivátorral (rTPA) hasonlóan sikeresnek tűnik, mint az ismert tünetkezdő betegek körében, korábbi közlések szerint az intracranialis vérzés veszélye nem nagyobb.

**Célkitűzés** – Natív koponya-CT-vizsgálat után végzett szisztémás thrombolysis bemutatása két ébredési akut ischaemiás stroke beteg esete kapcsán.

**Módszerek** – 2014-ben és 2015-ben 1-1 esetben végeztünk ébredéskor észlelt tünetekkel bíró akut ischaemiás stroke betegeknél szisztémás thrombolysist natív koponya-CT birtokában.

**Eredmények** – A két esetben végzett kezelés biztonságosnak bizonyult, a kezelés után vérzéses szövődmény nem jelentkezett.

**Következtetés** – Két akut ischaemiás stroke beteg szisztémás thrombolysiszelelését mutattuk be, a kezelés előtt csupán natív koponya-CT-vizsgálat történt. Szövődmény nem jelentkezett, a betegek mérsékelt 90 napos javulást mutattak. A kezelések egy közepes jövedelmű ország vidéki kórházában történtek.

**Kulcsszavak:** stroke, thrombolysis, rekombináns szöveti plazminogénaktivátor

**Background and presentation** – Conventionally the acute ischemic stroke patients who wake up with symptoms (WUS – wake up stroke) cannot benefit from systemic thrombolysis due to the uncertainty of the exact onset time of the cerebrovascular event. Perfusion brain imaging could be used as patient selection tool but the method is not available in many settings. Simple non-contrast CT scan is easily accessible and reliable as it shows the different stages of the evolving ischemia with high accuracy. Early brain CT scan results of WUS patients have the same characteristics as the ones who are surely within therapeutic window. The intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) of WUS patients seems to be similarly successful as the ones with known onset time, the treatment does not come with excess complications, higher rate of symptomatic intracranial hemorrhage was not found in previous reports.

**Purpose** – In this report we present two systemic thrombolysis cases of acute ischemic stroke patients who woke up with stroke symptoms.

**Methods** – In 2014 and 2015 we performed systemic thrombolysis for one wake up stroke patients, respectively. Both patients had large vessel occlusion. Indication was based on favourable non-contrast brain CT scan results.

**Results** – Treatment of these two patients with rTPA proved to be safe, no hemorrhage occurred after treatment.

**Conclusion** – We presented two acute ischemic stroke patients with symptoms at early wake up who were treated intravenously with recombinant tissue plasminogen activator based on non-contrast CT alone without complications and some moderate improvement at 90 days in the settings of a rural town hospital in a middle income country.

**Keywords:** stroke, thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator

Levelező szerző (correspondent): Dr. POZSEGOVITS Krisztián, Dr. Kenessey Albert Kórház, Neurológia Osztály; 2660 Balassagyarmat, Rákóczi fejedelem út 125-127. Telefon: (06-30) 776-8794, fax: (06-35) 505-092.

E-mail: krisztian.pozsegovits@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0001-5137-1600>

Érkezett: 2016. október 14. Elfogadva: 2016. november 29.

Tradicionálisan azok az akut ischaemiás stroke betegek, akik neurológiai tünetekkel ébrednek, elesnek az oki terápiát jelentő szisztémás thrombolysiskezeléstől, mivel az agyi történések kezdetének az ideje bizonytalan. Esetükben azt lehet feltételezni, hogy a szűk terápiás időablakon kívül kerültek. A szakirodalom szerint ebbe a betegcsoportba az összes akut ischaemiás stroke beteg 8–25%-a tartozik<sup>1</sup>. Ezeknek a betegeknek a tüneteik rendszerint súlyosabbak, gyakori etiológia a cardialis embolisatio. A populációs Framingham vizsgálat eredményeiből kitűnik, hogy valószínűleg az ébredés körül alakul ki az agyi esemény. Retrospektív tanulmányok alapján lehetségesnek tűnik, hogy ezek a betegek szisztémás rekombináns szöveti plazminogénaktivátor-kezelésben részesüljenek, a korábbi közlésekben nem találtak a kezeléssel összefüggő magasabb intracranialis vérzéses szövődéményrátát<sup>1</sup>. Az ECASS III (4,5 órás időablak) és az IST-3 (hatórás időablak) vizsgálatok megmutatták, hogy a szisztémás thrombolysis hatékony és biztonságosan végezhető a tünetek kezdetétől számított három órán túl is. Ezekben a vizsgálatokban nem használtak perfúziós agyi képalkotó modalitást a betegek kiválasztására, natív CT-vizsgálat volt a követelmény<sup>2,3</sup>.

Perfúziós MR-technika hivatott vizualizálni a penumbrát, vagyis az érelzáródáskor megmenthető agyszövetet. A biztos tünetkezdetű és az ébredési akut ischaemiás stroke betegekénél is hasonló arányban mutatható ki penumbra evvel a módszerrel<sup>4</sup>. A DWI (diffusion weighted imaging) szekvencia az érelzáródás után már 30 perccel kimutatja az ischaemia „magját”, vagyis a már vélhetően véglegesen károsodott területet, míg FLAIR és T2 szekvenciákon csak öt órán túl jelenik meg ugyanez<sup>5</sup>. Natív és perfúziós CT kombinálása ugyanezen az elvi alapon képes a penumbrát ábrázolni, illetve az időablakon belüli beteget azonosítani<sup>6</sup>. Sajnálatosan sok centrumban a perfúziós agyi ábrázolás nem elérhető, vidéki kórházakban különösen az akut MR-vizsgálati hozzáférés korlátozott.

A kontraszt nélküli koponya-CT-vizsgálat nagy pontossággal képes ábrázolni az alakuló agyi ischaemia különböző fázisait. A korai infarktusjelek az ischaemia „magjaként” értelmezendők, mint korán és véglegesen károsodott agyszövet, a parenchymás hipodenzitás pedig már definitív, szubakut stádiumú infarktust jelent. Minél kevesebb a korai infarktuszjel, annál valószínűbb, hogy az időben végzett szisztémás thrombolysis jó klinikai kimenetelt fog eredményezni. A korai infarktuszjeleket számszerűleg is lehet értékelni az ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score) pontozóskálával, nagyobb ASPECT-érték jobb

kimenetelt valószínűsít<sup>6</sup>. Az ébredési stroke betegek korai CT-vizsgálati eredménye nagyon hasonló azokéval a betegekével, akik bizonyosan a terápiás időablakon belül vannak. A képeken rendszerint legfeljebb korai infarktuszjelek láthatóak, a kezelés kontraindikációját képező szubakut laesio ritka<sup>4</sup>.

## Módszerek

Két ébredési ischaemiás stroke beteg szisztémás thrombolysisét mutatjuk be, melyet kórházunkban végeztünk 2014-ben és 2015-ben. Mindkét betegnél natív koponya-CT-vizsgálat történt carotis- és transcranialis Doppler-vizsgálat mellett, a klinikai döntés mindkét esetben legalább két orvos közös döntése volt. Az indikációt a tünetek és a CT-kép alapján állítottuk fel, a thrombolysis általános kontraindikációinak a mérlegelése után.

## Eredmények

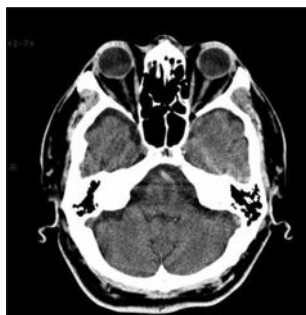
### ESETBEMUTATÁS 1.

A beteg 61 éves férfi volt, aki kora hajnalban ébredt fel jobb oldali facialis paresis, jobb oldali tekintéstudomány, horizontális nystagmus, dysarthria, jobb oldali súlyos hemiparesistünetekkel, a National Institutes of Health Stroke Skálán (NIHSS) tünetei 11 pontot értek el.

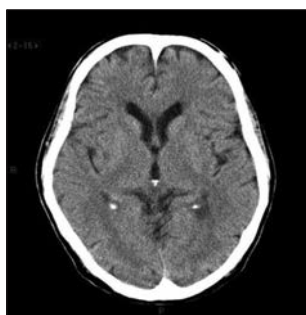
Natív koponya-CT-vizsgálattal (**1. ábra**) a vérezést kizártuk, szubakut ischaemiát nem igazoltunk, nyilvánvaló volt a bal arteria vertebralis hiperdenzitása. ASPECT-pontértéket nem lehetett meghatározni a hátsó skálai lokalizáció miatt. Carotis- és transcranialis color-Doppler-vizsgálat megerősítette a bal arteria vertebralis occlusio diagnózisát. Felvételi EKG-vizsgálattal nem észleltünk pitvarfibrillációt. Mintegy 205 perccel az ébredés után intravénás thrombolysiskezelésben részesítettük. A kezelés megkezdése után 24 órával már volt némi javulás, dysarthria, facialis paresis, közép súlyos



**1. ábra.** Az első eset akut koponya-CT-je



2. ábra. Az első eset 24 órás koponya-CT-je

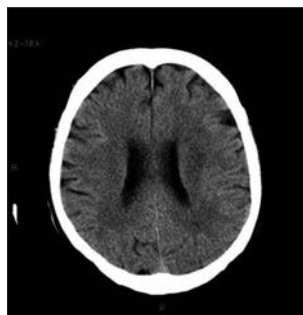


3. ábra. A második eset akut koponya-CT-je

hemiparesis perzisztált, az NIHSS 7 pontra javult. Követő CT-vizsgálat (2. ábra) a híd bal oldali lacunaris dimenziójú szubakut infarktust igazolta, emellett az arteria vertebralisban a thrombus továbbra is ábrázolódott, vérzés nem jelent meg. A beteg segédeszközzel járóképes volt a rehabilitáció irányú áthelyezésekor, vascularis prevencióként acetilszalicilsavra lett beállítva. Módosított Rankin-skálán (mRS) a 90. napon 3 pontot ért el a beteg. Másfél évvel később sürgősségi megjelenés alkalmával készült EKG pitvarfibrillációt mutatott ki.

#### ESETBEMUTATÁS 2.

A beteg 71 éves férfi volt, aki reggeli ébredéskor észlelte stroke-tüneteit. Kórházi érkezésekor motoros afáziát, enyhe jobb oldali facialis paresist és hemiparesist észleltünk, NIHSS-értéke 10 pont volt. Akut koponya-CT-képein (3. ábra) nem találtunk vérzést, szubakut infarktust, de még korai infarktusjelek sem voltak láthatóak, ASPECT-értéke 10/10 pont volt. Carotis-Doppler-vizsgálattal a bal arteria carotis interna magas occlusióját állapítottuk meg. EKG-vizsgálatokor sinusritmust detektáltunk. Szisztémás thrombolysisben részesítettük 215 perccel ébredés után, állapota 24 órával később nem változott, az NIHSS 10 pont maradt. Kontroll koponya-CT-vizsgálat-képein nem jelentkezett növekedés, a tünetek perzisztálásáért felelős, mérsékelt kiterjedt szubakut infarktus a bal félteke corona radiata régiójában csak a harmadik CT-vizsgálat



4. ábra. A második eset 24 órás koponya-CT-je

alkalmával vált kimutathatóvá (4. ábra). A beteg rehabilitációra került, ekkor segédeszközzel már járóképes volt, az NIHSS 8 pontra mérséklődött, a végtagbénulás enyhülésével. Ekkor vascularis prevencióként teljes dózisban kapott kis molekulású heparint. Három hónapos mRS-értéke 3 pont volt. Pitvarfibrillációt a betegnél egy éven belül sürgősségi megjelenés alkalmával készült EKG-vizsgálatokor detektáltak.

#### Következtetés

Kórházunk Magyarország északi részén helyezkedik el, Balassagyarmaton, Nógrád megyében. Neurológiai és stroke-ellátás tekintetében az ide tartozó lakosság egyaránt 72 202 fő. Intézetünk osztályos keretek között 2014-ben összesen 202 bizonyítottan akut ischaemiás stroke beteget látott el, túlnyomó többségben a Neurológia Osztályon, néhány beteg társosztályon került ellátásra. Ebben az évben 15 intravénás thrombolysist végeztünk, 2015-ben szintén 15 betegünk részesült vérrögoldó kezelésben. Carotisterületi ischaemia volt a betegsége a betegek 86,6%-ának, a fennmaradó 13,4% vertebralis területi történet volt. A 30 betegből három esetben detektáltunk az infarktuson belüli petechiavérzést, további három betegnél voltak észlelhetőek az infarktusaéán belül összefolyó petechiák, illetve egyetlen betegnek volt ennél nagyobb vérzése, mely az infarktus térfogatának a harmadát nem haladta meg, térfoglalást nem okozott. Egyik vérzéses szövődmény sem járt állapotrosszabbodással. Tehát 23,3%-ban észleltünk kisméretű és minden esetben aszimptomatikus vérzést. Nagyméretű vagy szimptomatikus vérzés nem alakult ki. Ebben a két évben 1-1 betegnek ébredéskor már neurológiai tünetei voltak. Mivel az időablak nem volt útmutató, az indikációt az időfaktor kivételével a thrombolysis általános kontraindikációinak a mérlegelése után állítottuk fel. Az egyik esetben 205, a másikban 215 perc telt el az ébredés és a kezelés kezdete között. Még 4,5

órás időablak mellett is 65, illetve 55 perc „maradt”. Ehhez adódik a betegség fellépte és az ébredés közti bizonytalan idő. A kezelés indikálásakor abból indultunk ki, hogy a betegség kialakulása legvalószínűbben közvetlenül az ébredés előttre tehető, illetve a natív CT-kép mutatja az ischaemia evolúcióját, tehát ha nem látni szubakut, definitív ischaemiát, akkor még nem alakult ki. A klinikai döntés alapja a kedvező CT-képek, a kezelés nélkül jóslhatóan súlyos, esetlegesen fatális kimenetel voltak, a várható terápiás előny és a kockázatok összevetése után. Egyik esetben sem alakult ki vérzéses szövődmény. Mindkét esetben elmaradt az azonnali, illetve a korai jelentős javulás, ezt a nagyérocclusióval és a tünetek kialakulása és a kezelés megkezdése között eltelt hosszú idővel magyarázzuk. Az első betegnél a kezelőorvos szükségtelenül várt a laboratóriumi vérvizsgálat eredményére, míg a második betegnél a kórházba kerülés szenvedett el késedelmet.

Közleményünkben két olyan akut ischaemiás stroke beteg szisztémás thrombolysisét mutattuk be, akiknél a tünetek már ébredéskor megvoltak, a kezelés előtt csak natív koponya-CT-vizsgálatot végeztek, szövetivéráramlás-ábrázolás nem történt.

A kezelés mindkét esetben szövődménymentes volt, a betegek érdemi javulást mutattak 90 napon belül, járóképesek lettek. Az ébredési stroke betegek a jövőben részesülhetnek szisztémás thrombolysisben, továbbá kedvező CT-képek birtokában, korai kórházba érkezés, késlekedés nélkül megkezdett intravénás kezelés esetén neurointervenció során megkísérelt mechanikus thrombectomy is elérhetővé válhat számukra. Randomizált vizsgálatok szükségesek hozzá, hogy az eljárást a bizonyíték alapú orvoslás eszköztárába lehessen emelni. Esetfeldolgozásunk rávilágít arra is, hogy a benn fekvő betegek részére a paroxysmalis pitvarfibrillációt felderíteni hivatott 24 órás EKG-Holter kapacitás szűkös, ambuláns formában pedig a beteg együttműködésére van szükség. Véleményünk szerint az ébredési stroke betegek körében hétnapos korai mobil szívritmus-monitorozás lenne indokolt, ez viszont egyáltalán nem elérhető<sup>7</sup>.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Ezúton mondok köszönetet mentoromnak, dr. Szegedi Norbertnek, illetve a kórházunkban dolgozó kollégáknak, akik az akut stroke ellátásban részt vesznek.*

## IRODALOM

1. Barreto AD, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke* 2009;40:827-32.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
3. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5)
4. Roveri LI, La Gioia S, Ghidinelli C, Anzalone N, De Filippis C, Comi G. Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(6):703-8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.003>
5. Cho AH, et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. *Cerebrovascular Disease* 2008;25:572-9.
6. Warwick Pexman JH, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *American Journal of Neuroradiology* 2001;22:1534-42.
7. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43:2689-94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.654954>

# CASE REPORT OF A WOMAN WITH ANTI AMPHIPHYSIN POSITIVE STIFF PERSON SYNDROME

Nóra MANHALTER<sup>1</sup>, Orsolya GYÖRFI<sup>2</sup>, Erzsébet BOROS<sup>3</sup>, Magdolna BOKOR<sup>2</sup>, Ferenc FAZEKAS<sup>4</sup>, Zoltán DÉNES<sup>3</sup>, Dániel FABÓ<sup>5</sup>, Anita KAMONDI<sup>5</sup>, Loránd ERŐSS<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Neurological Rehabilitation Center Rosenhügel, Vienna, Austria

<sup>2</sup>Department of Neurology, National Institut of Psychiatry and Addictology Nyírő Gyula, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>National Institute for Medical Rehabilitation, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>Department of Neurology, Hungarian Military Hospital, Budapest, Hungary

<sup>5</sup>Department of Neurology, National Institut of Clinical Neuroscience, Budapest, Hungary

<sup>6</sup>Department of Functional Neurosurgery, National Institut of Clinical Neuroscience, Budapest, Hungary



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0213> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## ANTIAMPHIPHYSIN-POZITÍV STIFF-PERSON SZINDRÓMÁS NŐBETEG ESETBEMUTATÁSA

Manhalter N, MD, PhD; Györfi O, MD; Boros E, MD; Bokor M, MD, PhD; Fazekas F, MD; Dénes Z, MD, PhD; Fabó D, MD, PhD; Kamondi A, MD, PhD, DSc; Erőss L, MD, PhD

**Ideggyogy Sz 2017;70(5–6):213–216.**

Stiff person syndrome is a rare neuroimmunological disease, characterized by severe, involuntary stiffness with superimposed painful muscle spasms, which are worsened by external stimuli. The classical form is associated with high levels of antibodies against glutamic acid decarboxylase. One of the variant forms is associated with antibodies against amphiphysin. This entity is a paraneoplastic syndrome, caused primarily by breast cancer, secondarily by lung cancer. Symptomatic therapy of anti amphiphysin positive stiff person syndrome includes treatment with benzodiazepines and baclofen (including intrathecal baclofen therapy). The effect of immunological therapies is controversial. Treatment of the underlying cancer may be very effective.

In this report, we describe a 68 year old female presenting with an unusually rapidly developing anti amphiphysin positive stiff person syndrome, which was associated with breast cancer.

Her painful spasms abolished after intrathecal baclofen treatment was initiated. Her condition improved spontaneously and significantly after cancer treatment, which enabled to start her complex rehabilitation and the simultaneous dose reduction of the intrathecal baclofen. The bedridden patient improved to using a rollator walker and the baclofen pump could be removed 18 months after breast surgery.

This highlights the importance of cancer screening and treatment in anti amphiphysin positive stiff person syndrome cases.

**Keywords:** intrathecal baclofen, paraneoplastic syndrome, stiff man syndrome

A stiff-person szindróma ritka neuroimmunológiai betegség, melyet súlyos, akaratlan izommerevség és fájdalmas izomgörcsök jellemeznek, melyek külső ingerek hatására fokozódnak.

A betegség klasszikus formájában a glutamát-dekarboxiláz elleni antitestszint magas. A variánsformák egyikében amphiphysin elleni antitestek mutathatók ki. Ez a kórkép egy paraneoplasztikus szindróma, melynek hátterében leggyakrabban emlőrák, ritkábban tüdőrák áll. Az antiamphiphysin-pozitív stiff-person szindróma tüneti kezelésesei közé tartozik a benzodiazepin- és a baclofenterápia (beleértve az intrathecalis baclofenterápiát is).

Az immunológiai kezelések hatása ellentmondásos. A társuló daganatos betegség terápiája igen hatásos a kórkép kezelésében.

Ebben az esettanulmányban egy 68 éves nőbetegről számolunk be, akinél szokatlanul gyorsan alakult ki az antiamphiphysin-pozitív stiff-person szindróma, mely emlőtumorral társult.

A beteg fájdalmas spasmusai az intrathecalis baclofenterápia hatására megszűntek. Állapota daganatterápiát követően spontán és jelentősen javult. Ez lehetővé tette egy komplex rehabilitációs kezelés megkezdését és ezzel egyidejűleg az intrathecalis baclofen adagjának csökkentését. A korábban ágyhoz kötött beteg rollátorral járóképessé vált és az emlőtumorműtétet követően 18 hónap múlva a baclofenpumpa eltávolításra került.

Ez felhívja a figyelmet a daganatszűrés és kezelés fontosságára antiamphiphysin-pozitív stiff-person szindróma esetén.

**Kulcsszavak:** intrathecalis baclofen, paraneoplasztikus szindróma, stiff-person szindróma

Correspondent: Nóra MANHALTER MD, PhD, Neurological Rehabilitation Center Rosenhügel; Postal adress: Rosenhügelstrasse 192a, 1130 Vienna, Austria. Telephone: +436765084784, e-mail: manhalter@gmx.at

Érkezett: 2017. január 21. Elfogadva: 2017. február 27.



**S**tiff person syndrome (SPS) is a rare neuroimmunological disease, its prevalence is 1–1,25/1 000 000 person<sup>1</sup>. *Lorish* et al. described the diagnostic criteria of the principal form of SPS<sup>2</sup>, which is associated with high levels of antibodies against glutamic acid decarboxylase (GAD Ab)<sup>3</sup>. It is characterized by severe, involuntary stiffness with superimposed painful muscle spasms, which are worsened by emotional stress and other triggers<sup>2</sup>. Electromyography (EMG) shows continuous motor unit activity, which is abolished by sleep or anaesthesia, demonstrating a central origin. Cognitive, sensory and vegetative functions are intact and there is no paresis. Two variant forms of SPS are less strongly associated with GAD Ab: the limited variant (stiff limb syndrome) and the progressive variant with encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus (PERM)<sup>4</sup>. The third variant form is associated with autoantibodies against amphiphysin (amphiphysin Ab), and it represents approximately 10% of all SPS cases<sup>5, 6</sup>. In contrast to GAD Ab associated SPS, amphiphysin Ab associated SPS is a paraneoplastic syndrome, caused primarily by breast cancer, secondarily by lung cancer. In GAD Ab associated SPS stiffness involves predominantly the spine and lower extremity, in anti amphiphysin positive SPS more likely the upper limbs and neck<sup>4</sup>. Symptomatic therapy for all SPS forms includes treatment with benzodiazepines and baclofen (including intrathecal baclofen therapy)<sup>7, 8</sup>. Immunological therapies with plasmapheresis, intravenous immunoglobulin (IVIG) and steroid are useful in GAD Ab associated SPS, but their effect is controversial in amphiphysin Ab associated SPS<sup>9, 10</sup>. Treatment of the underlying cancer in anti amphiphysin positive SPS may be very effective<sup>4</sup>.

## Case

A 68 year old woman who was unable to walk because of a history of five days long painful lower limb spasms was presented to a neurology department of a district hospital in January 2011. Upon admission the patella reflexes were brisk, Babinski sign was positive on both sides. The trunk and the lower limbs were extremely spastic (Asworth 4 on both sides), with continuous painful extensor spasms. This prohibited examination of muscular strength. Neurologic examination of the cranial nerves and upper limbs was normal. Cognitive, sensory and vegetative functions were intact. She had a medical history of high blood pressure, hypercholesterinaemia, nephrolithiasis, and gastroesophageal reflux disease. Routine laboratory studies sho-

wed normal findings with an elevated titer of creatine kinase (650 U/l). Computed tomographic (CT) scan of the brain revealed no abnormalities. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed mild pleocytosis, normal protein and glucose concentrations. Magnetic resonance imaging (MRI) of the thoracolumbar spine showed multiple disc herniations with root compression. Therefore an urgent discectomy was done on day seven in the neurosurgery department of the same hospital. Postoperatively her status progressed, she became bedridden, she could not even sit because of severe hyperextension. The extensor spasms became extremely painful and were provoked by emotional stress, passive movement of the limbs and cutaneous stimuli. Control MRI of brain and whole spine and control CSF analysis were negative. Oral baclofen therapy was started, but only a minimal and temporary effect was achieved, therefore her rehabilitation was unsuccessful and her investigation was continued in another neurology-neurosurgery department in May 2011. EMG showed continuous motor unit activity in the lower limbs, motor unit morphology and peripheral nerve conduction were normal. Examination in anaesthesia showed relief of spasms provoked by sensorial stimuli, severe contractures of the lower extremities on both sides (hip and knee extension contracture, ankle plantarflexion contracture), the passive joint movements in all of the lower limb joints were very restricted. Based on the above, stiff person syndrome was assumed. Serum GAD test was negative. Serum paraneoplastic antibodies including anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2 (CRMP-5), anti-PNMA-2, anti-Ma-2/TA were negative, but anti amphiphysin was positive and the possibility of a paraneoplastic variant stiff person syndrome arose. Before cancer screening was started, an intrathecal baclofen pump must have been implanted for symptomatic treatment, because the patient suffered heavily from painful spasms which also made impossible her proper further examination. The pump was set on flex dosing with eight, thirty minutes long lasting boluses. The painful spasms abolished at 302 µg/day dose baclofen (basal rate 2,6 µg/hour, 31,3 µg/bolus), spasticity improved moderately. The patient remained bedridden. Co-administration of diazepam was not successful, because severe dizziness developed. After that, the patient received high-dose steroid therapy but her status did not improve further. Because of the doubtful results of other immunomodulating therapies in amphiphysin Ab-associated SPS, plasmapheresis and IVIG were not done. Thyroid, transabdominal, pelvic and vaginal ultrasound were negative. Because the patient was un-

able to stand, instead of mammography breast and axillary ultrasound were done. The latter confirmed pathologically enlarged lymph nodes in the right axilla. In addition chest CT scan showed mediastinal lymphadenopathy. Aspiration cytology of the right axillar lymph node suggested non-Hodgkin lymphoma, but the histological result proved breast cancer metastasis. The repeated breast ultrasound found a 15 mm diameter subareolar breast cancer on the right side. Quadrantectomy and right axillary dissection was done in September 2011. The histopathological diagnosis of the mammary tissue was carcinoma ductale infiltrans, with metastatic invasion of 2 of the 7 excised axillary lymph nodes. Elevated levels of estrogen receptors were found in both in the tumor and the metastatic tissue. Postoperative positron emission tomography (PET) CT showed no metastasis, and tumor staging was pT2, N1a, M0, GII. Aromatase-inhibiting therapy (anastrozole) was started. After tumor excision, the spasticity of the hips improved spontaneously from Asworth 4 to 3, and the patient was able to perform minimal voluntary movement in the hip joint. Because the knee and ankle contractures did not improve, a complex surgery (achillotenotomy, digital flexor tenotomy, knee arthrolysis and Bennett type quadricepsplasty on both sides) was necessary before starting rehabilitation. During the rehabilitation her spasms abolished and spasticity decreased, she improved to using a rollator walker. We could stepwise reduce the dose of baclofen and set the pump on simple continuous mode. In July 2012 the daily dose of baclofen was 50 µg/die. After reaching minimal flow rate the baclofen pump was removed in March 2013, at that time the spasticity of the lower extremities was Asworth 1 on both sides. In the one-year follow-up examination the status of the patient was stable.

## Discussion

Our patient presented with severe, involuntary stiffness of the trunk and the lower limbs, with superimposed painful muscle spasms, which were provoked by external triggers. We detected amphiphysin Ab in the serum, and diagnosed anti amphiphysin posi-

tive SPS. Amphiphysin Ab is a rare autoantibody. Coexisting paraneoplastic autoantibodies are often present and are associated with severe neurologic manifestations, ie. Lambert–Eaton syndrome, sensory neuronopathy, neuromyotonia, but not with SPS. Isolated amphiphysin Ab positivity is associated with myelopathies or SPS, and amphiphysin Ab associated SPS is a recognized paraneoplastic syndrome<sup>4, 11</sup>. The exact pathophysiology of anti amphiphysin positive SPS is unknown, the amphiphysin Ab might interfere with gamma aminobutyric acid- A (GABA-A) receptor expression on motor neurons, resulting the impairment of GABAergic inhibition and loss of inhibitory tone<sup>12</sup>. Administration of human amphiphysin Ab to rats caused SPS like syndrom<sup>13</sup>. The patient described here shared the clinical features of SPS previously reported<sup>2</sup>. However, the rapid development of the symptoms and the positive lumbar-spine MRI findings were misleading and resulted in an unnecessary neurosurgical operation. In classical SPS symptoms develop slowly and gradually<sup>14</sup>. Clinical data suggest that in the paraneoplastic form the duration of development of symptoms varies in a wide range (from weeks to years)<sup>5, 15</sup>. As in our patient, amphiphysin Ab positivity in SPS is associated almost exclusively with breast cancer, rarely with lung cancer. The advanced age and the female sex of our patient is typical in this entity, but the pattern of stiffness was unusual, because the upper limbs and neck were spared<sup>4</sup>. One of the three amphiphysin Ab positive SPS patients reported by Folli et al had also lower limb stiffness as initial symptom and showed great improvement after breast cancer surgery<sup>5</sup>. Intrathecal baclofen therapy is an accepted symptomatic treatment in SPS<sup>7, 8</sup>, and was successful in our patient regarding the painful spasms. Based on our clinical experience, we prefer flex dosing in severe spasms. The spontaneous and significant improvement of the patient's condition after breast surgery and initiation of aromatase-inhibiting therapy enabled to start her complex rehabilitation and the simultaneous dose reduction of intrathecal baclofen and finally the removal of the baclofen pump. Our case highlights the importance of extensive cancer screening and treatment in amphiphysin Ab-associated SPS cases.

## REFERENCES

1. Lengyel A, Lakos G, Sipka S, Hegediüs K. Stiff-person syndrome – two hungarian cases and review of the literature. *Clinical Neuroscience* 2005;58:263-72. <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29773>
2. Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc* 1989;64:629-36. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65339-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65339-7)
3. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1012-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198804213181602>
4. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008;71:1955-8. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0>
5. Folli F, Solimena M, Cofield R, Austoni M, Giovanni Tallini, Fasseta G, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:546-51. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199302253280805>
6. De Camilli P, Thomas A, Cofield R, Folli F, Lichte B, Piccolo G, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of stiff-man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 1993;178:2219-23. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0>
7. Stayer C, Tronnier V, Dressnandt J, Mauch E, Marquardt G, Rieke K, et al. Intrathecal baclofen therapy for stiff-man syndrome and progressive encephalomyelopathy with rigidity and myoclonus. *Neurology* 1997;49:1591-7. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.6.1591>
8. Silbert P, Matsumoto J, McManis PG, Stolp-Smith KA, Elliott BA, McEvoy KM. Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: A double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1893-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.10.1893>
9. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011167>
10. Harding AE, Thompson PD, Kocen RS, Batchelor JR, Davey N, Marsden CD. Plasma exchange and immunosuppression in the stiff-man syndrome. *Lancet* 1989;334:915. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91568-7)
11. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20529>
12. Dalakas MC. Advances in the pathogenesis and treatment of patients with stiff person syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:48-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-008-0009-y>
13. Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R, Toyka KV. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005;365:1406-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66376-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66376-3)
14. Thompson PD. The stiff-man syndrome and related disorders. *Parkinsonism & Related Disorders* 2001;8:147-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(01\)00029-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(01)00029-3)
15. McKeon A, Maisha TR, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Stiff-Man Syndrome and Variants. *Arch Neurol* 2012;69:230-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.991>