

# CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2017. JÚLIUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

### **Baleseti agysérültek ellátásának irányelvei – 2017 (Hungarian)**

Büki András, Barzó Pál, Demeter Béla, Kanizsai Péter, Ezer Erzsébet,  
Tóth Péter, Horváth Péter, Varga Csaba

### **Az amyotrophias lateral sclerosis patofiziológiai tényezőinek központi kapcsolóeleme, a kalcium (Hungarian)**

Patai Roland, Nógrádi Bernát, Meszlényi Valéria, Obál Izabella,  
Engelhardt József István, Siklós László

### **A valproat helye az epilepszia és a status epilepticus kezelésében (Hungarian)**

Janszky József, Tényi Dalma, Bóné Beáta

### **A Teszteld a memóriádat (Test Your Memory) magyar változatának validálása (English)**

Kolozsvári László Róbert, Kovács Zoltán György, Szöllösi Gergő József,  
Harsányi Szilvia, Frecska Ede, Égerházi Anikó

### **Előnyös a másodvonalbeli immunmoduláns kezelés sclerosis multiplexben? (Hungarian)**

Rácz Lilla, Berényi Ervin, Barsi Péter, Bernáth Dávid, Csépany Tünde  
**Idarucizumab adását követően elvégzett szisztémás thrombolysis akut  
ischaemiás stroke-ban (Hungarian)**

Pásztor Máté, Ifj. Bereczki Dániel, Szakács Zoltán, May Zsolt

### **Guidelines for the treatment of traumatic brain injury – 2017 (Hungarian)**

András Büki, Pál Barzó, Béla Demeter, Péter Kanizsai, Erzsébet Ezer,  
Péter Tóth, Péter Horváth, Csaba Varga

### **Calcium ion is a common denominator in the pathophysiological processes of amyotrophic lateral sclerosis (Hungarian)**

Roland Patai, Bernát Nógrádi, Valéria Meszlényi, Izabella Obál,  
József István Engelhardt, László Siklós

### **Valproate in the treatment of epilepsy and status epilepticus (Hungarian)**

József Janszky, Dalma Tényi, Beáta Bóné

### **Validation of the Hungarian version of the Test Your Memory (English)**

László Róbert Kolozsvári, Zoltán György Kovács, Gergő József Szöllösi,  
Szilvia Harsányi, Ede Frecska, Anikó Égerházi

### **Is second-line immunomodulatory treatment effective in multiple sclerosis? (Hungarian)**

Lilla Rácz, Ervin Berényi, Péter Barsi, Dávid Bernáth, Tünde Csépany  
**Systemic thrombolysis after the administration of idarucizumab in  
acute ischemic stroke (Hungarian)**

Máté Pásztor, Jr. Dániel Bereczki, Zoltán Szakács, Zsolt May



L

M

# CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2017. JÚLIUS 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  
**Dóczy Tamás** Pécs  
**Elekes Károly** Tihany  
**Folyovich András** Budapest  
**Freund Tamás** Budapest  
**György Ilona** Debrecen  
**Halász Péter** Budapest  
**Kenéz József** Budapest  
**Klauber András** Budapest  
**Komoly Sámuel** Pécs  
**Mechler Ferenc** Debrecen  
**Nagy Zoltán** Budapest  
**Nyáry István** Budapest  
**Palkovits Miklós** Budapest  
**Szirmai Imre** Budapest  
**Takáts Annamária** Budapest  
**Tringer László** Budapest

International Advisory Board •  
Nemzetközi tanácsadó testület

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

Regional Editors •  
Regionális szerkesztők

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

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

ISSN 0019-1442

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

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

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

Csak online előfizetés:  
Intézményi 9000 Ft+áfa/év

Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

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, Hűvösvölgyi út 75/A

Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603

Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,

fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu

Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató

A kiadó munkatársai:

Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán

Korrektor: Kulcsár Gabriella

Tervező: Stache Éva

Tördelőszerkesztő: Kellermann József

Nyomdai munkák:

Vareg Hungary Kft.

Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató

Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.

1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- Baleseti agysérültek ellátásának irányelvei – 2017 (Hungarian)** .....223  
Büki András, Barzó Pál, Demeter Béla, Kanizsai Péter, Ezer Erzsébet, Tóth Péter, Horváth Péter, Varga Csaba
- Az amyotrophiás lateralsclerosis patofiziológiai tényezőinek központi kapcsolóeleme, a kalcium (Hungarian)** .....247  
Patai Roland, Nógrádi Bernát, Meszlényi Valéria, Obál Izabella, Engelhardt József István, Siklós László
- A valproat helye az epilepszia és a status epilepticus kezelésében (Hungarian)** .....258  
Janszky József, Tényi Dalma, Bóné Beáta

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- A Teszteld a memóriádat (Test Your Memory) magyar változatának validálása (English)** .....267  
Kolozsvári László Róbert, Kovács Zoltán György, Szöllősi Gergő József, Harsányi Szilvia, Frecska Ede, Égerházi Anikó
- Előnyös a másodvonalbeli immunmoduláns kezelés sclerosis multiplexben? (Hungarian)** .....275  
Rácz Lilla, Berényi Ervin, Barsi Péter, Bernáth Dávid, Csépany Tünde

## ESETISMERTETÉS

- Idarucizumab adását követően elvégzett szisztémás thrombolysis akut ischaemiás stroke-ban (Hungarian)** ..284  
Pásztor Máté, Ifj. Bereczki Dániel, Szakács Zoltán, May Zsolt

## REVIEW ARTICLES

- Guidelines for the treatment of traumatic brain injury – 2017 (Hungarian)** .....223  
András Büki, Pál Barzó, Béla Demeter, Péter Kanizsai, Erzsébet Ezer, Péter Tóth, Péter Horváth, Csaba Varga
- Calcium ion is a common denominator in the pathophysiological processes of amyotrophic lateral sclerosis (Hungarian)** .....247  
Roland Patai, Bernát Nógrádi, Valéria Meszlényi, Izabella Obál, József István Engelhardt, László Siklós
- Valproate in the treatment of epilepsy and status epilepticus (Hungarian)** .....258  
József Janszky, Dalma Tényi, Beáta Bóné

## ORIGINAL ARTICLES

- Validation of the Hungarian version of the Test Your Memory (English)** .....267  
László Róbert Kolozsvári, Zoltán György Kovács, Gergő József Szöllősi, Szilvia Harsányi, Ede Frecska, Anikó Égerházi
- Is second-line immunomodulatory treatment effective in multiple sclerosis? (Hungarian)** .....275  
Lilla Rácz, Ervin Berényi, Péter Barsi, Dávid Bernáth, Tünde Csépany

## CASE REPORT

- Systemic thrombolysis after the administration of idarucizumab in acute ischemic stroke (Hungarian)** ....284  
Máté Pásztor, Jr. Dániel Bereczki, Zoltán Szakács, Zsolt May



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

### Lapszámunk hirdetői:

CSL Behring Kft. (219. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (220. oldal), UCB Magyarország Kft. (246. oldal), G.L. Pharma M.K.K.K. (265–266. oldal), Merck Kft. (273. oldal), Biogen Hungary Kft. (274. oldal), Wörwag Pharma Kft. (3. borítóoldal), Porsche Hungaria Ker. Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

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

# BALESETI AGYSÉRÜLTEK ELLÁTÁSÁNAK IRÁNYELVEI – 2017

BÜKI András<sup>1</sup>, BARZÓ Pál<sup>2</sup>, DEMETER Béla<sup>3</sup>, KANIZSAI Péter<sup>4</sup>, EZER Erzsébet<sup>1, 5</sup>, TÓTH Péter<sup>1</sup>,  
HORVÁTH Péter<sup>1</sup>, VARGA Csaba<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Szent-Györgyi Albert Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Szeged

<sup>3</sup>BAZ Megyei Kórház és Egyetemi Kórház, Idegsebészeti Osztály, Miskolc

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, KK, Sürgősségi Betegellátó Osztály, Budapest

<sup>5</sup>Pécsi Tudományegyetem, KK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Pécs

<sup>6</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Sürgősségi Betegellátó Centrum, Kaposvár



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0223>

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

## GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF TRAUMATIC BRAIN INJURY – 2017

Büki A, MD, PhD; Barzó P, MD, PhD; Demeter B, MD;  
Kanizsai P, MD; Ezer E, MD; Tóth P, MD; Horváth P, MD;  
Varga C, MD

**Ideggogy Sz 2017;70(7–8):223–245.**

A baleseti agysérülések az első négy évtizedben a vezető halálokokat képezik. A világszerte jelentős társadalmi és gazdasági problémának tartott kórkép kezelésére vonatkozó hazai adatok különösen aggasztó képet mutatnak. A változtatás elengedhetetlen feltétele a tudományos bizonyítékokon alapuló ellátási irányelvek meghatározása és közzététele, melyek a rendszerezett ellátás és az auditálás alapját képezik. E területen az első hazai irányelveket a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság két évtizede tette közzé, ezt 2006-ban az Idegsebészeti Szakmai Kollégium és a Magyar Idegsebészeti Társaság irányelvei követték, melyek a European Brain Injury Consortium és a Brain Trauma Foundation megfelelő munkáin alapultak. Az utóbbi új kiadása 2016-ban, valamint a lejárt érvényű hazai irányelv kívánatos megújítása találkozott az Országos Betegjogi és Dokumentációs Központ (OBDK) felhívásával, született meg a döntően e cikk szerzői által jegyzett munka, melynek rövid kivonatát kívánjuk adni. Az új kutatási eredményeket összefoglaló rendszerezett ellátási elvek iránti igény és az OBDK átszervezése miatt a szerzők az ellátási irányelv formai korlátaival nem terhelt, gyakorlati használatra alkalmas módon mielőbb közzé kívánták tenni munkájukat, ennek a szándéknak az eredménye ez a tájékoztató jellegű összefoglaló tanulmány.

**Kulcsszavak:** agysérülés, koponyasérülés, bizonyítékon alapuló orvoslás, irányelvek, neurotrauma

Traumatic brain injury (TBI) is recognized to be the main cause of death and disability in the first four decades representing a major socio-economical problem worldwide. Recent communications revealed a particularly worrying image about the quality of care for TBI in Hungary. For any improvement a systematic approach characterized by utilization of scientific evidence based guidelines forming the basis for close monitoring of the actual care are considered a prerequisite.

In Hungary the first evidence based guidelines in the field of TBI have been issued by the National Society for Anesthesiology and Intensive Care more than two decades ago followed by joint guidelines of the Hungarian Neurosurgical Society and the Hungarian College of Neurosurgeons.

These publications were primarily based on the work of the European Brain Injury Consortium as well as guidelines issued by the Brain Trauma Foundation. Recent renewal of the latter and a need to refresh the outdated national guidelines was met by a call from regulatory authorities to issue the updated version of the Hungarian TBI-guidelines. The present review is aimed to briefly summarize the most fundamental elements of the national head injury guidelines that would hopefully be officially issued in a far more detailed format soon.

**Keywords:** traumatic brain injury, head injury, evidence based medicine, guidelines, neurotrauma

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. BÜKI András, Pécsi Tudományegyetem, KK, Idegsebészeti Klinika;  
7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: 2satur@gmail.com

Érkezett: 2017. május 18. Elfogadva: 2017. június 6.

Az agysérülés jelenleg elfogadott meghatározása szerint az agy trauma során ébredő külső erők hatására létrejövő szerkezeti és/vagy működési károsodása, mely megnyilvánulhat tudatzavarban, emlékezetkiesésben, megváltozott mentális állapotban (ködös állapot, meglassult gondolkodás) és járhat idegrendszeri tünetekkel (bénulás, beszédzavar, epilepszia), valamint az agy szerkezeti károsodásával; az utóbbi kimutatására az alapvizsgálat a koponya számítógépes rétegvizsgálata (CT).

A jelenleg érvényes szakmai definíciók alapján enyhe, közép súlyos és súlyos agysérültekről beszélünk, ezek kritériumait az **1. táblázat** foglalja össze. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a súlyosság szerinti beosztásnak főleg a középsúlyos és enyhe agysérülések esetén kevés gyakorlati jelentősége (és tudományos megalapozottsága) van, ezért a sérültek aktuális osztályozását helyesebb a traumát követően várható intracranialis szövődmény (vérzés) valószínűsége alapján elvégezni (lásd lent).

A különböző súlyosságú koponya-/agysérülések magyarországi incidenciája csak hozzávetőlegesen ismert, a nemzetközi adatok szerint 100 és 900/100 ezer lakos közötti kórházi találkozás becsülhető, melynek mintegy 10–15%-a súlyos, és 10–30%-a – legalább kezdetben – középsúlyos kategóriába sorolható a klasszikus, Glasgow Coma Scale (GCS) szerinti meghatározás alapján.

Az 1997–2003 között Magyarországon kérdőívvel/kérdőbiztossal végzett felmérések eredménye alapján ugyanakkor 100 000 lakosra körülbelül 2000 koponyasérülés jut, melynek legfeljebb negyede jár kórházi találkozással. A súlyos koponyasérülést szenvedő, vagy a kezelés során a súlyos koponyasérülés definíciójával jellemzett kategóriába kerülő sérültek száma 12–20/100 000 főre tehető; míg ezek az adatok a nemzetközi adatoknak megfelelnek, megállapítható, hogy a súlyos koponyasérültek mortalitása (kórházon belüli halálozás!) az európai és amerikai adatok közel kétszere-

sére, 54%-ra tehető, azaz minden kórházi kezelésre kerülő 20 súlyos koponyasérültből több mint 10 már a kórházban meghal.

Morbiditási adatokkal a hazai felmérések nem szolgálnak, de az esetek követése alapján gyakorlatilag mind a rehabilitációs rendszer, mind a gondozási rendszer teljességgel elégtelen. Arra vonatkozóan, hogy a rehabilitációs hálózat részben uniós forrásokkal történő kiépítése és átalakítása a kimeneteli adatokat mennyiben javította, még nem rendelkezünk értékelhető információval.

A probléma népegészségi jelentőségét szintén jól mutatja, hogy 45 év alatti életkorban a trauma okozta halálozás a vezető halálok, és a baleseti halálozáson belül a koponya-/agysérülések felelősek a halálozás 50–66%-áért.

Az epidemiológiai, illetve demográfiai adatok mellett kiemelendő, hogy a súlyos koponyasérültek idegsebészeti ellátásának költséghatékonysága – 1997-es WHO-adatok szerint – megegyezik a diétán alapuló szívinfarktus-prevenció költséghatékonyságával, 24-szerese a mammográfiás emlőrák-szűrés költséghatékonyságának, és több ezerszerese a malignus koponyaűri daganatok kezelése költséghatékonyságának.

Egy évtizede a súlyos koponyasérülés előfordulásának csúcsa nemzetközi adatok alapján még a 3–4. életévtizedre volt tehető, míg hazai adatok szerint is az aktív munkaképes lakosságot érintette, elsősorban a 4–5. évtizedben. Ugyanakkor az elmúlt néhány évben számos publikáció kiemelte, hogy az incidencia újabb csúcsa jelenik meg a 7–8. évtizedben. Míg a fiatalkori emelkedést elsősorban a közlekedési balesetek okozzák, addig a második korfüggő görbepúp polimorbid, javarészt elesés kapcsán sérült betegekhez köthető.

A nemzetközi irodalomhoz viszonyítva jóval ritkább Magyarországon az áthatoló/nyílt koponyasérülés aránya, mely elsősorban a lőtt, szúrt sérülések útján keletkezhet.

Jellemző a férfidominancia, mely az életkor

**1. táblázat.** Koponya-/agysérültek klasszikus osztályozása

Kritérium	Enyhe	Közepes	Súlyos
Strukturális képződés	Normális	Normális vagy abnormális	Normális vagy abnormális
Eszméletvesztés	0–30 min	>30 min és <24 óra	>24 óra
Tudatzavar/zavart mentális állapot	<24 óra	>24 óra. A súlyosságot egyéb kritériumok határozzák meg.	>24 óra. A súlyosságot egyéb kritériumok határozzák meg.
Poszttraumás amnézia	0–1 nap	>1 és <7 nap	>7 nap
Glasgow Coma Scale (az első 24 órában felvett legjobb pont)	13–15	9–12	<9

előrehaladtával csökken, a nyolcadik évtizedben pedig már – a jelentős nemi eltérést mutató várható élettartammal jól magyarázhatóan – megfordul.

Bár a koponya-/agysérülések kialakulásában és lefolyásában genetikai tényezők csekély szereppel bírnak, eddigi vizsgálatok az apolipoprotein E – az agyban a lipidtranszportért felelős, microtubulusok integritásának fenntartásában, neuralis transzmisszióban szereplő fehérjét kódoló – génpolimorfizmusában a 4. számmal jelölt allélváltozat jelenlétét az Alzheimer-kór előfordulására hajlamosító faktorként tartják számon, s ez a génváltozat koponyasérülésben a kedvezőtlen kimenetellel szignifikáns összefüggést mutat, bár a jelenség pontos neurobiológiai magyarázata nem teljesen ismert.

A koponyasérülésekre vonatkozó epidemiológiai vizsgálatok során megállapítható, hogy a hazai betegpopuláció fokozottan terhelt mind légzőszervi, mind keringési, illetve anyagcsere-betegségekkel, és kiemelkedően magas az antikoagulált betegek aránya; mindezen tényezőket a másodlagos károsodások elkerülése érdekében különösen fontos hangsúlyozni.

## Módszerek

2016. szeptember 20-án került online közlésre a Brain Trauma Foundation (BTF) vezetésével szerkesztett „Guidelines For the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition” – e munka szolgáltatta a magyar interkollegiális/multidiszciplináris ellátási irányelvek összeállításának metodikai alapjait.

Az egyes tanulmányok minőségi elemzésének elvei, valamint a szerkesztők véleményegyeztetésének metodikája vonatkozásában a megfelelő irodalmi hivatkozásokra utalunk.

Röviden, a BTF irányelvek összeállítása a systematic review módszertannak megfelelően történt. A tanulmányok minősége alapján két reviewer első, második vagy harmadik osztályúnak minősítette a tanulmányokat. Az első osztály a legmagasabb és csak jó minőségű randomizált tanulmányokat (randomizált klinikai vizsgálat, RKV) tartalmaz. Második osztályba közepes minőségű RKV-k és jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll tanulmányok foglaltatnak, a harmadik csoportban pedig a legalacsonyabb minőségű, alacsony kvalitású RKV-k, közepes, vagy gyenge minőségű kohorsz-tanulmányok vagy eset-kontroll tanulmányok, esetsorozatok és más nonkomparatív tervezésű tanulmányok tartoztak. Ha két reviewer nem értett egyet, a harmadik reviewer szava döntött a besorolásban.

A hazai ellátási irányelv összeállításánál további

forrásokat is igénybe vettünk, melyek értelmezését konszenzus alapon végezte el a fejlesztő csoport. E források közül kiemelendő a koponyaagysérültek hazai ellátási irányelveinek utolsó érvényes változata, illetve a szakma kiválóságainak kollektív tudása („expert opinion”) Ha egyes ajánlások között egy eljárásra vonatkozóan a besorolás szintjét illetően nézetkülönbség volt tapasztalható, az eljárás az alacsonyabb szintű rangsorolást kapta.

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján az ajánlásoknak három szintjét különböztettük meg, I-es szint: magas minőségű bizonyítékokon alapul, IIa szint: közepes minőségű bizonyítékokon alapul, IIb és III-as szint: alacsony minőségű bizonyítékokon alapul. Az irányelv kidolgozása során a Bizottság a legfrissebb tudományos bizonyítékokon alapuló nemzetközi ellátási irányelv adatainak áttekintése után az irányelv szerkezetét úgy alakította ki, hogy a BTF irányelvében nem érintett, ugyanakkor a Bizottság által elengedhetetlenül az irányelv részeként meghatározott területeket külön kiegészítésként, külön pontokban csatolta az irányelvhez, miközben ezeken a területeken az irányelvek előkészítésénél a tudományos bizonyíték mérlegelését és súlyozását a BTF elvei alapján végezte el.

A BTF szándéka szerint további kiadás az irányelvekből nem készül, azok „living systematic review-ként” folyamatos megújításra kerülnek; ez azért is indokolt, mert legfőbb forrásmunkák két nagy randomizált prospektív klinikai tanulmány, az „EUROTHERM” és a „RESCUE ICP” eredményeinek közzétevése előtt jelent meg – az utóbbiak eredményeit a hazai irányelv már fontos információként közli.

## Ajánlások

### BETEGELLÁTÁS, BETEGUTAK SZERVEZÉSE

A nemzetközi vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a szervezett traumaellátás bevezetésével a nagy sérüléseket szenvedett betegek mortalitása jelentősen csökkenthető, ezen belül a neurotraumatológiai esetek idegsebész bevonásával történő kezelése, beleértve a kezelési rendszer megtervezését és a traumaellátó rendszer tervezését, javítja a sérültek kimenetelét. Az ellátás szervezés szerves része a tudományos bizonyítékokon alapuló ellátási irányelvek közzététele, betartásának ellenőrzése és elősegítése.

A fentiek alapján minden régióknak megfelelően szervezett traumaellátó rendszerrel kell rendelkeznie (IIa)<sup>1-8</sup>, s ezen belül az idegsebészeknek szerve-

zett rendszerrel kell rendelkeznie a koponyasérültek ellátására.

A rendszeren belül az idegsebészek feladata a kezdeményezés, tervezés is, amelynek a prehospitalis ellátásra és triázusra, a közvetlen traumacentrumba történő szállításra, a megfelelő ügyeleti rendszer fenntartására, valamint a minőségbiztosítási feladatok teljesítésére és a korszerű traumaellátással kapcsolatos képzési feladatokra is ki kell terjednie.

Azoknak az intézményeknek, amelyek koponya-/agysérülteket látnak el, szervezett idegsebészeti háttérrel kell rendelkeznie, azon belül balesetsebéssel, továbbá egy órán belül elérhető idegsebészeti szolgálattal, folyamatosan rendelkezésre álló műtő, intenzív ellátás, és a neurotraumatológiai betegek ellátásához szükséges laboratóriumi háttérrel, valamint 24/168 hozzáférhető CT-vizsgálati lehetőséggel kell rendelkeznie, ahol a leletkiadás egy órán belül megoldott (IIb)<sup>1, 9, 10</sup>.

Olyan, távol eső vagy időszakosan rossz időjárás körülmények között el nem érhető helyeken, ahol az idegsebész 45 percen belül nem elérhető, olyan sebésznek kell elérhetőnek lennie, aki az akut idegsebészeti vizsgálatot és az azonnali sürgősségi beavatkozások elindítását képes elvégezni, illetve megfelelően képes a további betegút megszervezésére, valamint képesnek kell lennie, hogy egy romló tudatállapotú betegnél sürgősségi furatlyukat helyezzen fel (IIb)<sup>1, 9, 10</sup>.

#### DIAGNOSZTIKA, BETEGOSZTÁLYOZÁS

A súlyos koponyasérültek kórismézését (és ellátását is) döntően meghatározza a megfelelő prehospitalis ellátás és a sérülésnek megfelelő egészségügyi ellátási szintre történő mielőbbi elszállítás. A koponyasérüléssel kapcsolatos morbiditás és mortalitás túlnyomó része a sérültek legsúlyosabb 5%-ából kerül ki, ugyanakkor az elkerülhető halálozással fenyegetett sérültek azonosításához megfelelő betegosztályozási rendszer és szállítási elvek alkalmazása szükséges. Ugyancsak alapvető jelentőségű, hogy a diagnosztikai lépések során rendkívül nagy figyelmet kell fordítani a másodlagos károsodások (hypoxia, hipoperfúzió, gerincvelő-károsodás) elkerülésére, ezért gyakran a fizikális vizsgálati/diagnosztikai lépésekkel párhuzamosan terápiás beavatkozásokra is kényszerülünk<sup>11</sup>.

A *prehospitalis ellátás során* a biztonságos helyszínen először a sérült primer, majd később szisztematikus szekunder vizsgálata történik, az újraélesztési/stabilizálási tevékenységgel szimultán, mindvégig szem előtt tartva a másodlagos károsodások (agyi hypoxia, globális és agyi hipoperfúzió, tár-

ló gerincvelő és egyéb súlyos sérülés, illetve ezek következtében kialakuló véralvadási zavar, fertőzés) kialakulásának megelőzését, bármely strukturált sürgősségi betegvizsgálati/ellátási rendszer elvei alapján (IIa)<sup>5, 6, 12</sup>.

Különbséget kell tennünk a prehospitalis ellátás során a tömeges sérülések és az izolált, súlyos koponya-gerinc sérülések között triázis alapján is. A tömeges sérüléseknél alkalmazott START triázis célja minél több élet megmentése, míg izolált sérüléseknél több idő jut egy beteg ellátására, így az ilyen esetekben joggal várható kedvezőbb kimenetel is.

A helyszíni triázis a megtekintéssel kezdődik, majd folytatódik az ABCD szerinti betegvizsgálattal, a vitális paraméterek, módosító tényezők (például testhőmérséklet, GCS, baleseti mechanizmus) figyelembevételével (IIa)<sup>13, 14</sup>.

A sérültek sorsáról a helyszíni ellátástól a definitív ellátásig a sérülés (potenciális) súlyosságán alapuló algoritmus szerint kell dönteni. Elsődleges cél, hogy a sérült a legrövidebb időn belül, a legrövidebb úton érje el a definitív ellátás helyét, eközben a hypoxiás, hipoperfúziós károsodás elkerüléséért mindent tegyen meg az ellátó személyzet (IIa)<sup>1</sup>.

A potenciálisan műtéti kezelést igénylő koponyasérültek (*lent ajánlott betegosztályozási rendszer szerint: magas kockázatú koponyasérültek*) definitív ellátása és megfigyelése olyan intézményben történjen, amelyek szervezett idegsebészeti háttérrel rendelkeznek (definíciókat lásd fent, a „Beteg-ellátás, betegutak szervezése” alatt).

Ilyen feltételeknek meg nem felelő intézménybe csak olyan vis major helyzetben lehet GCS13 alatti sérültet szállítani, ha technikai okok, a beteg állapota vagy a mentőszemélyzet kompetenciaszintje miatt a továbbszállítás a beteg állapotának alakulását veszélyeztetné. Ugyanakkor a beteget átmenetileg fogadó intézmény kompetenciájába tartozik a sérültek átvétele, a vis major okból átvett sérültek állapotának stabilizálása, a továbbszállítás feltételeinek biztosítása és megszervezése (IIb)<sup>1, 10, 11, 15</sup>.

A potenciális koponyaűri szövődmény (vérzés) kockázata alapján három kategóriába soroljuk a sérülteket, alacsony, közepes és magas kockázati kategóriába (**2. táblázat**) (III)<sup>1, 10, 11, 13, 15-23</sup>.

A *prehospitalis adatok* – miközben a kórkép jellege folytán érdemi autoanamnézisre lehetőség általában nincs – felbecsülhetetlen információt szolgáltatnak a sérülés potenciális súlyosságáról, az esetleges társsérülésekről. Adatrögzítés szükséges az alábbiakra vonatkozóan (III):

– A sérülés mechanizmusa (magasból leesés, autóbaleset, bántalmazás, áthatoló sérülés), annak súlyosságra utaló tényezők: bukósisak, biztonsági-



## 2. táblázat. A koponyatrauma után kialakuló koponyaűri vérzés kockázata alapján javasolt betegosztályozási kategóriák

### Alacsony kockázatú sérültek (ambuláns/járóbeteg fejsérültek):

Tünetmentesek, legfeljebb fejfájás, szédülés lehet, hiányoznak a közepes kockázatú vagy magas kockázatú kategóriába soroló kritériumok; e betegcsoport szakorvosi vizsgálatra utalása nem indokolt, amennyiben ez mégis megtörténik, a betegcsoport kivizsgálására/kezelésére vonatkozó javaslatot az 1. ábra tartalmazza.)

### Közepes kockázatú sérültek (ambuláns/járóbeteg fejsérültek):

1. Esméletvesztés (bizonyítható!) a sérülés pillanatában, vagy azt követően.
2. Progresszív (egyértelműen erősödő!), vagy elviselhetetlen fejfájás és/vagy zavartság, nyugtalanság.
3. Alkohol- vagy drogintoxikáció (feltételezhető vagy bizonyítható).
4. Epilepsziás görcs, vagy arra utaló adatok.
5. Megbízhatatlan anamnézis, anamnézis nem nyerhető.
6. Kétévesnél fiatalabb, 70 évesnél idősebb kor (kivétel: teljesen jelentéktelen sérülés).
7. Kettő vagy többszöri hányás.
8. Poszttraumás amnézia.
9. Koponyaalapi törés fizikális jelei.
10. Többszörösen ismételt trauma.
11. Impressziós koponyatörés gyanúja.
12. Bántalmazott gyermek szindróma/(családon belüli) bántalmazás gyanúja
13. Nagy kiterjedésű subgalealis vérzés és duzzadás.
14. Antikoagulált, thrombocytáaggregáció-gátlót szedő, dekompenzált májbeteg, más coagulopathiában szenvedő sérült.
15. Ismeretlen eredetű/korú fokális neurológiai tünetek.
16. Változó korú, többszörös sérülésre utaló külsérelmek.
17. Koponyatörés röntgenjelei.

### Magas kockázatú sérültek:

1. Tudatzavar észlelhető (a GCS-érték 12 vagy az alatti).
2. Neurológiai kórjelek észlelhetők (aluszékony vagy soporosus betegnél anisocoria, durva végtaggyengeség, epilepsziás roszullét).
3. A tudatzavar progresszív volta észlelhető.
4. Penetráló koponyasérülés vagy impressziós koponyasérülés és/vagy súlyos maxillofacialis sérülés.
5. A baleset mechanizmusa, a külsérellem alapján valószínűsíthető az esetleges intracranialis sérülés:  
eszméletlen sérült,  
2 m-nél magasabból/testmagasságból leesés  
járműből (ki-, le-) repült beteg,  
nagy sebességű ütközés:  
gyalogosgázolás 5 km/ó felett,  
motoros bukás 30 km/ó felett,  
személygépkocsi ütközése 60 km/ó felett,  
kocsiszekrény-deformitás,  
a sérült mellett elhunyt van a járműben,  
kinyílt légszák.
6. Minden gyermekesérült, aki nem sír fel azonnal és/vagy obtundált tudatú és/vagy egynél többször hány.

öv használata, légszáknyílás, kocsiszekrény deformálódása, további utasok helyzete, sorsa, a balesetben résztvevő jármű, járművek sebessége, magassága, sérülése, (le-)esés magassága, lőfegyver típusa, átalakítása, a lövedék sebessége, behatolás iránya, kimeneti sérülés nyomai a környezetben.

– A lehetőség szerint felveendő heteroanamnesztikus adatok közül különös jelentőséggel bír a korábbi gyógyszerelésre, potenciális terhességre, korábbi betegségekre, esetleges műtétekre, esetleges intoxikációra, étkezés, italfogyasztás időpontjá-

ra, a sérülés körülményeire, ismétlődés lehetőségére vonatkozó adatoknak.

A fenti adatokat lehetőség szerint a prehospitális ellátás során kell felvenni és rögzíteni, és a beteget felvevő intézményben leadni; a hiányzó adatok beszerzésére a definitív ellátást végző intézménynek mindent meg kell tenni.

Esetleges idegenkezűségről, a rendőrség által nem vizsgált balesetről, intoxikációról, bármely kriminális körülmény fennállásáról – ismeretlen körülmények, családon belüli erőszak során szerzett

sérülés lehetősége – az illetékes hatóságot értesíteni szükséges.

A lőtt, szúrt sebszéléket, idegen anyagot kimetkezés után tárolni, illetve igazságügyi célból mellékelni kell<sup>6, 24–26</sup>.

A *fizikális vizsgálatra* vonatkozó eljárásrendek kialakítását csak III. szintű ajánlások segítik. Ezek közül kiemelendő, hogy a prehospitális és a kórházi ellátás során a fizikális vizsgálatot az ATLS<sup>®</sup>, vagy más szisztematikus betegvizsgálati rendszer/módszer alkalmazásával javasolt elvégezni, feltétlenül törekedve a koponya-, agysérülés megállapítására, továbbá az esetleges társsérülések azonosítására, mindvégig szem előtt tartva a társsérülésekből fakadó másodlagos károsodás lehetőségének minimalizálását, elsősorban a gerincvelő károsodásának kizárását.

A fizikális vizsgálatok dokumentálása során nyilatkozni szükséges a korábbi vizsgálati eredményhez képest esetlegesen beállt változásokról<sup>13, 14, 26</sup>. A fizikai vizsgálat során alapvető jelentőségű a GCS dokumentálása.

A GCS prehospitális vizsgálata szignifikáns és megbízható indikátora a koponyasérülés súlyosságának; különösen, ha a pontszámmegállapítást ismétlik és/vagy a javulást vagy romlást mutat idővel. A helyszínen történő egyszeri GCS megállapítás nem feltétlenül utal a kimenetelre, ugyanakkor a GCS két ponttal történő csökkenése 9-es, vagy az alatti értékről a sérülés jelentős súlyosságára utal. Prehospitális és kórházi tanulmányok adatai arra utalnak, hogy a 3-tól 5-ig terjedő GCS-érték legalább 70%-os pozitív prediktív erővel bír a rossz kimenetel tekintetében.

A GCS-értéket a beteg vizsgálat során kell felvenni, szóbeli utasításokat adva. Ha a beteg nem képes az utasításokat teljesíteni, fájdalmas stimulákat alkalmazva, mint például a körömágy nyomása vagy az elülső hónaljvonalban gyakorolt fájdalmas inger [gondoljunk a harántlaesio lehetőségére! – nem reagáló beteg esetében, ha nincs frontális (frontobasalis) törésre utaló, jel, a szemöldök területén alkalmazhatunk fájdalmas ingert].

A GCS-értéket az első vizsgálat után kell mérni, miután szabad légutat biztosítottunk és a szükséges elengedhetetlen légzési és keringési reszuscitációt megtettük, hiszen valid GCS csak 90%-os szaturáció és 90 Hgmm feletti szisztolés vérnyomásérték elérése esetén állapítható meg. Legalább ilyen fontos hangsúlyozni, hogy hypothermiás beteg esetében a GCS nem értelmezhető (a perifériás szaturáció megbízhatatlansága/meghatározhatatlansága figyelmeztet erre).

A GCS-t mindenképpen szükséges meghatározni szedatív vagy izomlazító gyógyszerek alkalma-

zása előtt vagy miután ezek a gyógyszerek már kiürültek. A mentőszolgálat által alkalmazott Rapid Szekvenciális Intubálás (RSI) során jelentős mennyiségű nem depolarizáló izomrelaxáns kerül beadásra, mely akár egy órán át is paralizist okozhat, így a motoros válasz nem értékelhető<sup>4, 27–29</sup>.

A fizikális vizsgálat során minden esetben meg kell győződni a pupillák állapotáról s azt dokumentálni kell. Bár a rendelkezésre álló tudományos adatok alapján nem állapítható meg a helyszíni pupillavizsgálatok diagnosztikus és prognosztikai értéke, ugyanakkor anisocoria vagy kétoldali tág, areaktív pupilla tartós fennállása comatosus betegen feltétlenül rossz prognosztikai jelként értékelendő; intoxikációval nem magyarázható tág, areaktív, avagy tűszúrásnyi pupillák agytörzsi károsodásra utalhatnak.

A pupillákat resuscitált, normalizált állapotban vizsgálva, aszimmetriáról beszélünk, ha 1 mm vagy több a különbség a pupillák méretében, nem reagáló pupilláról, ha közvetlen erős fényre 1 mm-nél kisebb a reakció. Fontos az orbita/n. opticus sérülés, vagy annak lehetőségének rögzítése. Az oldal-különbség mellett dokumentálandó féloldali vagy kétoldali nem reagáló pupillák, féloldali vagy kétoldali tág pupillák, tág és nem reagáló pupillák észlelése.

A fizikális vizsgálat lényeges része, hogy a GCS felvételével párhuzamosan igyekezzünk a dermatomák, gerincvelői szegmentumok területéről kiváltott fájdalmas ingerekkel, motoros válasszal, reflexek fennállásával alátámasztani vagy kizárni a koponyasérüléshez tártult gerincvelő-károsodást, összegezve, egy „fókuszált neurológiai vizsgálatot” hajtva végre<sup>1, 30–32</sup>.

A *laboratóriumi vizsgálatok* közül a szokásos rutin (vércukor, vérkép, protrombin, INR, fibrinogén, PTI, GOT, GPT, GGT, karbamid, kreatinin, amiláz, nátrium, kálium, szérumozmolaritás, vizeletrutin, AB0-Rh vércsoport-meghatározás, továbbá toxikológiai vizsgálatra vér és vizelet félretétele) mellett graviditás gyanúja esetén 14–50 éves kor között terhességi teszt (III) végzése szükséges<sup>3</sup>.

A *radiológiai diagnosztika eszközei* közül a koponyaröntgen vizsgálata felnőtt korban ellenjavallt, a kivizsgálási algoritmusnak nem képezi részét (IIa)<sup>11, 15, 27, 33–35</sup>.

A CT-vizsgálat indikációját a közepes kockázatú sérültek, továbbá sürgősségi ellátást igénylő magas kockázatú sérültek esetében az ajánlás korábbi szakaszai és a mellékelt folyamatábrák tartalmazzák. Külön protokoll javasolt az antikoagulált és a thrombocytaaggregáció-gátlót szedő sérültek ellátására. Esetükben, illetve kettőnél többszöri hányás, elhúzódozó amnézia, GCS 15 alatti tudat-

zavar, egyértelműen progresszív fejfájás esetén azonnali CT szükséges, egyéb esetekben a CT optimális időpontja a trauma utáni 4–6 óra közé tehető (1–3. ábra).

A magas kockázatú sérültek CT-vizsgálatát mindig ki kell egészíteni legalább a C.0–II., optimálisan a C0–Th.I. szegumentumok CT-vizsgálatával (III)<sup>1–8</sup>.

A sürgősségi CT-vizsgálatra történő szállítás előfeltétele a beteg vitális paramétereinek normalizálódása, valamint a betegtranszportra vonatkozó egyéb követelmények (lásd fent) teljesülése (III)<sup>1–8</sup>.

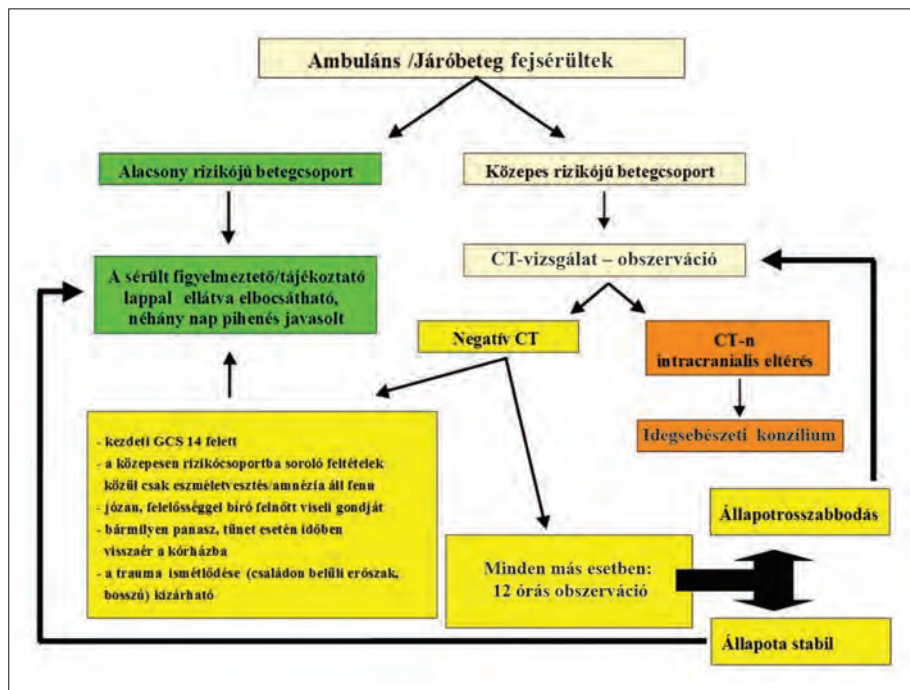
Minden komatózus koponyasérülést potenciális gerincsérülésként kell tekinteni, amíg ennek ellenkezője nem tisztázódik. Ha a kómás beteg sürgősségi vizsgálata nyaki gerincsérülést igazol, akkor a teljes gerincoszlop tisztázása szükséges tandem sérülés kizárására. Ez történhet röntgenvizsgálattal is, az optimális ugyanakkor a CT alkalmazása. MRI e célból történő alkalmazásának költséghatékonysága és/vagy haszna nem igazolódott (III), kiegészítő vizsgálatként azonban alkalmazható, ha CT-vizsgálat trauma eltérést igazolt<sup>15, 34, 36, 37</sup>.

Amennyiben a beteg társsérülései sürgős műtéti beavatkozást indokolnak állapotának normalizálása érdekében, úgy az *intracranialis nyomásmonitor* behelyezése, szükség szerint *sürgősségi furatlyuk* felhelyezése szükséges, s a műtéti beavatkozás – a beteg állapotának normalizálása után azonnali CT-vizsgálat szükséges (III)<sup>25, 34</sup>.

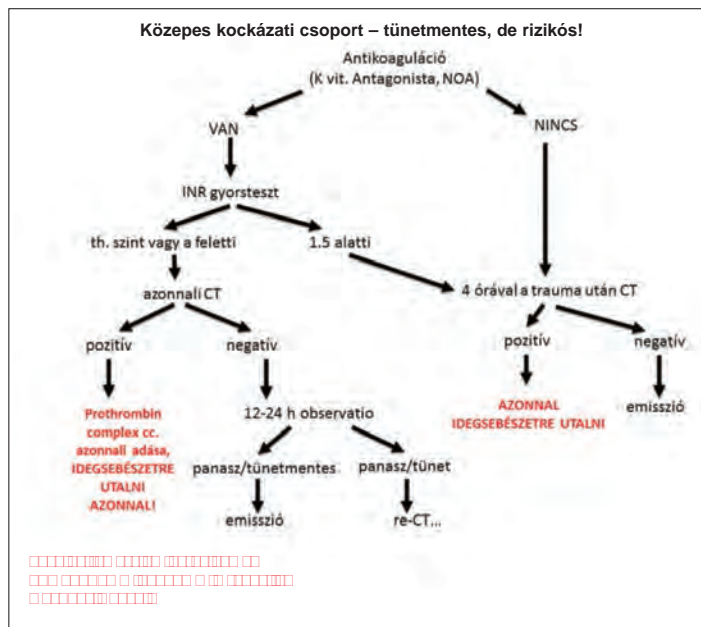
Csecsemő- és gyermekkorban speciális diagnosztikai eljárások is alkalmazandók (transzillumináció, ultrahangvizsgálat), illetve külön figyelmet kell fordítani a sugárterhelés minimalizálására. E célból az MRI liberális alkalmazása, gyors protokollokkal való vizsgálat, különösen az akut szakon túli kontrollok és a gerinc tisztázása esetén ajánlható.

Mindemellett javasolt annak gondos mérlegelése, hogy az esetleges altatás MR-vizsgálat előnyösebb-e, mint a hosszabb megfigyelés vagy a CT-vizsgálat elvégzése (III)<sup>38–41</sup>.

Ellentétben a felnőttekkel, a gyermekkorban nincs ellenjavallata a koponyaröntgen vizsgálatának, fontos azonban megjegyezni, hogy önmagában terápiás jelentősége nincs, hiszen pozitív röntgen esetén képalkotó vizsgálat megszervezése javasolt,



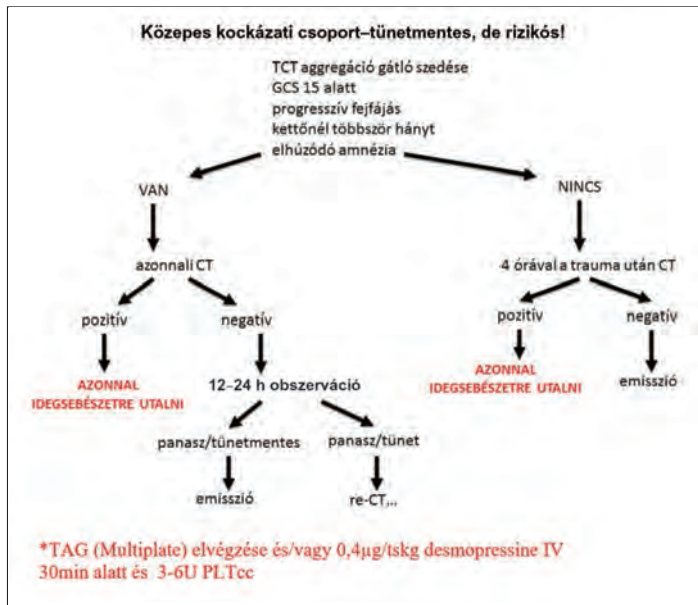
1. ábra. Ambuláns sérültek vizsgálati algoritmus



2. ábra. Közepes kockázati csoport, antikoagulációval – vizsgálat/ellátás

negatív eredménye pedig nem kizáró jelentőségű és a fals biztonságérzet veszélyét hordozza (III)<sup>10, 11, 15, 36, 42</sup>.

A más szervekre vonatkozó kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok esetében az ATLS®, vagy más szisztematikus betegvizsgálati és ellátási rendszer



3. ábra. Közepes kockázati csoport, thrombocytáaggregáció-gátlóval – vizsgálat/ellátás

meghatározta módon kell eljárni. A diagnosztikus vizsgálatokat össze kell hangolni az állapot normalizálására tett beavatkozásokkal. Az ilyen sérültek esetében nyakigerinc-, mellkas- és medence-röntgenvizsgálat, továbbá szükség szerint kiegészítő röntgenvizsgálatok, esetleges hasi és pericardialis ultrahang (FAST)/diagnosztikus punctio, lavage, echokardiográfia, illetve állapotnormalizálódás után koponya-CT-vizsgálat indokolt<sup>14</sup>.

A nyaki gerinc (C.0–Th.I) CT-vizsgálata indokolt többszerv-sérülést szenvedett betegeknél, illetve a kulcscsont magassága feletti tompa, nagy erőművi behatással járó sérülés esetén (III)<sup>1, 14</sup>.

A tandem sérülés lehetősége miatt mind a magas kockázatú koponyasérülést, mind a nyaki gerincsérülést szenvedett betegeknél a teljes gerincoszlop röntgen- vagy CT-vizsgálata szükséges. Minden panaszos gerincszakasz tisztázása szükséges, és ha a vizsgálatok pozitívak traumás eltérésre, akkor a teljes gerincoszlopot tisztázni kell.

A további, kiegészítő diagnosztikai vizsgálatokat a beteg további sérüléseinek, állapotának alakulása, esetleges szövődmények fellépése határozza meg; a sérülés mechanizmusának, az erőművi behatásnak ismeretében feltétlenül indokolt a beteg ismételt teljes fizikális vizsgálata és a kiegészítő diagnosztikus vizsgálatok ennek megfelelően történő elrendelése (III)<sup>1, 14</sup>.

Az intracranialis sérülést szenvedett betegeknél nagy a kockázata a vérömleny másodlagos növekedésének, ezért feltétlenül indokolt 12 órán belül, de

legkésőbb 24 óra múlva, avagy a GCS értékének 2 ponttal csökkenése esetén, avagy az ICP más okkal nem magyarázható emelkedése esetén az ellenőrző koponya-CT elvégzése.

Ellenőrző koponya-CT rendszeres végzése javasolt azokban az esetekben is, ahol más társuló sérülések miatt tartós szedációra kényszerülünk, és valamilyen oknál fogva ICP-monitort a beteg állapota, vagy az ellátás körülményei nem tettek lehetővé (III)<sup>3, 14, 15, 33, 43</sup>.

Agytörzsi sérülés, apalloid állapot kialakulásának megítélésére EEG, SSEP, MEP végezhető (III)<sup>44-47</sup>.

Differenciáldiagnosztikai szempontból annak tisztázása feltétlenül szükséges, hogy a tudatzavar hátterében metabolikus ok, elsősorban hypoglykaemia, vagy akut vascularis történés (hypertoniás állományi vérzés, embolia) következtében kialakult agyi ischaemia, illetve a hipoperfúzióhoz, hipoxigenizációhoz vezető más ok (cardialis vagy pulmonalis eredetű) kizárható-e.

Fontos annak eldöntése, hogy a baleset hátterében primer keringészavar, hypoxia, vagy metabolikus ok állt-e (a betegek nem ritkán cardialis rosszullét, tüdőembolia, agyi keringészavar, epilepsziás rosszullét, subarachnoidealis vérzés, hypo- vagy hyperglykaemiás eredetű rosszullét kapcsán sérülnek!).

Ha a traumát megelőzően ictalis fejfájás, rosszullét játszódott le, vagy spontán vérzésre utaló más klinikai vagy CT-jel észlelhető, ajánlott a koponya-CT-vizsgálat CT-angiográfiával (CTA) történő kiegészítése. Azoknál a sérülteknél, ahol a CT-kép és a klinikai állapot között inkongruencia van, és/vagy diffúz agysérülés lehetősége, mint elsődleges kórok felmerül, törekedni kell az MR-vizsgálat lehetőség szerinti mielőbbi elvégzésére. Az MR-vizsgálat azokban az esetekben is javasolt, ahol az élettel nem összeegyeztethető sérülések tisztázására van szükség további invazív beavatkozások és/vagy a terápiás intenzitás fokozása (például dekompresszív craniectomia) előtt. Az MRI elvégzésének előnyét a szállítási traumával, korlátozott monitorozási lehetőségekkel szemben kell mérlegelni minden esetben (III)<sup>36, 42, 48-51</sup>.

#### NEUROMONITOROZÁS, AZ EMELKEDETT KOPONYAÚRI NYOMÁS KEZELÉSE

Az intracranialis nyomás monitorozásával kapcsolatban elsősorban megfigyelésen alapuló tanulmányok eredményei alapozták meg annak klinikai használatát. Az e témában folytatott RKV tervezése, kivitelezése, interpretálása és relevanciája egyaránt megkérdőjelezhető.

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján biztonsággal állítható, hogy az intracranialis nyomás kontrollálhatatlan emelkedése a sérültek kimenetelét szignifikánsan rontja, továbbá, hogy az intracranialis nyomás megfelelő kontroll alatt tartása javítja a kimenetelt és ez a betegek kezelésének egyik alapköve.

A súlyos koponyasérültek intracranialis nyomás monitorozás során nyert információkon alapuló kezelése ajánlott a korai mortalitás csökkentésére (IIb)<sup>1, 52–55</sup>.

Az intracranialis nyomás monitorozása minden potenciálisan túlélő, azaz beérkezésekor az agyhálál jeleit nem mutató, postresuscitációs – azaz megfelelően perfundált és oxigenizált agyi állapotban felvett – GCS 3– GCS 8 szinten lévő és legalább egy oldalon pupillareakciót mutató súlyos koponya-/agysérült kezelése során indokolt, amennyiben a koponya-CT-n bármilyen kóros eltérés látszik (a kóros eltérésnek számít a bármilyen méretű haematoma, intracerebralis vérzés, agyduzzadás, hernialódás, a basalis ciszternák részleges, vagy teljes kompressziója).

Ha a komatózus beteg esetében a koponya-CT kóros eltérést nem mutat, de kettő vagy több az alábbi kritériumok közül észlelhető, szintén indokolt a koponyaűri nyomás monitorozása: a beteg életkora 40 év feletti, egyoldali vagy kétoldali predilectiós tónus fokozódás, szisztolés vérnyomás 90 Hgmm alatti.

A koponyaűri nyomás monitorozásán alapult terápiás döntések meghozatalakor az ICP kóros határértékének átlagosan a 22 Hgmm-t szükséges venni.

A kóros ICP-n alapuló döntéseknél az intracranialis nyomás emelkedésének minden okát figyelembe kell venni és a terápiás lépéseknek elsősorban ezen okok rendezésére kell szorítkoznia. Az intracranialis nyomás csökkentése, az agyi perfúzió javítása négylépcsős modelljének alkalmazása javasolt minden egyes terápiás lépcső gondos végigtekintésével.

Az intracranialis nyomás monitorozásánál ajánlott nem csak az egyszerű számértéket, hanem az intracranialis nyomásgörbét, a megfigyelhető trendeket is figyelembe venni és azokat más monitorozási adatok (intraparenchymalis oxigén, tenzió és hőmérséklet, az agyi autoreguláció állapotát mutató mérőszámok, vérgázértékek, szén-dioxid partialis nyomásérték) eredményével egybevetve elemezni a terápiás döntéshozatal támogatására (III)<sup>1, 52–55</sup>.

Az ICP meghatározásának és monitorizálásának számos eszköze áll rendelkezésre, melyek közül a külső kamrai drén (EVD) alkalmazásával az agy nyomását csökkenthetjük is, mivel az eszköz az

agyvíz elvezetésére is szolgál, ezzel csökkentve a koponyaűri nyomást.

A külső kamrai drén alkalmazásával kapcsolatos alapkérdés, hogy a drenázst állandóan vagy intermittálóan tartják-e fenn, illetve, hogy milyen eszközzel és mennyi ideig végzik a drenázst. Az EVD-t a külső hallójárat és a külső szemzug közötti távolság felezőpontjára nullázva (Monro-nyílás vetülete) állandó túlfolyóval, előre megjelölt magasságú túlfolyóértékkel (terápiás drenázs esetén 5 vízcm, a drén eltávolításának időszakában 20–40 vízcm túlfolyóállítás) javasolt alkalmazni.

GCS 6 alatti betegeknél az első 12 órában folyamatos drenázs alkalmazása javasolt (III)<sup>1, 4, 15, 56–58</sup>.

*(CAVE: a túlfolyó beállított értéke nem feltétlenül azonos az ICP értékével, azt vagy megfelelő szimultán mérőrendszerrel – intraparenchymás monitor vagy kombinált kamrai nyomásmérő/drén –, vagy a csap elzárásával rendszeresen mérni kell!)*

Az EVD alkalmazása esetén azt a könnyebben elérhető (tágabb), lehetőség szerint a szubdomináns féltekei oldalkamrába javasolt bevezetni az orrgyöktől 10 cm-re és a középvonaltól 3 cm-re elhelyezett furatlyukból szabad kézi vagy eszközös (tripod) bevezetéssel, esetleg számítógépes navigációval történő behelyezéssel.

A kizárólag e célra dedikált EVD eszközök és liquorgyűjtő rendszerek használata feltétlenül szükséges, a nem dedikált eszközök (gyermektápszonda, vénakanül, infúziós palack) alkalmazása növeli a fertőzési kockázatot és a malpozíciót.

A külsőkamra-drén behelyezésekor a teljes nyírás, az aszepszis, antiszepszis szabályainak betartása és a lehetőleg széles tunelisatio javasolt.

A drenázs lehetőleg 5–7 napot ne haladjon meg. Amennyiben 5–7 napnál hosszabb drenázs szükséges, és technikailag lehetséges, a drén cseréje – optimálisan drénpozíció-cserével – javallt, illetve előrelátható hosszabb drenázs esetén antibiotikummal impregnált EVD alkalmazása javasolt. Ha EVD mellett ventriculitis gyanúja merül fel, naponta leoltás és liquorsejtszám-vizsgálat szükséges, fertőzés gyanúja nélkül is az 5. naptól napi sejtszámelemzés, és emelkedő sejtszám esetén haldéktalan leoltási mintavétel indokolt.

A sejtszám emelkedése önmagában szükségessé teszi – ha ez technikailag kivitelezhető – a drénpozíció változtatását (új pozícióba új drén helyezése).

Az EVD végleges eltávolításának időszakában, amely gyakran a beteg ébresztésével egybeesik, a magas intracranialis nyomások természetesekek. Ekkor részben a nyomáshullámok elemzése (nyomásmérésre és túlfolyásra egyidejűleg alkalmas szettek esetében) vagy a magas túlfolyón (lásd fent) folyamatos nyitás mellett alkalmazott külső kamrai

drénalkalmazás javasolt, és ha a beteg állapota magas túlfolyó mellett nem mutat rosszabbodást, illetve jelentős mennyiségű (napi 50 ml-nél több) liquor nem ürül, és neurológiai rosszabbodás nem észlelhető, a drén eltávolítható (III)<sup>58-62</sup>.

Az agyi perfúziós nyomás monitorozása során, az artériás középnyomás és az intracranialis nyomás különbségét, azaz az agyi érhálózaton keresztül mérhető nyomásgradienst követjük. Az agyi beáramlási nyomásnak az artériás középnyomás, míg a kiáramlási nyomásnak a jugularis vénás nyomás felel meg. Koponyaűri nyomásfokozódás esetén (agyi térfoglalás) az intracranialis nyomás magasabb a jugularis vénás nyomásnál is, ebben az esetben az agyi perfúziós nyomást az MAPB és az ICP határozza meg. Az agyi autoreguláció feladata, hogy az agyi perfúziós nyomás széles spektrumán keresztül állandóan tartsa az agyi vérátáramlást; fiziológiás körülmények között az agyi vérátáramlás csak akkor változik, ha az agyi perfúziós nyomás az autoreguláció határait átlépi. Ugyanakkor koponyasérüléskor az agyi autoreguláció átmenetileg vagy véglegesen elveszhet és/vagy shiftelődhet. Mindezt az élettani paraméterek értékelésekor figyelembe kell venni.

A súlyos koponya-/agysérültek kezelésénél az ellátási irányelvek által meghatározott agyi perfúziós nyomás monitorozási értékek követése és betartása javítja a korai halálozást (IIb)<sup>1, 52, 63-66</sup>.

Az agyi perfúziós nyomást abban az esetben, ha autoregulációs monitorozás (PRX-meghatározás) nem történik, ajánlott 60 Hgmm környékén tartani, az 50 Hgmm alá eső CPP ugyanis valószínűleg rontja a kimenetelt.

A CPP optimális értékének meghatározására az autoreguláció monitorozása ajánlott (nyomás aktív, nyomás passzív fázisok meghatározása). Az agyi perfúziós nyomás 70 Hgmm fölött tartására agresszív folyadékterápia és presszorok alkalmazása az akut felnőttkori légzési elégtelenség, illetve keringési elégtelenség miatt megfontolandó (III)<sup>1, 11</sup>.

A multiparametrikus monitorozás vagy „advanced cerebral monitoring” magában foglalja az artériás vérátáramlás és az oxigénellátás meghatározását. Ennek eszközei transcranialis doppler/duplex ultrahang, AVDO2-különbség-meghatározás és a szöveti partialis oxigénnyomás meghatározás. Az arteria jugularis AVDO2-meghatározás globális, az agyi parenchymás nyomásmonitorozás pedig lokális paraméter.

További monitorozási lehetőségek magukba foglalják az agyi mikrodialízis technikát az agyi metabolizmus vizsgálatára (glükóz, laktát, piruvát, glutamát).

A multiparametrikus monitorozás az élettani

paraméterek változásán keresztül a diagnosztikus és terápiás döntéshozatal megalapozottságát, pontosságát növeli, ugyanakkor az egyes monitorozási módszerek mindegyikének vannak hátrányai és potenciális szövődményei.

Azok a betegek, akik esetében a bulbus juguli oximetria vagy az agyi partialis oxigénnyomás-monitorozás eredménye alapján deszaturálódás állapítható meg, valószínűleg rosszabb kimenetelre számíthatnak, bár az eddigi vizsgálatok nem igazolták egyértelműen, hogy a neuromonitorozás önmagában képes lehet a betegek kimenetelét javítani (IIb)<sup>1, 28, 54, 63, 67-69</sup>. A bulbus juguli oximetria és az intraparenchymalis oxigén partialis nyomásmérés javíthatja a 3-6 hónapos kimenetelt. A fentiek mellett az agyi elektromos depolarizációs hullámok (spreading cortical depression, spreading depolarisation) jelenléte, továbbá az agyi perfúzió egyértelmű zavarai rontják a kimenetelt. Az intracerebrális glutamátszint és az intracerebrális laktát/piruvát arány monitorozásával észlelt kóros eltérések szintén ronthatják a kimenetelt (III)<sup>1, 28, 54, 63, 67-69</sup>.

A multiparametrikus monitorozás normálértékeinek meghatározása nem egyszerű és kérdéses, mennyiben használható egy adott érték általános érvénnyel.

Az intracranialis nyomás normálértékét a Monro-pont referenciahelyéhez mérten (lásd fent) 0-10 Hgmm-nek veszik. Jelen tudásunk szerint nincs olyan külső mérőszám, vagy referencia, ami alapján a koponyaűri nyomás emelkedése jósolható lenne anélkül, hogy azt objektíven, akár intraparenchymás vagy agykamrai monitorozással mérnénk.

Sem a CT-vizsgálati eredmények, sem a beteg klinikai állapota nem releváns a koponyaűri nyomásfokozódás vonatkozásában, egyedül a jelentős középnyomás-átnyomás, illetve a basalis ciszterna elzáródása utalhat a koponyaűri nyomás emelkedésére, de ezek hiányában is fennállhat a kimenetelt rontó koponyaűri-nyomásfokozódás.

A 22 Hgmm fölötti intracranialis nyomás mindenképpen kezelésre szorul; tartósan 30 Hgmm fölötti nyomásértékek (az ébredési szakot leszámítva) a kimeneteli esélyek romlását eredményezik (IIb)<sup>1, 52</sup>.

Ha az ICP több mint egy órán át 20 Hgmm fölött van, akkor a terápiás intenzitás növelése javasolt (III)<sup>1, 52</sup>.

Az optimális szisztolés vérnyomás határral kapcsolatban számos információ elérhető, ugyanakkor fontos szem előtt tartani, hogy az aktuális vérnyomásértékeket mindig az artériás középnyomás és az agyi perfúziós nyomás viszonylatában kell elemezni.

A szisztolés vérnyomás 100 Hgmm fölött való fenntartása javasolt 50–69 éves kor között és 110 Hgmm fölötti fenntartása 15–49-ig, illetve 70 éves kor fölött a mortalitás csökkentésére és a kimenet javítására (III)<sup>1, 11, 64</sup>.

A jugularis vénás szaturáció 50% felett tartása csökkenti a mortalitást, javítja a kimenetelt. A  $P_{br} O_2$  30 Hgmm fölött tartása az optimális, 20 Hgmm alatt a halálzási esélyek nőnek, 15 Hgmm alatt jelentősen tovább romlanak (III)<sup>1, 28, 54, 63, 67–69</sup>.

Az emelkedett koponyaűri nyomás kezelését, mint a fentiekben már említettük, a szem előtt tartásával kell elvégeznünk. A kezelés négylépcsős terápiás algoritmusának alapköve az intracranialis nyomás monitorozása, ugyanis jelenleg racionálisabb és a komatózus koponya-/agysérült kimenetelét eredményesebben befolyásoló kezelést, mint az ICP/CPP alapú terápia vezetést nem tudunk azonosítani. A nyomásmérés történhet parenchymás nyomásmérő eszközzel, illetve akár EVD alkalmazásával is, utóbbi szimultán mérő transzducerrel, vagy intermittálva, külső invazív csatornához kötve is mérhet.

Ahogy az ellátási irányelvek egészére vonatkozóan, úgy itt is fontos annak hangsúlyozása, hogy jelen irányelvtől, illetve ez alapján készült helyi protokolloktól való eltérés alapvetően a terápiás döntéshozó joga, ugyanakkor az irányelvtől eltérő magatartást írásban indokolni szükséges (például ajánlott nyomáscsökkentő lépések átugrása, kihagyása stb.)

A koponyaűri nyomásfokozódás kezelésének lépcsőfokai III. szintű ajánlásokkal határozhatók meg<sup>1, 52</sup> (4. ábra).

A *dekompresszív craniectomia* az agynyomás-fokozódás kezelésének lépcsőzetes modelljében jelentős szerepet játszik és a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazást nyert a hagyományos kezelésre nem reagáló agynyomás-fokozódás esetében. Az eddigi klinikai tanulmányok eredményei ellentmondásosak és bár a DECRA RKV adatai rendelkezésre állnak, a tanulmány nem fogadható el kiváló minőségű, első osztályú bizonyítékot szolgáltatóként, hiszen a vizsgálatot számos megalapozott kritika érte.

A közelmúltban megjelent Rescue-ICP tanulmány eredményei ugyanakkor egyértelműen megerősítik a megfelelő indikációk alapján végzett dekompresszív craniectomia létjogosultságát a sérültek kezelésében és eloszlatják a DECRA nem megfelelő értelmezésén alapuló kétségeket.

Azon betegeknél, akiknél az ICP 25 Hgmm fölött van több mint egy órán keresztül a kettes intenzitású terápiás beavatkozások ellenére, dekompresszív craniectomia a választandó kezelés (I)<sup>52</sup>.

Bifrontális dekompresszív craniectomia nem javítja a kimenetelt azokban a betegeknél, akiknél az ICP 20 Hgmm-en, vagy a feletti értéken van, 15 percnél tovább egy 60 perces periódusban és az első vonalbeli kezelésekre nem reagálnak. Ugyanezen betegek esetében a dekompresszív craniectomia ugyanakkor az intenzív ellátás igényének csökkentését és az intracranialis nyomás kontrollját eredményezi. A dekompresszív craniectomia szignifikánsan javítja a betegek túlélését és egy évvel a műtét után az életminőséget is 65 éves korig! (IIa)<sup>52, 70–72</sup>.

A dekompresszív craniectomia indikációjának fentiek szerinti fennállása esetében, ha térfoglaló elváltozás nincs, azaz a sérülés diffúznak tekinthető, bifrontális craniectomia végzendő, amelynek átmérője minimum 10×10 cm kell, hogy legyen, optimálisan 13×13 cm a szabad csontlebeny mértéke. Uni- vagy bilaterális frontotemporoparietális dekompresszív craniectomia esetén ugyanezen csontlebenyméreteket kell elérni (IIb)<sup>52, 70–72</sup>.

A bifrontális beavatkozás során ajánlott a falx átvágása és a csillag alakú duranyitás. A durazárásnál lehetőség szerint törekedni kell a vízzáró megoldások alkalmazására, választható a duraplasztika elvégzése, autológ vagy heterológ anyaggal, illetve a lazán visszafektetett dura ragasztó jellegű durapótlóval történő zárása. Ellenjavallt az eredeti duraseb szoros varratokkal történő zárása (III)<sup>52, 70–72</sup>.

## Az intenzív terápia lehetőségei

A *profilaktikus hypothermia alkalmazása*, annak ellenére, hogy a hypothermia kísérletes körülmények között és az akut coronariaszindrómában bekövetkező szívmegállás esetén neuroprotektívnek bizonyult, az eddigi klinikai vizsgálatok alapján nem jár jótékony hatással.

Azoknál a betegeknél, akiknél az intracranialis nyomás a 20 Hgmm-t eléri vagy meghaladja, a terápiás hypothermia (32–35 °C-ig) nem javítja a standard kezelési eljárások hatékonyságát (I)<sup>2, 73–76</sup>.

A diffúz agysérültek esetében a profilaktikus hypothermiakezelés nem ajánlott (IIb)<sup>1, 2, 4</sup>.

A terápiás hypothermia alkalmazása a normothermiás betegek esetében a koponyaűri nyomás csökkentésére, az agyi perfúzió javítására, illetve neuroprotektív eljárásaként sem ajánlott.

A koponya-/agysérültek kezelése során normothermiára szükséges törekedni, a beteg fizikális hűtése a normothermia fenntartásához javasolt. Ennek eszközei a felszíni hűtőtakarás, az e célra dedikált hűtőpárnák és huzatok, illetve az intravascularis hűtőkatéterek alkalmazása.

Súlyos koponya-/agysérültek esetében ajánlott a

Első lépcsőfok:	
Bevezető terápiás beavatkozások:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– fej megemelés</li> <li>– hyperventilatio</li> <li>– sedatio</li> <li>– fájdalomcsillapítás</li> <li>– izomrelaxáns alkalmazása</li> </ul>	
Amennyiben az első lépcsőfokon elvégzett beavatkozások után a koponyaűri nyomás > 22 Hgmm, a koponyaűri nyomásfokozódás kezelésének második lépcsőfoka:	
Kiegészítő terápiás beavatkozások:	
Folytatni az első szintű beavatkozásokat	
További választható beavatkozások:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– ventriculostomia</li> <li>– inotropok</li> <li>– mannitol</li> <li>– hipertóniás sóoldat</li> <li>– kacsdiuretikumok</li> <li>– normothermia forszírozása</li> </ul>	
Amennyiben a második lépcsőfokon elvégzett beavatkozások után a koponyaűri nyomás > 22 Hgmm, a koponyaűri nyomásfokozódás kezelésének harmadik lépcsőfoka:	
Sebészi lehetőségek:	Konzervatív orvosi lehetőségek (csak amennyiben a dekompesszív craniectomia kontraindikált vagy hatástalan):
Dekompesszív craniectomia, majd:	1-es, 2-es szintű beavatkozások folytatása
1-es, 2-es szintű beavatkozások folytatása	barbiturátkóma
Amennyiben a koponyaűri nyomásfokozódás megfelelően elvégzett dekompesszív craniectomia ellenére nem oldódott meg, alkalmazható a negyedik lépcső (ultimum refugium kezelés):	
1-es, 2-es szintű beavatkozások folytatása	
barbiturátkóma	
Kiegészítő megjegyzések:	
– A fenti algoritmusban minden szinten megfontolandó sebészi beavatkozást igénylő intracranialis vérzés kizárására CT-kontroll végzése, amennyiben az adott szinten alkalmazott ICP-csökkentő kezelés sikertelennek bizonyult.	
– A nyomásfokozódás észlelése esetén minden rendelkezésre álló élettani paramétert mérlegelni kell, mely alapján specifikus terápia ajánlható, ezek közül kiemelkedő az alábbiak ellenőrzése:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>agy parenchymás oxigén parciális nyomás- és hőmérséklet-ellenőrzése</li> <li>maghőmérséklet ellenőrzése</li> <li>Astrup-értékek ellenőrzése (magas parciális szén-dioxid-nyomás)</li> <li>lélegeztetési paraméterek, körök ellenőrzése</li> <li>technikai (mérési) hibák tisztázása</li> <li>epilepszia (szubklinikus is) kizárása (nonkonvulzív státusz)</li> <li>agy autoreguláció zavarának elemzése (például pressure passive beteg hyperaemiája magas MABP miatt)</li> <li>poszttraumás vasospasmus azonosítása (TCD)</li> <li>agy mikrodializátum ellenőrzése</li> </ul>	

4. ábra. A koponyaűri nyomásfokozódás ellátásának négy szintű modellje

maghőmérséklet mellett az agyállományi hőmérséklet mérése intraparenchimalis hőmérővel vagy a membrana tympani hőmérő alkalmazása (III)<sup>1, 2, 4</sup>.

A hiperozmoláris terápia az intracranialis nyomásfokozódás esetén számos adattal alátámasztott eljárás, az alkalmazható szerek a hipertóniás sóoldat és a mannitol, melyek hatása nem csak a dehidrációban, hanem a vér viszkozitásának megváltoztatásában, a mikrocirkuláció javításában is megnyilvánul.

A mannitol a helyi protokollokban a standard terápia részeként az első szintű kezelésre refrakter esetekben használható 0,25 g/kg-tól 1 g/kg adagban, lehetőség szerint bolusban, ugyanakkor mindenképpen a koponyaűri nyomás monitorozása mellett, különösen gyermekekben csupán a terápiás hatás (ICP csökkenése 22 Hgmm alá) eléréséig.

Az artériás hipotenzió ( $RR_{\text{sys}} < 90$  Hgmm) és az ozmolaritás 315 mmol/l feletti értéke mindenképpen kerülendő!



A mannitol prehospitalis, illetve intracranialis nyomásmonitorozás nélküli alkalmazását kizárólag beékelődési jelek, azaz predilekciós tónusfokozódás (GCS motoros érték 2–3), valamint anisocoria vagy kétoldali fény merev tág pupillák esetén javasolt használni.

Alternatív megoldás a hipertóniás sóoldat alkalmazása, 7,2%-os oldat 2 ml/ttkg 15 min alatt adva (III)<sup>1, 4, 60, 77, 78</sup>.

A lélegeztetési terápia a GCS 8 vagy az alatti koponyasérültek kezelésének alapköve, hiszen ezek a betegek önálló légútvédelemre nem képesek, ezért intubációra és gépi lélegeztetésre szorulnak. A PaCO<sub>2</sub> optimális értéke 35–45 Hgmm azokban az esetekben, ahol terápiás lépések ennek változtatását nem indokolják.

Élettani körülmények között a PaCO<sub>2</sub> a legkifejezettebb meghatározója az agyi véráramlásnak (CBF) és 20–80 Hgmm között e kettő közt közel lineáris összefüggés van, azaz a PaCO<sub>2</sub> fiziológiás értékek alá csökkentése jelentős vasoconstrictiót eredményezhet, mely az agyi perfúzió zavarával, agyi ischaemiával fenyeget, míg az emelése vasodilatatio révén agnyomás-fokozódást okozhat.

A súlyos koponya-/agysérültek gépi lélegeztetése során a respirációs rátával és a lélegeztetési volumennel az agy nyomása is állítható.

A normoventilatio fenntartása alapvetően biztonságosnak tűnik az agyi ischaemia és az agyi infarktus kivédésére. A ventilációs paraméterek változtatása elsősorban hyperventilációs irányban kizárólag szoros terápiás kontroll mellett történhet.

Elhúzódozó profilaktikus hyperventilatio PaCO<sub>2</sub> 25 Hgmm-ig vagy az alá nem ajánlott (IIb)<sup>1, 11, 60, 68, 79</sup>.

Hyperventilatio kizárólag a koponyaűri nyomásfokozódás terápiája részeként, fokozatosan bevezetve javasolható, kiegészítő terápiákkal egyidejűleg. A normoventilációt irányzó terápiában 35 Hgmm alá a PaCO<sub>2</sub> nem csökkenhet, hyperventilációs terápia esetén pedig az első két terápiás intenzitás szinten nem eshet 30 Hgmm alá.

A prehospitalis szakban és/vagy koponyaűri nyomás monitorozása nélkül kizárólag beékelődési jelek esetén ajánlott a preventív hyperventilatio. A terápiás hyperventilatio alkalmazásakor vagy a bulbus juguli obsimetria (SvJO<sub>2</sub>), vagy az agyi parenchymás oxigén partialis nyomás monitorozása a javasolt (PbrO<sub>2</sub>) (III)<sup>1, 11, 60, 68, 79</sup>.

Az anesztetikumok, analgetikumot és szedatívumok alkalmazása az intracranialis nyomásfokozódás, illetve az epilepsziás görcsök megelőzésére régóta bevett szokás, közülük a barbiturátok intracranialis nyomásfokozódás csökkentő hatása a beteg mozgásainak, fizikai aktivitásának korlátozá-

sa és a metabolikus aktivitás, valamint a cerebrialis vascularis tónus változtatása révén elterjedt. A barbiturátok valószínűsíthető további jótékony hatása rejlik a regionális vérátáramlás optimalizálásában és az oxigén szabad gyök indukálta lipidperoxidáció csökkentésében, ugyanakkor a cardialis output csökkentésével hypoxiát okozhatnak, továbbá hypokalaemiát, metabolikus acidosist, szívizomzavarokat és rhabdomyolysist, májfunkciós eltéréseket idézhetnek elő, illetve ronthatják a beteg klinikai állapotának megítélését és az ECoG-EEG monitorozást, mindezek alapján alkalmazásuk és annak időtartama szigorú felügyeletet igényel.

Az EEG-n látható burst suppressionig történő profilaktikus barbiturát alkalmazása intracranialis hipertenzióban nem ajánlott. A maximális standard orvosi és sebészi kezelés ellenére is magas és nem kezelhető intracranialis koponyaűri nyomás befolyásolásában nagy dózisú barbiturát, mint ultimum refugium, 4. szintű kezelésként javasolható, illetve 3. szintű kezelésként választható 65 éves kor felett, megfelelő hemodinamikai stabilitás biztosítása mellett, módszere a bolus 300 mg feltöltés, majd 2–5 mg/ttkg/óra fenntartó adag.

A propofol az intracranialis nyomás kontrollját javíthatja, ugyanakkor a hat hónapos mortalitást és/vagy a hat hónapos életminőséget a propofol alkalmazása nem javítja, nagy dózisú propofol esetében pedig különös körültekintés javasolt, ugyanis szignifikánsan emelheti a morbiditást („propofol-szindróma” kialakulása) (IIb)<sup>1, 25, 26, 32, 80–82</sup>.

A szteroidokat széles körben használták az agyoedema csökkentésére, míg több randomizált prospektív klinikai tanulmány az izolált koponyasérültekben történő alkalmazásuk ellenérveit meg nem alapozta. A szteroidok alkalmazása sem a kimenet javítására, sem az intracranialis nyomás csökkentésére nem ajánlott koponya-/agysérültek esetében. Súlyos koponyasérültekben a nagy dózisú metilprednizolon a mortalitás szignifikáns emelkedését eredményezte és ezért kontraindikált (I)<sup>1, 11, 15, 32, 35, 57, 83–86</sup>.

A súlyos koponya-/agysérülés jelentős metabolikus, energia-egyensúlybeli változásokkal jár.

Míg egyes tanulmányok a vércukor emelkedésének szoros kontrollját ajánlották, az utóbbi években a szoros glükózkontroll elleni érvek kerültek előtérbe. Sem ezt a kérdést, sem a koponya-/agysérültek táplálásával kapcsolatos számos egyéb kételyt nem sikerült tudományos bizonyítékokkal megalapozottan megválaszolni.

A koponya-/agysérültek esetében az 5., de legkésőbb a 7. napra szükséges az alap kalóriabevitel biztosítása a mortalitás csökkentésére (IIa)<sup>1, 87–90</sup>.

A garatvédelemre képtelen betegeknél a trans-

gastricus jejunalis táplálás bevezetése javasolt a lélegeztetés kapcsán kialakuló pneumonia valószínűségének csökkentése céljából (IIb)<sup>1, 87-90</sup>.

Az *infekcióprofilaxis*, a behurcolt, illetve a szerzett kórházi fertőzések elleni védekezés a súlyos koponya-/agysérültek kezelésében kulcskérdés. A mechanikus lélegeztetés, az aspiráció, a hypoxia, az invazív monitorozás mind a kórházi infekciók számát növeli, az ICP monitorozott betegek esetében az infekciórata 27% -ot is elér (lásd az Agyvíz-elvezetésre vonatkozó fejezet).

A gépi lélegeztetés napok számának csökkentésére koprai tracheostomia javasolt, ugyanakkor a tracheostomiával kapcsolatban nincs tudományos bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ezzel a mortalitás vagy a nosocomialis pneumonia kialakulásának a valószínűsége csökkenthető lenne (IIa)<sup>1, 91</sup>.

Antibiotikum-impregnált külső kamradrének alkalmazása csökkentheti a külső kamrai drénekekkel kapcsolatos infekciók arányát (III)<sup>1</sup>.

A *mélyvénás trombózis*, a trombembóliás szövődmények a koponyasérülteket fokozottan veszélyeztetik. Ezek valószínűségét a társsérülések emelik, illetve a koponya-/agysérülés súlyosságával párhuzamosan nő a kialakulásuk kockázata. Mind ezt a primer koponyasérülésből származó hiperkoagulabilitás, valamint az immobilizáció elhúzódása és a motoros kiesési tünetek is magyarázzák. Alacsony molekulású heparinszármazékok (LMWH) vagy alacsony dózisu, nem frakcionált heparin mechanikus profilaxissal történő alkalmazása javasolt az intracranialis vérzés progressziója veszélyének figyelembevételével. A mechanikus thrombosisprofilaxist e célra dedikált megfelelő méretű harisnyákkal és intermittáló pneumatikus kompressziós eszközzel javasolt végezni. Az LMWH biztonságos bevezetéséhez feltétlenül szükséges, hogy stabilizációs CT készüljön, azaz az intracranialis vérömlenyek mértékében változatlan-ságot mutató CT után indítható el az ilyen preventív kezelés. A terápiás antikoagulálás bevezetése még mechanikus szívbillentyűvel rendelkező betegek esetében is kizárólag stabilizációs CT után és a gondos mérlegelést követő egyéni elbírálás alapján kezdeményezhető (III)<sup>1, 92, 93</sup>.

A *poszttraumatikus görcsöket* korainak véleményezzük, amikor a trauma után hét napon belül, későinek, amikor trauma után hét napon túl alakulnak ki. Poszttraumás epilepsziának tekintjük az állapotot, ha a koponyasérülés után hét napon túl ismétlődő görcsök jelentkeznek.

Súlyos koponyasérülés esetében a poszttraumás görcs aránya 12% is lehet, ugyanakkor szubklinikus görcsök 20–25%-os valószínűséggel jelentkeznek az EEG alapján. A rizikófaktorok közé tartozik a

GCS 10 vagy ez alatti sérüléskor azonnali görcsök, poszttraumás amnézia 30 percnél tovább, koponyacsonttörés, penetráló agysérülés, subduralis, epiduralis vagy intracerebralis haematoma, corticalis contusio, legalább 65 éves kor vagy az alatti kor krónikus alkoholizmussal.

A poszttraumás epilepszia kialakulására hajlamosak a súlyos koponyasérültek, azok, akiknek korai poszttraumás görcse volt, akut intracerebralis haematoma vagy corticalis contusio, 24 órán túli poszttraumás amnézia, 65 éves kor fölötti életkor és premorbid depresszió állapítható meg.

Phenytoin valproat profilaktikus alkalmazása nem javasolt késői PTS megelőzésére, ajánlott ugyanakkor a korai PTS-incidenciának csökkentésére, ha a gyógyszer potenciális mellékhatásai vállalhatóak, ugyanakkor megjegyzendő, hogy a korai PTS és a kimenetel között összefüggés nincs. A jelenleg rendelkezésre álló adatok a levetiracetam phenytoinnál jobb (hatékonyabb) voltát nem támasztják alá (IIa)<sup>1, 79, 94-97</sup>.

A *speciális ápolási teendők* kapcsán fontos hangsúlyozni, hogy a súlyos koponya-/agysérültek ellátását végző multidiszciplináris team tapasztalata meghatározza és megalapozza a terápiás erőfeszítések eredményességét. Ezen gyógyító közösségen belül kiemelt szerep jut a szakdolgozóknak, az ő speciális képzettségüket szolgáló nagy esetszámok biztosítás az ellátás centralizációjának egyik racionális, hétköznapi indoka is. Az intenzív terápiás ápolással szemben támasztott alapvető higiéniai követelmények mellett külön figyelmet kell fordítani a decubitusprofilaxisnak, a betegek tervezett, ápolási dekurusban rögzített forgatásának; mind ezen feladatokat az esetleges gerincsérülés kizárásáig úgy kell elvégezni, mintha a beteg gerincsérülést szenvedett volna. A fejtámla 15–30 fokig emelésével fektethető a beteg, ez – átmeneti – ICP-csökkenést eredményez. Az invazív monitorozás bőrterületeinek, szerelékeinek tisztán tartása, átjárhatóságának ellenőrzése, rendszeres cseréje, az aszepszis és antiszepszis szabályainak figyelembevétele (szennyezett területek gondos tisztítása, a bőséges nyírás és szőrtelenítés, megfelelő tartós dezinfektáns hatású lokális szerek, fedőanyagok alkalmazása) alapvető ápolási feladat.

A légútbiztosítás eszközeinek (endotrachealis tubus vagy tracheostomiás tubus/kanül) átjárhatóságát ellenőrizni kell, azokat időszakonként cserélni szükséges.

Az ápolási feladatok között kiemelt fontosságú a megfelelő bélműködés fenntartása, passzázszavar gyógyszeres kezelése, szükség szerint beöntés alkalmazása, továbbá a hólyagműködésben bekövetkezett változásokhoz igazodóan a vizelet elveze-

tésének megoldása. A tartós hólyagkatéter alkalmazásának idejét minimalizálni kell, mielőbb pelenkával, illetve a péniszre húzható elvezető-gyűjtő rendszerrel váltva fel, illetve jelentős residuális vizelet esetén szuprapubikus katéter alkalmazandó (III)<sup>1, 15</sup>.

## Műtéti indikációkra és a műtéti kezelésre vonatkozó ajánlások

A koponya-/agysérültek ellátásának sikerét alapvetően meghatározza az ellátás logisztikai szervezése, a másodlagos károsodások kivédésére tett intézményi/betegút-szervezési intézkedések és tervek. Mivel a közvetlenül, vagy az állapot romlása során mély tudatzavart/kómát eredményező sérülések nagy része nemcsak egyszerű burki vagy állományi vérzés, hanem az agyi parenchyma és az agy élettani folyamatainak (autoreguláció) károsodásával járó komplex kórfolyamat, ezért a betegek ellátásának sikerére ott van a legtöbb esély, ahol az agyi kórfolyamatok folyamatos komplex monitorozása és az eredmények értelmezésében jártas ellátó személyzet biztosított. Mint az ellátási irányelv korábbi fejezeteiből is kiderül, a potenciálisan magas kockázatú sérültek haladéktalanul megfelelően felszerelt központokba történő szállítása döntő jelentőségű a kimenetel javítása szempontjából.

A cél nem a vérömleny mielőbbi eltávolítása, hanem a sérült agy egészének komplex megfigyelése és kezelése.

*Az alábbiakban olyan sebészi indikációk és metodikai javaslatok következnek, melyekre jellejük és természetük okán aligha lehet magas tudományos minőségű evidenciát szolgáltatni, azaz nincs harmadik szintűnél magasabb erejű ajánlás, ahol mégis, ott ezt külön jelezzük.*

Az akut epiduralis haematomák közül azok, amelyeknek térfogata a 30 cm<sup>3</sup>-t, vagy vastagsága a 15 mm-t meghaladja, vagy velük kapcsolatos fokális tünet észlelhető, sebészi eltávolítást igényelnek, függetlenül a beteg GCS-értékétől.

Azok az epiduralis vérömlenyek, amelyek térfogata 30 cm<sup>3</sup>-nél, vastagsága 15 mm-nél kevesebb, továbbá a középvonal-átnyomás 5 mm alatt van, nem sebészi úton is kezelhetők, ha a beteg GCS-értéke 8 feletti, és a vérömlennyel összefüggésbe hozható fokális neurológiai tünet nem észlelhető. Ez esetben rendszeres ellenőrző CT-vizsgálatokkal történő követés, és rendszeres neurológiai ellenőrzés javasolt olyan centrumokban, ahol az idegsebészeti ellátás és a CT-vizsgálat 24 órán át biztosított<sup>1, 17, 39, 40, 42, 53, 98</sup>.

Epiduralis vérömlenyek comatosus betegekben

(GCS-érték 9 alatt) és/vagy anisocoria és/vagy decerebratiós-decorticatiós tónusfokozódás esetén haladéktalanul sebészi beavatkozást igényelnek. Ha az ellátóhely a fenti speciális követelményeknek nem felel meg, azonnali sürgősségi furatlyukat kell felhelyezni, majd a beteget haladéktalanul neurotraumatológiai centrumba juttatni<sup>1, 17, 39, 40, 42, 53, 98</sup>.

A rendelkezésre álló szakirodalom, „expert opinion” alapján megállapítható, hogy a *craniotomia/craniectomy* biztosítja a vérömleny eltávolítására a legjobb esélyt.

Ajánlott a megfelelő méretű, az epiduralis vérömleny határain csontkiöltéseket, nagy csontlebeny esetén megfelelő „Poppen-öltést” lehetővé tevő csontseb készítése, a vérzésforrás teljes zárása és/vagy kiöltések után exploratív duranyítás (néhány cm) és subduralis öblítés, majd epiduralis gravitációs drén alkalmazása<sup>1, 17, 39, 40, 42, 53, 98</sup>.

A koponyaműtétek esetében C szintű evidenciaveti fel az aktív szívódrén alkalmazásának veszélyeit<sup>99</sup>.

Az akut subduralis haematoma műtéti ellátása a beteg GCS-értékétől függetlenül indokolt, ha vastagsága a 10 mm-t meghaladja, vagy a középvonal átnyomás CT-vizsgálat eredménye alapján 5 mm-t meghalad, vagy a vérzéshez kapcsolható fokális tünet észlelhető.

Minden comatosus – GCS 9 alatti – sérültnél, akinek a CT-vizsgálata akut subduralis vérömleny kialakulását mutatta, intracranialis nyomásmonitorozást kell folytatni.

Subduralis vérzés sebészi eltávolítása szükséges comatosus betegeken (GCS 9 alatt), abban az esetben is, ha a subduralis haematoma 10 mm-nél kisebb átmérőjű, és a középvonal-átnyomás 5 mm alatti, de a beteg tudatzavarát más tényező biztosan nem magyarázza.

Ugyancsak műtéti kezelés szükséges, ha a kórházi felvétel után a GCS-érték 2 vagy több ponttal csökkent, és/vagy a betegnél a pupilladiferencia, és/vagy 20 Hgmm-nél magasabb intracranialis nyomás észlelhető<sup>17, 33, 53, 100–102</sup>.

A fenti kritériumok alapján sebészi eltávolítást igénylő akut subduralis vérzés műtéti kezelését haladéktalanul, tünetes esetben lehetőleg négy órán belül el kell végezni a beteg felvételét követően; az ezt követően végzett műtéti beavatkozások szignifikánsan rosszabb kimenetellel járnak (a mortalitás háromszorosra nő)<sup>17, 33, 53, 100–102</sup>.

Az akut subduralis vérzés műtéténél *craniotomiát kell készíteni*, melyet a műtéti lelettől függően duraplasztikával és/vagy a csontlebeny visszahelyezésével lehet befejezni.

Figyelembe véve, hogy az akut subduralis vérömlenyek jelentős hányada nem úgynevezett im-

pakt, hanem dinamikus (akcelerációs-decelerációs) mechanizmussal alakul ki, külön figyelmet kell fordítani a társuló contusiók vérzésekre, diffúz sérülésekre; szoros CT-ellenőrzés, az ICP monitorizálása (kritériumait lásd fentebb) szükséges, illetve nagyobb szabadsággal kell alkalmazni a craniectomiás feltárást a csontleány hasfalba ültetésével vagy ultrafagyasztásával.

Gyermekkori subduralis folyadékgyülemek punctióval történő lebecsátása javasolt<sup>17, 33, 53, 100–102</sup>.

A krónikus subduralis haematomák közül a GCS értékétől függetlenül minden olyan vérzést, amelynek a vastagsága a 10 mm-t meghaladja és a teljes félteke nagyobb része felett helyezkedik el, valamint a corticalis rajzolat aszimmetriájával is jár, vagy a középvonal átnyomás CT-vizsgálat eredménye alapján 5 mm-t meghalad, vagy vele kapcsolatos fokális tünet észlelhető, sebészileg kell eltávolítani<sup>17, 103</sup>.

A tünetek fennállásának időtartama valószínűsíthetően összefügg a kimenetellel; tünetes betegeket, beleértve az epilepsziát is, mielőbb célszerű műtétilag kezelni.

A betegcsoportban jellemző a thrombocytáaggregáció-gátlók szedése, ezek elhagyása és a hatás elmúlásának kivárása minden nem tünetes esetben erősen ajánlott, még térfoglaló folyadékgyülemek esetében is. A várakozást különösen acetilszalicilsav esetében csökkentheti a trombaggometriás teszt (TAG) elvégzése, a hatásban nem levő betegeknél a műtét haladéktalanul elvégezhető. A fenti kritériumok alapján heveny sebészi eltávolítást igénylő esetekben adható desmopressine és thrombocytaszuspenzió, mindkettő esetében kérdéses azonban a hatékonyság, ezért a hiányukban végzett műtét önmagában nem megkérdőjelezhető.

Konzervatív kezelés a fenti kritériumok alapján műtetre nem kerülő betegeknél választható, elsődlegesen a követés mellett kortikoszteroid alkalmazása jön szóba, hatékonyságát azonban egyértelmű vizsgálatok nem igazolták.

A krónikus subduralis vérzések esetében a választandó megoldás az egy fúrt lyukon keresztüli evakuáció, öblítés és tunelizált, e célra dedikált zárt drénrendszer (tunelizált gravitációs drén + palack) alkalmazása (Iib).

A gyakori kiújulás esetén is célszerű az egy (eredeti fúrt lyukon keresztüli ismételt) megoldás keresése, szükség esetén második fúrt lyuk felhelyezése. Craniotomia csak a fenti módon nem kezelhető többszöri kiújulás vagy akut rávérzés esetén ajánlható.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján valószínűsíthető, hogy a helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozások, különösen idős betegeken kevesebb

szövődménnyel járnak és rövidebb ápolási idővel jellemezhetőek (III)<sup>17, 100, 103–110</sup>.

A traumás állományi vérzéssel összefüggésbe hozható progresszív neurológiai tünet esetén, vagy ha az intracranialis nyomás növekedése a lege artis nyomáscsökkentő kezeléssel nem kontrollálható, nem állítható meg, vagy a CT-felvételeken a vérzés térfoglaló hatása észlelhető, a vérömleny sebészi eltávolítása szükséges.

Hús cm<sup>3</sup>-nél nagyobb térfogatú frontális, vagy temporalis contusiók vérzett betegeknél, ha a GCS-érték 6 és 8 közötti, és a középvonal-átnyomás 5 mm vagy afölötti, és/vagy a CT-felvételeken cisternalis kompresszió észlelhető, és bármely lokalizációban, ha a vérzés 50 cm<sup>3</sup>-nél nagyobb térfogatú, a sebészi kezelés szükséges.

Ahol az állományi vérzés neurológiai tüneteket nem okoz, az intracranialis nyomás 20 Hgmm alatt tartható, és a CT-felvételeken a vérzésnek érdemi térfoglaló hatása nem látszik, intenzív osztályon történő monitorozás és ismételt kontroll-CT-felvételek mellett a nem sebészi kezelés alkalmazása javasolt<sup>17, 53, 101, 103</sup>.

A traumás intracerebrális vérzések eltávolításánál általánosan megállapítható nemzetközi jelenség, hogy a szoros követés végén gyakran csökkent eséllyel végezhető a műtéti kezelés. Sajnálatos módon nincs olyan eszköz, mellyel a műtéti indikáció pontosítható, a sebészi kezelés előnyei individuális esetekben idejekorán megállapíthatók lennének.

A közelmúltban zárult traumás STICH tanulmány eredményei ugyanakkor arra utalnak, hogy a sebészi kezelés javíthatja a kimenetelt, nemcsak a túlélés, de valószínűleg az életminőség vonatkozásában is, ezért patofiziológiai érvelés alapján célszerű a műtéti kezelést az első 24–48 órában elvégezni. Ennek a kérdéskörnek a tisztázása a neurotraumatológiai klinikai kutatások egyik legégetőbb feladata.

A felsorolt műtéti indikációk alapján végzett beavatkozások során craniotomia vagy preemptív/preventív craniectomia javasolt a térfoglaló állományi vérzés eltávolításával.

A sérülést követő 48 órán belül választható bifrontális (vagy frontotemporoparietalis, egy- vagy kétoldali) dekompresszív craniectomia – vascularis alagútképzéssel vagy a nélkül – azon sérültekben, ahol diffúz, a szakma szabályai szerinti – az ICP kezelésére vonatkozó, mellékelt terápiai algoritmus gondos betartásával végzett – kezelésre nem reagáló posztraumás agyoedema és következményes intracranialis hipertenzió alakul ki.

Dekompresszív sebészi megoldások, beleértve subtemporalis dekompressziót, temporalis lobectomiát és hemisphaerialis dekompresszív craniecto-

miát, választhatók azokban a sérültekben, ahol kezelhetetlen intracranialis hipertenzió alakul ki, illetve diffúz parenchymalaesio látható a befolyásolhatatlan transtentorialis herniatio klinikai és radiológiai jeleivel.

A dekompesszív craniectomia kontraindikációját képezi az idős életkor (65 év felett), az agytőzsi sérülés fennállása, a túlélési esélyek minimális volta (társuló alvadási zavar, súlyos pulmonalis, cardialis társsérülés/komorbiditás, kétoldali tág, nem reagáló pupilla)<sup>17, 53, 101, 103</sup>.

A hátsó skalai traumás elváltozások közül mindazok sebészi kezelése indokolt, ahol a CT térfoglaló elváltozást igazol, vagy az elváltozásra visszavezethető neurológiai állapotromlást, avagy az elváltozás okozta neurológiai tüneteket észlelünk. A CT-n látható laesiók térfoglaló jellege az alábbiakban nyilvánulhat meg: a negyedik kamra disztortiója, diszlokációja, vagy elzáródása, a basalis cisternák részleges, vagy teljes kompressziója, obstruktív hydrocephalus kialakulása.

Azok a betegek, akikben a hátsó skalai vérömleny térfoglaló hatással a CT-felvételek alapján nem bír (10 cm<sup>3</sup> alatti térfogat, 1 cm alatti vastagság), és a vérzés tüneteket nem okoz, szoros követéssel, rendszeres ellenőrző CT-vizsgálatok mellett *nem sebészi úton is kezelhetők*<sup>17, 103, 111–115</sup>.

A fent részletezett indikációk alapján a hátsó skalai vérzések eltávolítása haladéktalanul indokolt, hiszen ezeknek a betegeknek az állapota rendkívül gyorsan romolhat, és az állapotromlás a jó kimenetel esélyeit jelentős rontja<sup>17, 103, 111–115</sup>.

A suboccipitalis craniectomia a leggyakrabban alkalmazott és ajánlott műtétechnikai eljárás<sup>17, 103, 111–115</sup>.

*Impressziós koponyatörések sebészi kezelése* a koponyacsont szélességét meghaladó mértékű, nyílt sérülések esetén indokolt a fertőzés megelőzésére.

A nyílt impressziós koponyacsonttörések kizárólag akkor kezelhetők nem sebészi úton, ha a durasérülés klinikai és radiológiai bizonyítékai hiányoznak, nincs szignifikáns méretű társsuló intracranialis vérzés, a benyomódás mértéke 1 cm alatt van, a frontális sinus nem sérült, nincs durva kozmetikai deformitás, nincs nyilvánvaló sebfertőződési jel, nem áll fenn pneumocephalus, és nincs jel durva szennyeződésre. A zárt impressziós koponyatörések sebészi kezelése, amennyiben semmiféle társsuló sérülés, a törés kiváltotta neurológiai tünet, epilepszia és olyan kozmetikai deformitás, mely műtéti kezelést egyébként indokolna, nem áll fenn, egy választási lehetőség, akár csak a konzervatív kezelés lehetősége.

A csontszélességet meghaladó mértékű zárt impressziós törések műtéti kezelése tünetek hiányában is választható megoldás<sup>17, 103, 116–118</sup>.

Az infekció megelőzése érdekében javasolt a nyílt sérülések mielőbbi, nyolc órán belüli sebészi kezelése<sup>17, 103, 116–118</sup>.

A műtét során javasolt megoldás a csontfragmentum kiemelése és debridement.

A csontfragmentumok elsődleges sebészi visszahelyezése választható megoldás, ha a sebfertőzésnek, jelentős kontaminációnak jele nincs.

Bármilyen sebészi eljárást is választunk, a nyitott koponyasérülések esetében az antibiotikumok, gondos hidrogén-peroxid és Betadine alkalmazása mindenképpen kötelező.

Gyermekkori impressziók fűrt lyukból történő kiemelése (pingponglabdatorés) javasolt<sup>17, 103, 116–118</sup>.

## Posztoperatív teendők, követés

A posztoperatív teendők elsősorban intenzív terápia beavatkozásokat foglalnak magukban, melyekben döntő a megfelelő ICP, MABP, azaz a CPP biztosítására ezen ajánlás korábbi szakaszaiban összefoglalt sebészi és nem sebészi eljárások alkalmazása.

Ugyancsak a korábbi bekezdések foglalkoznak az epilepszia prevenciójának és kezelésének kérdésével, a további fejezetekben pedig a maradványkárosodások rehabilitációjának kérdéskörét is érinti az ajánlás.

A koponyasérültek antikoaguláció szempontjából sérülésük jellege, inaktivitásuk miatt fokozott kockázatú csoportot képeznek, ugyanakkor a kontúziós és burki vérzések kiújulása és progressziójának veszélye miatt az akut szakban alacsony molekulásúlyú heparinszármazékok nem alkalmazhatók.

Az akut szakaszban (0–7. nap) intermittáló pneumatikus kompresszió, kompressziós harisnya alkalmazása javasolt, ugyanakkor CT-követés mellett növekedést bizonyosan nem mutató vérzések (stabilizációs CT) esetén az LMWH-terápia preventív adagokkal már a 72. óra után elkezdendő (III)<sup>1, 92, 93</sup>.

A koponyasérültek fizikai aktivitásának megőrzésére a mielőbbi passzív tornáztatás, megőrzött funkciók további fejlesztése, lehetőség szerinti mielőbbi mobilizálás szükséges (IIb)<sup>17, 43, 87, 102, 119</sup>.

A koponyasérülteket és hozzátartozóikat a sérülés fokától függetlenül, részletes tájékoztatásban kell részesíteni.

Ismertetni kell a sérülés jellegét, fokát, a potenciális kimenetelt (maradványtünetek, javulásuk foka-lehetősége), a rehabilitáció és a gondozás fontosságát és menetét.

A korai/késői poszttraumás szövödmények morbiditása/mortalitásának csökkentése tekintetében különös jelentőséggel bír az enyhe koponyasérültek

## Figyelmeztetőlap koponyasérültek számára

Ön, illetve hozzátartozója olyan koponyasérülést szenvedett, mely szakrendelésen történt vizsgálatok alapján könnyű vagy alacsony kockázatú sérülésnek tekinthető, ezért klinikára történő felvétele nem szükséges.

Tekintettel arra, hogy – igen ritkán – a látszólag enyhe, kezdetben teljesen tünetmentes sérülések is járhatnak késői komplikációkkal – elsősorban lassan növekvő vérömleny kialakulásával –, kérjük, hogy szíveskedjen figyelmesen elolvasni és betartani az alábbi tanácsokat!

Az alábbi tünetek jelentkezése esetén **azonnal** orvosi segítséget kell kérni, az ambulanciát (ismét) **haladéktalanul** fel kell keresni:

- **aluszékonyosság fellépése** (nem, vagy nehezen ébreszthető fel, magára hagyva könnyen elalszik);
- **megváltozott viselkedés;**
- **fokozódó fejfájás;**
- **beszédzavar;**
- **karban vagy lábban észlelt gyengeség, érzészavar kialakulása;**
- **ismétlődő hányás jelentkezésekor;**
- **pupillák (szembogár) tágulása;**
- **pupillák (szembogár) fényre nem szűkül;**
- **epilepsziás vagy más görcsös rángások fellépésekor;**
- **a sérülés helyén gyorsan növvő, egyre nagyobbodó dudor alakul ki;**
- **fülből, orrból, vízszerű, véres vagy szalmasárga váladékcsorgást észlel.**

Javasoljuk, hogy 24 órán keresztül ne vegyen be a fájdalmak csillapítására Panadolnál/Rubophennél (hatóanyaga: paracetamol) erősebb fájdalomcsillapítót. (Nem ajánlott például acetilszalicilsav-, diclofenac-, ibuprofentartalmú vagy csak vényre kapható fájdalomcsillapító.)

számára távozáskor biztosított felvilágosító-tájékoztató (III)<sup>1, 35, 120</sup> (5. ábra).

A koponyasérültek fizikális és kognitív sérülésének csökkentése interdiszciplináris kezelésük egyik célja, melyhez fizioterápiás eszközöket, szakszemélyzetet szükséges igénybe venni.

A kognitív károsodás mértékét csökkentheti az úgynevezett „enriched environment” alkalmazása, hang- és képingerek, szín-, tárgygazdag környezet biztosítása.

A koponyasérültek rehabilitációja az intenzív ápolási szakaszban megkezdődik, fizikai és kognitív károsodásuk csökkentését, képességeik helyreállítását, elvesztett képességeik pótlására szolgáló funkciók megtanítását célozza, a képességek fejlesztése reális a poszttraumás második év végéig várható, kialakított képességek megőrzése további kezelést igényel. A rehabilitáció mind a koponyasérültek morbiditásának, mind késői mortalitásának csökkentése szempontjából jelentős, ráadásul gazdasági szerep/költséghatékonysága is kiemelendő (III)<sup>1</sup>.

A súlyos koponyasérültek rendszeres kontrollja, gondozása szükséges, megfelelően felállított kimeneteli kritériumok alkalmazása, például kibővített Glasgow Outcome Scale (GOS-E érték), QUOLIBRI, más kimenetelt mérő módszerek szisztematikusan alkalmazása javallt.

Minden elátó régió számára javasolt a gondozási rendszer és hálózat kidolgozása, képző, neuropszichológiai, neurológiai és endokrin kontrollvizsgálat megszervezése (III)<sup>1, 101</sup>.

Mivel a koponya-/agysérültek közül meggyőzően hatatlan, hogy ki számíthat az összesen 25–40% valószínűséggel jelentkező endokrin deficit kialakulására, ezért minden súlyos, illetve minden panaszos közepesúlyos és enyhe sérült endokrin követése javasolt, legalább évenként egy alkalommal, legalább három éven át<sup>121, 122</sup>.

A poszttraumás – malreszorptív – hydrocephalus a korai, illetve késői gondozási szakaszban létrejöhethet, kizárására rendszeres képző kontrollvizsgálatok szolgálnak.

*Az irányelv kidolgozása az ESZI és az EMMI (Emberi Erőforrások Minisztériuma) Egészségügyi Ellátási és Közegészségügyi Főosztály Minőségügyi Osztályának módszertani támogatásával készült. A hivatalos ajánlás, teljes terjedelemben előreláthatólag 2017 második felében fog megjelenni az Egészségügyi Közlönyben.*

## IRODALOM

1. Carney N, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery, 2016.
2. Brain Trauma. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. J Neurotrauma 2007;24(Suppl 1):S21-25.
3. Trauma, A.C.o.S.C.o. Best practices in the management of traumatic brain injury. 2015).
4. Lee JC, et al. An analysis of Brain Trauma Foundation traumatic brain injury guideline compliance and patient outcome. Injury 2015;46:854-8. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.12.023>
5. Pitts LH, Ojemann RG, Quest DO. Neurotrauma Care and the Neurosurgeon: A Statement from the Joint Section on Trauma of the AANS and CNS. Journal of Neurosurgery 1987;67:783-5.

A felépülést követő alvászavarok, lelki problémák (beilleszkedés, magatartászavar), „syndrome of the trephined”, krónikus traumatikus encephalopathia (CTE) kialakulásának lehetősége miatt neuropszichológiai követés szükséges.

A poszttraumás epilepszia kialakulására, kezelésére vonatkozóan a fenti szakaszokra utalunk.

A definíció szerint enyhének minősített koponyasérülteknél is javasolt néhány napos (1–3 hét) pihenés alkalmazása, és ügyelni kell a koponyasérülés ismétlődésének elkerülésére, legalább három hétig aktív sportolás kerülendő, különösen kontakt sportok esetén.

Ismételt enyhe sérülés három hónapos szigorú kíméletet (sportolás, sérülésismétlődési veszélyhelyzetek kerülése) kíván.

Panaszos enyhe sérültek esetében is ajánlott az endokrinológiai vizsgálat elvégzése (elsősorban GH deficit valószínű), illetve szóba jöhet MR-vizsgálat elvégzése hemoszenzitív modalitásokkal (III)<sup>102, 103</sup>.

A fentiekkel összhangban a különböző súlyosságú koponyasérülések gyógyhajlama és tartama eltér. Enyhe sérülés esetén postconcussiv szindróma kialakulása, poszttraumás distressz szindróma létrejötte (fizikai és lelki trauma, „hendikepp-megélés” okán) elhúzódó gyógyulást eredményez. Ilyen esetben a nyolc napon túli gyógyulás jogi határának objektív megállapítása különösen nehéz, ajánlható azonban e célra objektív, komplex neuropszichológiai tesztek, koponya-MRI, valamint endokrin szakvizsgálat elvégzése, melyek bármelyikének pozitivitása alátámasztja a nyolc napon túl gyógyuló minősítést (a neuropszichológiai tesztek esetében a premorbid személyiség struktúrabefolyásoló szerepét szem előtt szükséges tartani!).

A sérülés/kezelés várható kimenetelének megítélése az akut szakaszban nem tekinthető kellően megalapozottnak, ezért arról közelítően pontos képet csak a fent részletezett gondozási szakaszokban kaphatunk (III)<sup>1, 17, 103</sup>.

6. *Shackford SR*. Impact of a Trauma System on Outcome of Severely Injured Patients. *Archives of Surgery* 1987;122:523.  
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1987.01400170029003>
7. *Hoyt DB*. The Impact of In-House Surgeons and Operating Room Resuscitation on Outcome of Traumatic Injuries. *Archives of Surgery* 1989;124:906.  
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1989.01410080036005>
8. *Campbell S, Watkins G, Kreis D*. Preventable deaths in a self-designated trauma system. *The American surgeon* 1989;55:478-480.
9. *Fakhry SM, Trask AL, Waller MA, Watts DD, Force INT*. Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. *The Journal of trauma* 2004;56:492-9; discussion 499-500.  
<https://doi.org/10.1097/01.TA.0000115650.07193.66>
10. *Sultan HY, Boyle A, Pereira M, Antoun N, Maimaris C*. Application of the Canadian CT head rules in managing minor head injuries in a UK emergency department: implications for the implementation of the NICE guidelines. *Emergency medicine journal EMJ* 2004;21:420-5.  
<https://doi.org/10.1136/emj.2003.011353>
11. *Hodgkinson S, et al*. Early management of head injury: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;348, g104.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.g104>
12. *Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW*. Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added Dextran: A controlled trial. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1993;34:622-33.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-199305000-00003>
13. PHTLS Basic and Advanced Pre-Hospital Trauma Life Support Third Edition PHTLS Committee of the NAEMT in Cooperation with The Committee on Trauma of The American College of Surgeons Mosby Lifeline PHTLS Basic and Advanced Pre-Hospital Trauma Life Support Third Edition 396pp £25.500-8151-6333-90815163339. *Emergency Nurse* 1995;3:26-26.
14. *Surgeons A.C.o.* Advanced Trauma Life Support Instructor's Manual. 1996.
15. *Davis T, Ings A*. National Institute of, H, Care, E. Head injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults. NICE guideline CG 176). *Archives of disease in childhood. Education and practice edition* 2015;100:97-100.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306797>
16. *Greenberg MS*. Handbook of Neurosurgery, 1996.
17. *Buki A, Barzo P*. A központi idegrendszer sebészete. In: *Sebészet 7. átdolg. kiad. Szerk.: Gaál Cs. Medicina*, 2009.
18. *Mendelow AD, et al*. Risks of intracranial haematoma in head injured adults. *British medical journal* 1983;287:1173-6.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.287.6400.1173>
19. *Masters SJ, et al*. Skull x-ray examinations after head trauma. Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. *The New England Journal of Medicine* 1987;316:84-91.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198701083160205>
20. *Teasdale GM, et al*. Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: implications for managing head injuries. *BMJ* 1990;300:363-7.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.300.6721.363>
21. *Borcuzuk P*. Predictors of intracranial injury in patients with mild head trauma. *Ann Emerg Med* 1995;25:731-6.  
[https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(95\)70199-0](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(95)70199-0)
22. *Hofman PA, Nelemans P, Kemerink GJ, Wilmink JT*. Value of radiological diagnosis of skull fracture in the management of mild head injury: meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000;68:416-22.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.68.4.416>
23. *Nee PA, Hadfield JM, Yates DW, Faragher EB*. Significance of vomiting after head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1999;66:470-3.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.66.4.470>
24. *Hackbarth RM, et al*. Survival and functional outcome in pediatric traumatic brain injury: a retrospective review and analysis of predictive factors. *Crit Care Med* 2002;30:1630-5.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-200207000-00038>
25. *Marion DW, Carlier PM*. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1994;36:89-95.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-199401000-00014>
26. *Servadei F, et al*. Importance of a reliable admission Glasgow Coma Scale score for determining the need for evacuation of posttraumatic subdural hematomas: a prospective study of 65 patients. *The Journal of trauma* 1998;44:868-73.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-199805000-00021>
27. *Compagnone C, et al*. Patients with moderate head injury: a prospective multicenter study of 315 patients. *Neurosurgery* 2009;64:690-6.  
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000340796.18738.F7>
28. *Saatman KE, et al*. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma* 2008;25:719-38.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2008.0586>
29. *Murray GD, et al*. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:329-37.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2006.0035>
30. *Bullock R, Teasdale G*. ABC of major trauma. Head injuries-I. *BMJ* 1990;300:1515-8.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.300.6738.1515>
31. *Bullock R, Teasdale G*. ABC of major trauma. Head injuries-II. *BMJ* 1990;300:1576-9.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.300.6739.1576>
32. *Foundation BT, Surgeons, A.A.o.N, Surgeons, C.o.N*. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl):1-106.
33. *Le TH, Gean AD*. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Mt. Sinai J Med* 2009;76:145-62.  
<https://doi.org/10.1002/msj.20102>
34. *Jagoda AS, et al*. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *J Emerg Nurs* 2009;35:e5-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.jen.2008.12.010>
35. *Steyerberg EW, et al*. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008;5:e165.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050165>
36. *Lee H, et al*. Focal lesions in acute mild traumatic brain injury and neurocognitive outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotrauma* 2008;25:1049-56.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2008.0566>
37. *Muller K, et al*. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 2007;62:1452-6.  
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318047bfaa>
38. *Johnson DL, Krishnamurthy S*. Send Severely Head-Injured Children to a Pediatric Trauma Center. *Pediatric Neurosurgery* 2008;25:309-14.  
<https://doi.org/10.1159/000121145>
39. *Bejjani GK, Donahue DJ, Rusin J, Broemeling LD*. Ra-



- diological and Clinical Criteria for the Management of Epidural Hematomas in Children. *Pediatric Neurosurgery* 2008;25:302-8.  
<https://doi.org/10.1159/000121144>
40. *Singounas EG, Volikas ZG*. Epidural Haematoma in a Paediatric Population. *Pediatric Neurosurgery* 2008;11:250-4.  
<https://doi.org/10.1159/000120184>
  41. *Berger RP, et al*. Identification of inflicted traumatic brain injury in well-appearing infants using serum and cerebrospinal markers: a possible screening tool. *Pediatrics* 2006;117:325-32.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2005-0711>
  42. *Besenski N*. Traumatic injuries: imaging of head injuries. *Eur Radiol* 2002;12:1237-52.  
<https://doi.org/10.1007/s00330-002-1355-9>
  43. Management of Concussion/m, T.B.I.W.G. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of rehabilitation research and development* 2009;46:CP1-68.  
<https://doi.org/10.1682/JRRD.2008.03.0038>
  44. *Matsuda W, Matsumura A, Komatsu Y, Yanaka K, Nose T*. Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1571-3.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1571>
  45. *Claassen J, Hansen HC*. Early recovery after closed traumatic head injury: somatosensory evoked potentials and clinical findings. *Crit Care Med* 2001;29:494-502.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00005>
  46. *Jennett B, Adams JH, Murray LS, Graham DI*. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology* 2001;56:486-90.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.486>
  47. *Adams JH, Graham DI, Jennett B*. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain: a journal of neurology* 2000;123:1327-38.  
<https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1327>
  48. *Hattori N, et al*. Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med* 2003;44:1709-16.
  49. *Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, Gonzalez RG, Schaefer PW*. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:5-11.  
<https://doi.org/10.1097/00004728-200301000-00002>
  50. *Firsching R, Woischneck D, Klein S, Ludwig K, Dohring W*. Brain stem lesions after head injury. *Neurol Res* 2002;24:145-6.  
<https://doi.org/10.1179/016164102101199684>
  51. *Austarheim K*. Delayed Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 2009;38:177-85.  
<https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1956.tb03165.x>
  52. *Hutchinson PJ, et al*. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2016;375:1119-30.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605215>
  53. *Paci GM, et al*. Preemptive craniectomy with craniotomy: what role in the management of severe traumatic brain injury? *J Trauma* 2009;67:531-6.  
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181b840e8>
  54. *Maas AI, Schouten JW, Stocchetti N, Bullock R, Ghajar J*. Questioning the value of intracranial pressure (ICP) monitoring in patients with brain injuries. *J Trauma* 2008;65:966-7.  
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318184ee7b>
  55. *McHugh GS, et al*. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:287-93.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2006.0031>
  56. *Holloway KL, et al*. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *Journal of Neurosurgery* 1996;85:419-24.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.3.0419>
  57. *Ghajar J, et al*. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Critical Care Medicine* 1995;23:560-7.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-199503000-00023>
  58. *Paramore CG, Turner DA*. Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochirurgica* 1994;127:79-84.  
<https://doi.org/10.1007/BF01808552>
  59. *Bader MK, Littlejohns L, Palmer S*. Ventriculostomy and intracranial pressure monitoring: In search of a 0% infection rate. *Heart & Lung: The Journal of Akute and Critical Care* 1995;24:166-72.  
[https://doi.org/10.1016/S0147-9563\(05\)80012-3](https://doi.org/10.1016/S0147-9563(05)80012-3)
  60. *Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH*. Effect of Hyperventilation, Mannitol, and Ventriculostomy Drainage on Cerebral Blood Flow after Head Injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1995;39:1091-9.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-199512000-00014>
  61. *Friedman WA, Vries JK*. Percutaneous tunnel ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery* 1980;53:662-5.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1980.53.5.0662>
  62. *Smith RW, Alksne JF*. Infections complicating the use of external ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery* 1976;44:567-70.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1976.44.5.0567>
  63. *Timofeev I, et al*. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain: a journal of neurology* 2011;134:484-94.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awq353>
  64. *Bratton SL, et al*. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):S7-13.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2007.9995>
  65. *Butcher I, et al*. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:294-302.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2006.0032>
  66. *Daley ML, Piper I*. Monitoring, Intracranial Pressure. in *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. Wiley-Blackwell, 2006.  
<https://doi.org/10.1002/0471732877.emd175>
  67. *Della Corte, F, et al*. Quantitative cerebral blood flow and metabolism determination in the first 48 hours after severe head injury with a new dynamic SPECT device. *Acta Neurochir Wien* 1997;139:636-41; discussion 641-32.
  68. *Schneider GH, von Helden A, Lanksch WR, Unterberg A*. Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation in comatose patients – therapeutic implications. *Acta Neurochir Wien* 1995;134:71-5.  
<https://doi.org/10.1007/BF01428507>
  69. *Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK*. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature reviews. Neurology* 2013;9:231-6.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.22>
  70. *Taylor, A, et al*. A randomized trial of very early Decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Child's Nervous System* 2001;17:154-62.  
<https://doi.org/10.1007/s003810000410>
  71. *Csókay A, Nagy L, Pentelényi T*. “Vascular Tunnel” For-

- mation to Improve the Effect of Decompressive Craniectomy in the Treatment of Brain Swelling caused by Trauma and Hypoxia. *Acta Neurochirurgica* 2001;143:173-5.  
<https://doi.org/10.1007/s007010170125>
72. *Horn P, Münch E.* Management of Severe Traumatic Brain Injury by Decompressive Craniectomy. *Neurosurgery* 2001;49:226.  
<https://doi.org/10.1227/00006123-200107000-00043>
  73. *Povlishock JT, Wei EP.* Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009;26:333-40.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2008.0604>
  74. *Maxwell WL, et al.* Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J Neurotrauma* 2005;22:873-84.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.873>
  75. *Ueda Y, Suehiro E, Wei EP, Kontos HA, Povlishock JT.* Uncomplicated rapid posthypothermic rewarming alters cerebrovascular responsiveness. *Stroke* 2004;35:601-6.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000113693.56783.73>
  76. *Clifton GL.* Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:116-9.  
<https://doi.org/10.1097/00075198-200404000-00007>
  77. *Feldman Z, Reichenath E, Zachari Z, Shapira Y, Artru AA.* Mannitol, Intracranial Pressure and Vasogenic Edema. *Neurosurgery* 1995;36:1236-7.
  78. *Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisner DH.* Hypertonic saline. (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *The Journal of trauma* 1993;35:344-8.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-199309000-00003>
  79. *Jordan KG.* Neurophysiologic monitoring in the neuroscience intensive care unit. *Neurol Clin* 1995;13:579-626.
  80. *Maas AI, Stocchetti N, Bullock R.* Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008;7:728-41.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
  81. *Hsiang JK, et al.* Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med* 1994;22:1471-6.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-199409000-00019>
  82. *Bullock R.* Opportunities for neuroprotective drugs in clinical management of head injury. *J Emerg Med* 1993;11 (Suppl 1):23-30.
  83. *Hesdorffer DC, Ghajar J.* Marked improvement in adherence to traumatic brain injury guidelines in United States trauma centers. *J Trauma* 2007;63:841-7.  
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318123fc21>
  84. *Alderson P, Roberts I.* Corticosteroids for acute traumatic brain injury. in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Wiley-Blackwell, 2005.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000196.pub2>
  85. *Alderson P, Roberts I.* Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1997;314:1855.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.314.7098.1855>
  86. *Loughhead MG.* Brain resuscitation and protection. *The Medical journal of Australia* 1988;148:458-66.
  87. *Formisano R, et al.* Clinical predictors and neuropsychological outcome in severe traumatic brain injury patients. *Acta Neurochir Wien* 2004;146:457-62.  
<https://doi.org/10.1007/s00701-004-0225-4>
  88. *Ott L, Annis KIM, Hatton J, McClain M, Young B.* Postpyloric Enteral Feeding Costs for Patients With Severe Head Injury: Blind Placement, Endoscopy, and PEG/J versus TPN. *Journal of Neurotrauma* 1999;16:233-242.  
<https://doi.org/10.1089/neu.1999.16.233>
  89. *Borzotta AP, et al.* Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *The Journal of trauma* 1994;37:459-68.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-199409000-00022>
  90. *Saxe JM, Ledgerwood AM, Lucas CE, Lucas WF.* Lower esophageal sphincter dysfunction precludes safe gastric feeding after head injury. *The Journal of trauma* 1994;37:581-4; discussion 584-6.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-199410000-00010>
  91. *Patel NY, et al.* Traumatic Brain Injury: Patterns of Failure of Nonoperative Management. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2000;48:367-75.  
<https://doi.org/10.1097/00005373-200003000-00001>
  92. *Kleindienst A, et al.* Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir Wien* 145: 2003;1085-91.  
<https://doi.org/10.1007/s00701-003-0142-y>
  93. *Cupitt JM.* Prophylaxis against thromboembolism in patients with traumatic brain injury: a survey of UK practice. *Anaesthesia* 2001;56:780-5.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02058-2.x>
  94. *Bruns J Jr, Hauser WA.* The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 10):2-10.  
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.3.x>
  95. *Hartings J, et al.* Spreading Depolarizations and Late Secondary Insults after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2009. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0961>
  96. *Umegaki M, et al.* Peri-infarct depolarizations reveal penumbra-like conditions in striatum. *J Neurosci* 2005;25:1387-94.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4182-04.2005>
  97. *Williams AJ, Tortella FC, Lu XM, Moreton JE, Hartings JA.* Antiepileptic drug treatment of nonconvulsive seizures induced by experimental focal brain ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:220-7.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.104.069146>
  98. *Maas AI, et al.* Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:303-14.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2006.0033>
  99. *Van Roost D, et al.* Pseudohypoxic brain swelling: a newly defined complication after uneventful brain surgery, probably related to suction drainage. *Neurosurgery* 53:1315-1326; discussion 2003;1326-17.
  100. *Bakheet MF, Pearce LA, Hart RG.* Effect of addition of clopidogrel to aspirin on subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 2015;10:501-5. <https://doi.org/10.1111/ijs.12419>
  101. *Gregson BA, et al.* Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage. STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment. *Health technology assessment* 2015;19:1-138. <https://doi.org/10.3310/hta19700>
  102. *Csepregi G, et al.* Management of patients with severe head injury in Hungary, in 2002. *Orv Hetil* 2007;148:771-7.  
<https://doi.org/10.1556/OH.2007.27879>
  103. *Csepregi Gy, Futó J, Sándor J, Göbl G, Dóczy T.* Súlyos koponya-agysérültek ellátása Magyarországon, 2002-ben.
  104. *Brennan PM, et al.* The management and outcome for patients with chronic subdural hematoma: a prospective, multicenter, observational cohort study in the United Kingdom. *J Neurosurg* 2016;1-8.  
<https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS16134>
  105. *Wada M, et al.* Influence of antiplatelet therapy on postoperative recurrence of chronic subdural hematoma: a multicenter retrospective study in 719 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;120:49-54.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.02.007>

106. *Emich S, et al.* The efficacy of dexamethasone on reduction in the reoperation rate of chronic subdural hematoma – the DRESH study: straightforward study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:6. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-6>
107. *Almenawer SA, et al.* Chronic subdural hematoma management: a systematic review and meta-analysis of 34,829 patients. *Ann Surg* 2014;259:449-57. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000255>
108. *Belkhair S, Pickett G.* One versus double burr holes for treating chronic subdural hematoma meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 2013;40:56-60.
109. *Kim SO, Jung SI, Won YS, Choi CS, Yang JY.* A Comparative study of local versus general anesthesia for chronic subdural hematoma in elderly patients over 60 years. *Korean journal of neurotrauma* 2013;9:47-51. <https://doi.org/10.13004/kjnt.2013.9.2.47>
110. *Fabbri A, et al.* Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury: the Italian SIMEU study. *Critical care* 2013;17:R53. <https://doi.org/10.1186/cc12575>
111. Posterior cranial fossa extradural haematoma managed conservatively. *The Internet Journal of Neurosurgery* 2009;6.
112. *D'Avella D, et al.* Traumatic acute subdural haematomas of the posterior fossa: clinicoradiological analysis of 24 patients. *Acta Neurochir Wien* 2003;145:1037-44. <https://doi.org/10.1007/s00701-003-0150-y>
113. *Bozbuğa M, İzgi N, Polat G, Gürel I.* Posterior fossa epidural hematomas: observations on a series of 73 cases. *Neurosurgical Review* 1999;22:34-40. <https://doi.org/10.1007/s101430050006>
114. *Koç RK, Paşaoğlu A, Menkü A, Öktem IS, Meral M.* Extradural hematoma of the posterior cranial fossa. *Neurosurgical Review* 1998;21:52-7. <https://doi.org/10.1007/BF01111486>
115. *Sripairojkul B, Saeheng S, Ratanalert S, Pheunpathom N, Sriplung H.* Traumatic hematomas of the posterior cranial fossa. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 1998;81:153-9.
116. *Wylen EL, Willis BK, Nanda A.* Infection rate with replacement of bone fragment in compound depressed skull fractures. *Surgical Neurology* 1999;51:452-7. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(98\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(98)00040-8)
117. *Heary RF, Hunt CD, Krieger AJ, Schulder M, Vaid C.* Nonsurgical treatment of compound depressed skull fractures. *The Journal of trauma* 1993;35:441-7. <https://doi.org/10.1097/00005373-199309000-00018>
118. *Adeloye A, Shokunbi MT.* Immediate bone replacement in compound depressed skull fractures. *The Central African journal of medicine* 1993;39:70-3.
119. *Zitnay GA, et al.* Traumatic brain injury research priorities: the Conemaugh International Brain Injury Symposium. *J Neurotrauma* 2008;25:1135-52. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0599>
120. *Maas AI, Lingsma HF.* New approaches to increase statistical power in TBI trials: insights from the IMPACT study. *Acta Neurochir* 2008;(Suppl 101):119-24. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-78205-7\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-211-78205-7_20)
121. *Nemes O, et al.* Predictors of post-traumatic pituitary failure during long-term follow-up. *Hormones. Athens, Greece* 2015;14:383-91.
122. *Nemes O, et al.* Can early clinical parameters predict post-traumatic pituitary dysfunction in severe traumatic brain injury? *Acta Neurochir Wien* 2016;158:2347-53. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2995-x>

# AZ AMYOTROPHIÁS LATERALSCLEROSIS PATOFIZIOLÓGIAI TÉNYEZŐINEK KÖZPONTI KAPCSOLÓELEME, A KALCIUM

PATAI Roland<sup>1</sup>, NÓGRÁDI Bernát<sup>2</sup>, MESZLÉNYI Valéria<sup>2</sup>, OBÁL Izabella<sup>3</sup>, ENGELHARDT József István<sup>3</sup>,  
SIKLÓS László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biofizikai Intézet, Szeged

<sup>2</sup>A Szegedi Orvosbiológiai Kutatások Jövőjéért Alapítvány, Szeged

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0247>

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

## CALCIUM ION IS A COMMON DENOMINATOR IN THE PATHOPHYSIOLOGICAL PROCESSES OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Patai R; Nógrádi B; Meszlényi V; Obál I, MD, PhD;  
Engelhardt JI, MD, PhD, DSc; Siklós L, PhD, DSc  
**Ideggogy Sz 2017;70(7–8):247–257.**

Az amyotrophiás lateralsclerosist (ALS), a leggyakoribb motoneuron-betegséget a harántcsíkolt izmok fokozatos gyengülése, sorvadása, majd teljes bénulása jellemzi, melyek oka az agyban és a gerincvelőben található motoneuronok progresszív pusztulása. Mai ismereteink szerint azonban az ALS összetett klinikai tünetegyüttes, ami átfedést mutathat kognitív deficittel járó kórképekkel is. Ennek megfelelően egy-egy eset olyan klinikopatológiai spektrumon értelmezhető, amelynek két végpontja a klasszikus, kizárólag a mozgatóneuronokat érintő ALS, illetve a frontotemporalis demencia. A betegség lefolyása azonban ugyanazon a komplex mechanizmusokon alapul, amelyek a felső és alsó mozgatóidegsejtek degenerációját okozzák. Az ALS-ben a mozgatóidegsejtek pusztulásának számos részfolyamata ismert. Ezek közül is kiemelhető az oxidatív stressz, az excitotoxicitás, az immun-/gyulladásos folyamatok szerepe és a mitochondriumok károsodása. Ezek a mechanizmusok a betegség progressziója alatt szimultán figyelhetők meg, sőt, képesek egymás hatását felerősíteni. Feltételezhető, hogy a kalciumionoknak jelentős katalizátor szerepük van, mivel e folyamatok mindegyike erős, pozitív előjelű és reciprok kalciumfüggést mutat. Vagyis közöttük olyan kalciumfüggő kapcsolat alakulhat ki, ami időben és térben egységesítheti és felerősítheti az egyedi folyamatok degeneratív hatását. Ezen összefoglaló közlemény fő célja az ALS-ben megfigyelhető diszkrét neurodegeneratív folyamatok közötti kalciummediált reciprok kapcsolatok áttekintése.

**Kulcsszavak:** ALS, motoneuron, kalcium, excitotoxicitás, oxidatív stressz, immun-/gyulladásos folyamatok

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the most frequent motor neuron disease is characterized by progressive muscle weakness caused by the degeneration of the motor neurons in the spinal cord and motor cortex. However, according to the recent observations, ALS is a rather complex syndrome which frequently involves symptoms of cognitive impairment. Therefore, ALS cases can be interpreted in a clinico-pathological spectrum spanning from the classical ALS involving only the motor system to the fronto-temporal dementia. The progression of the disease, however, manifested in the degeneration of the upper and lower motor neurons, is based on the same complex pathobiology. The main elements of the pathomechanism, such as oxidative stress, excitotoxicity, immune/inflammatory processes and mitochondrial dysfunction are well described already, which operate in orchestrated way and amplify the deleterious effect of each other. It is assumed that calcium ions act as a catalyst in this interaction, hence each of the individual mechanisms has strong, positive and reciprocal calcium dependence thus may combine the individual pathological processes into a unified escalating mechanism of neuronal destruction. This review provides an overview of the role of calcium in connecting and amplifying the major mechanisms which lead to degeneration of the motor neurons in ALS.

**Keywords:** ALS, motor neuron, calcium, excitotoxicity, oxidative stress, immune/inflammatory mechanisms

Levelező szerző (correspondent): Dr. SIKLÓS László, MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biofizikai Intézet; 6726 Szeged, Temesvári krt. 62. (6701 Szeged, Pf. 521). Telefon: (06-62) 599-611, fax: (06-62) 433-133. E-mail: siklos.laszlo@brc.mta.hu

Érkezett: 2016. november 24. Elfogadva: 2017. január 27.

**J**ean Martin Charcot francia neurológus és kór-élettan-profeszor volt az első, aki máig helytállóan definiálta úgy az amyotrophiás lateralsclerosist (ALS; „la sclérose latérale amyotrophique”), mint ami az *anterolateralis fasciculus* patológiás hegese-  
désével és az ezzel összefüggő izomsorvadással jár<sup>1</sup>. Jelenlegi nézetünk szerint a motoneuron-betegségek közül a leggyakrabban előforduló ALS olyan, ma még gyógyíthatatlan betegség, ami a motoros agykéreg és az agytörzs, valamint a gerincvelő mozgatóidegsejtjeinek progresszív pusztulása következtében a betegekben fokozódó, és egyre több izomcsoportot érintő gyengeségként, majd teljes bénulásként manifesztálódik. A halál rendszerint a diagnózis felállítását követő 3–5 éven belül légzési elégtelenség következtében áll be<sup>2</sup>. Az ALS diagnosztikai kritériumait „El Escorial” kritériumok néven szokták emlegetni<sup>3</sup>, melyek az eredeti megfogalmazást követően többszörös revízió-  
estek át<sup>4,5</sup>. Ez a kritériumrendszer összetett klinikai és laboratóriumi vizsgálatoknak, így elektromiográfiás és elektroneurográfiás méréseknek, képalkotó eljárásoknak, a *liquor* jellemzésének és izombiopsziás minták patológiai vizsgálatának elvégzését írja elő a minden más hasonló tünetekkel járó betegség kizárása érdekében, és alapvető célja nem a klinikai döntéshozatal elősegítése, hanem az ALS fenotípusos variabilitásának szűkítése a klinikai gyógyszereszetbe bevonni kívánt betegek kiválasztása során<sup>6,7</sup>. Előfordulását tekintve (körülbelül öt új beteg 100 000 lakosra vetítve évente) a különböző etnikumok között nincs különbség, ellenben a betegség szexuális dimorfizmust mutat, ugyanis a 65 év alatti férfiakban gyakoribb az előfordulás, mint az azonos korú nőkben, bár ez a különbség 65 éves kor fölött kiegyenlítődik. További epidemiológiai adatokat tekintve a klasszikus csoportosítás alapja a családi halmozottság megléte, mely esetén familiáris formáról (az esetek 5–10%-a), míg családi előfordulás hiányában idiopathiás, sporadikus formáról beszélünk<sup>7</sup>. Familiáris esetekben a kiváltó ok többnyire genetikai eredetű, melyet körülbelül 20 gén különböző mutációi okozhatnak<sup>8</sup>. Ezekben az esetekben lehetőség van vérből, illetve szövetből történő genetikai vizsgálatokra. Ideális esetben teljes genomszekvenálás javasolt, ám a gyakori mutációk célzott szűrése is megfelelő és gyorsabb alternatíva lehet<sup>8</sup>. Az utóbbi évek egyik irányadó genetikai felfedezése a *9p21* locuson található *C9orf72* génben megjelenő intronikus hexanukleotid-szekvencia ismétlődése a familiáris és kevésbé a sporadikus formában. Ez a GGGGCC ismétlődés gyengítette az ALS familiáris/sporadikus osztályozásának alapját, illetve ugyanennek a szekvenciának a megjelenése más neurodegeneratív kórképek-



**1. ábra.** A mozgatórendszert érintő és kognitív kórképek átfedése ALS-ben. Az ALS betegség megfigyelhető fenotípusa a kizárólag a motoneuronális elemeket érintő klasszikus ALS és a frontotemporalis dementia közötti folyamatos spektrumon helyezkedik el

ALS kog/mag: enyhe kognitív vagy viselkedésbeli tünetekkel jelentkező ALS, FTD: frontotemporalis dementia, MND: motoneuron-betegség.

ben elhalványította a klinikai határvonalat bizonyos neurodegeneratív betegségek között is (**1. ábra**)<sup>9</sup>. Mivel az ALS-re jellemző kórkép kialakulása több sejttypus (astrocyták, microgliák, infiltráló immunsejtek) egyidejű közreműködését, továbbá genetikai faktorok és patofiziológiai folyamatok (oxidatív stressz, excitotoxicitás, immun-/gyulladásos folyamatok, mitochondrium károsodása) molekuláris mechanizmusai komplex interakcióját igényli, így az ALS-t nem sejtautonóm<sup>10</sup>, multifaktoriális entitásként értelmezik<sup>11</sup>. A *C9orf72* gén mellett újabban azonosított, familiáris és sporadikus betegek szubpopulációiban egyaránt kimutatható TDP-43- és FUS DNS/RNS-szabályozó génmutációk, és az ezzel összefüggő TDP-43- és FUS-tartamú citoplazmikus inklúziók<sup>12</sup> az RNS-metabolizmus kóros elváltozásának ALS-ben betöltött kiténtetett szerepére utalnak. Mindezeket a mechanizmusokat számos átfogó publikáció ismerteti<sup>7,9–11</sup>. Ebben az összefoglaló közleményben a kalciumion központi szerepére helyezük a hangsúlyt, illetve arra, hogy a primer sérülés lokalizációjától és típusától függetlenül hogyan képes a kalciumion a különböző toxikus folyamatokat egyesíteni és egyetlen öngerjesztő degeneratív mechanizmussá ötvözni. Ebből a szempontból áttekintjük továbbá, hogy a mozgatóidegsejtek néhány meghatározó tulajdonsága, úgymint az alacsony kalcium-pufferkapacitás vagy a glutamát receptorok speciális, kalciumpermeabilis konformációja hogyan teszi sérülékennyé vagy épp ellenállóbbá ezen sejtek egyes szubpopulációit a kalcium által közvetített degenerációval szemben.

## Az egyes patológiai folyamatok az intracelluláris kalciumszint emelkedését idézik elő

### EXCITOTOXICITÁS

A glutamát mint serkentő hatású idegi jelátviteli molekula számos élettani folyamatban nélkülözhetetlen, melyek közül a legjelentősebbek a kognitív funkciók, a memória és a tanulás. Ezek alapján a glutamát-egyensúly felborulása számos idegrendszert érintő betegség patofiziológiai alapja lehet, mely a szakirodalmi adatok alapján a krónikus elváltozásokon kívül (ALS<sup>13</sup>, Alzheimer-kór<sup>14</sup>, Parkinson-kór<sup>15</sup>, sclerosis multiplex<sup>16</sup>, autizmus<sup>17</sup>), akut esetekben, például traumás agyi sérülés esetében is megfigyelhető<sup>18</sup>. Mivel a glutamát az egyik leggyakoribb molekula az agyban, ezért patológiás szerepét már korán felismerték. Olney az 1960-as években végzett úttörő kísérleteiben retinasejteken mutatta ki a glutamát által kiváltott toxikus hatásokat, melyre összefoglaló néven az azóta is használt excitotoxicitásként utalt<sup>19</sup>. Az excitotoxicitás ALS-ben betöltött szerepét a betegek vérplazmájában mért, a normálistól kétszer magasabb mennyiségű glutamát jelenlétével bizonyították, bár diagnosztikai célra a gerincvelői folyadék magas glutamát- és aszparaginsav-szintje is utalhat. Ezeket az adatokat alátámasztotta az a megfigyelés is, ami a serkentő aminosav-transzporter 2 (EAAT2) gerincvelői és corticalis mennyiségének a csökkenését írja le, mivel a glutamát gyors metabolizálódásáért az EAAT1 és EAAT2 transzporterek felelősek<sup>20</sup>. Ezzel egy időben ALS-betegekben a 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il) propánsav (AMPA) típusú glutamát-receptorok patológiás konformációváltozását is leírták. Fiziológiai körülmények között az AMPA-receptorok nem átjárhatók a kalciumionok számára, ám a 2-es típusú glutamát-receptor-alegység (GluR2) konformációjának megváltozása vagy teljes hiánya kalciumionokra átjárhatóvá alakítja a receptort<sup>21</sup>. Az idegsejtek közötti impulzusáttevődés során ez a térszerkezeti módosulás nagymértékű kalciumbeáramlást eredményez a posztzinaptikus mozgatóidegsejtben, ami károsító hatást vált ki. A GluR2 alegység fehérjéjének és mRNS-ének csökkent expressziója, mely az ALS-betegekben megfigyelhető, megfelelő molekuláris alapot biztosít a magasabb glutamátszinttel kiváltott fokozott kalciumbeáramlás, így a megnövekedett intracelluláris kalciumszint kialakulásához<sup>22</sup>.

### OXIDATÍV STRESSZ

Az oxidatív stressz ALS-ben betöltött szerepét évtizedekkel ezelőtt bizonyították *post mortem* vizsgál-

latokkal, melyek során megemelkedett mennyiségű karbonilszármazékot detektáltak a központi idegrendszer különböző részeiben<sup>23</sup>, ami a lizin, a prolin, az arginin és a treonin direkt oxidációjának toxikus termékei<sup>24</sup>. Ezenfelül jelentős mennyiségű 3-nitrotirozint is kimutattak, ami a peroxinitrit által okozott degeneráció ismert markere<sup>25</sup>. A *post mortem* adatokon kívül gerincvelői folyadékból és vérből is kimutathatók oxidatív károsodásra utaló termékek, mint a 4-hidroxi-nonenal és a 8-hidroxi-2-dezoxiguanin<sup>25</sup>. Az oxidatív stressz hatása azokat az ionszarnákat, így a kalciumszarnákat sem kíméli, amik a sejtek homeosztázisához nélkülözhetetlen ionikus miliót biztosítják<sup>25</sup>. A plazmamembránban végbemenő lipidperoxidáció a feszültségfüggő kalciumszarnák szenzitizációját<sup>26</sup> vagy a P/Q típusú kalciumszarnák aktivitásának megemelkedését, így az intracelluláris kalciumszint emelkedését eredményezheti<sup>27</sup>. ALS-ben az oxidatív károsodás egyik bizonyított oka az antioxidáns rendszer kisiklásával hozható összefüggésbe. Mivel bizonyos celluláris folyamataink folyamatosan termelnek reaktív oxigéngyököket, ezért evolúciósan több védelmi mechanizmus is kialakult. Ilyen a Cu/Zn szuperoxid-dizmutáz enzim (SOD1) és a glutation-peroxidázok rendszere, aminek eredményeképp a reaktív oxigéngyökök vízre és oxigénre bontva semlegesítődnek<sup>28</sup>. ALS-ben a SOD1 gén mutációinak feltárását<sup>28</sup> követően kimutatták, hogy a mutáns SOD1 enzim kóros működése eredeti funkciójával ellentétesen fokozott oxidatív károsodáshoz vezet. Ugyan a felfedezés óta több mint két évtized telt el, az antioxidáns-stratégián alapuló terápiák sikertelenek maradtak. Így, bár a reaktív oxigéngyökök által kiváltott mechanizmusoknak az ALS-ben betöltött szerepe nyilvánvaló, de nem tekinthetők primer patofiziológiai eseménynek.

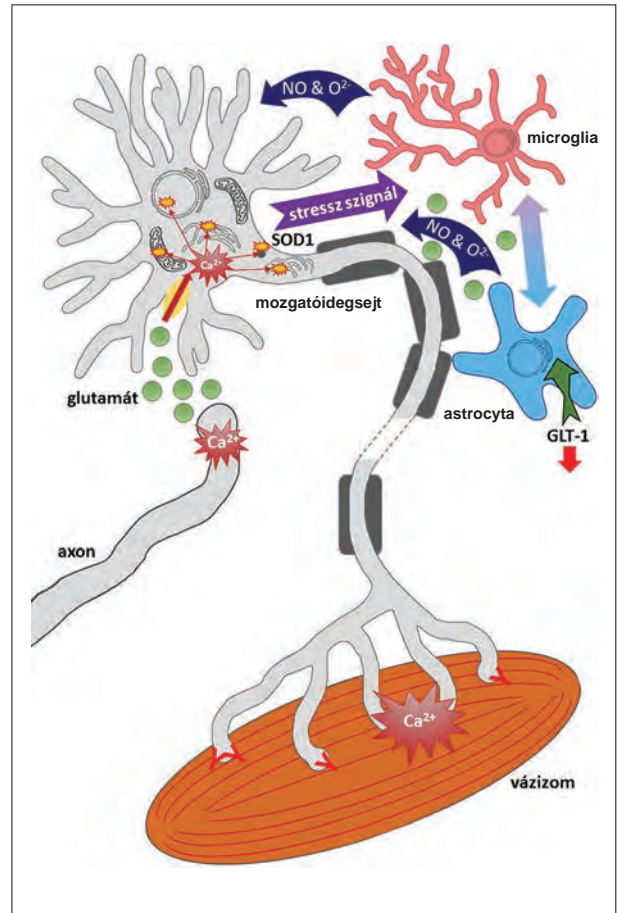
### MITOCHONDRIALIS DISZFUNKCIÓK

Az oxidatív károsodáshoz hasonlóan, a gerincvelői mozgatóidegsejtek sejttestjében kialakuló mitochondriális elváltozásokat is először kórbonctani vizsgálatok során írták le ALS-ben<sup>29</sup>. Ezeket a vizsgálatokat később elektronmikroszkópos morfológiai módszerekkel is bizonyították, ahol megfigyelhetővé vált a mitochondriumok belső membránjai közötti terek térfogat-növekedése, illetve a mitochondriumok ultrastruktúrájának különféle elváltozásai<sup>30</sup>. ALS-ben, a morfológiai megfigyeléseken kívül a mitochondriumok fiziológiai tulajdonságainak megváltozása, a citrát-szintáz és légzési lánc komplexek csökkenő aktivitásával jellemezhető, ami visszavezethető a mitochondriális DNS-ben megjelenő mutációkra<sup>31</sup>. ALS-ben szenvedő bete-

gek izombiopsziás mintáinak elektronmikroszkópos vizsgálata során már a korai klinikai fázisban detektálható a mitochondriumok belső membrán-rendszere közötti terek megduzzadása és a teljes mitochondrialis térfogat megnövekedése<sup>32</sup>. Az ALS SOD1-mutációval rendelkező transzgenikus állatmodelljének kifejlesztése lehetőséget adott az állatokban a mitochondriumok finomszerkezeti és funkcionális változásainak kimutatására jóval a klinikai tünetek kialakulása előtt, ami igazolta azt a feltételezést, hogy a mitochondrialis károsodások nem a betegség patofiziológiai elváltozásainak melléktermékei, hanem annak aktív résztvevői<sup>33</sup>. Köztudott, hogy neuronokban az endoplazmatikus reticulum és a mitochondrium a kalciumszint szabályozásának legjelentősebb kulcsfigurái<sup>32</sup>. Így ezen citoplazmikus sejtorganellumok sérülése esetén csökken a kalcium-pufferkapacitásuk, míg a citoszolikus kalcium-koncentrációja emelkedik<sup>32</sup>. Az organellumok strukturális károsodása *in vitro* modellben bizonyítottan a mitochondriumok membránpotenciáljának teljes megszűnését és a citoszolikus kalciumszint emelkedését eredményezte<sup>34</sup>.

#### IMMUN-/GYULLADÁSOS FOLYAMATOK

Az idegrendszerben jelentkező gyulladásos folyamatok egyik morfológiai manifesztációja a gliális hegszövet képződése. Klasszikus neuropatológiai módszereket alkalmazva *post mortem* humán mintákon nagymértékű astrogliosiszt figyeltek meg a gerincvelő corticospinalis pályáiban<sup>35</sup>. Bár az astrocyták nem sorolhatók az immunsejtek közé, az utóbbi években egyre több tény támasztja alá szerepüket a degeneratív folyamatok befolyásolásában, mivel képesek az immunrendszer bizonyos jelmolekuláinak szintézisére<sup>36</sup>. Ugyanakkor a microgliasejtek, mint a központi idegrendszer rezidens immunsejtjei, az őrző-felügyelő módból aktivált állapotba kerülnek, ha bármilyen degeneratív folyamatot érzékelnek, ezzel biztosítva a központi idegrendszer első immunológiai védelmi vonalát<sup>37</sup>. Ennek megfelelően a microgliasejtek nagyszámú aktivációja figyelhető meg ALS-ben szenvedő betegek agyi és gerincvelői ventralis fehérállományi [<sup>14</sup>C] (R)-PK11195 pozitronemissziós tomográfiai vizsgálataiban, ahol az aktiváció mértéke egyenes arányosságban áll az agyi motoros pályák patológiás terhelésével<sup>38, 39</sup>. Bár az ALS patofiziológiai folyamatainak fő célpontjai a mozgatóidegsejtek, a sejt-szintű gyulladásos folyamatok modulátorai a microgliák és az astrocyták, melyek a neuronok patológiás szignalizációjának hatására a motoneuronok degenerációját segíthetik elő (2. ábra)<sup>36, 37</sup>. Bár ezekben a sejtekben lezajló folyamatok nem képesek köz-



**2. ábra.** Patológiás folyamatok kalciumfüggő kapcsolatrendszere ALS-ben. A megemelkedett mennyiségű kalcium a motoneuronokon végződő serkentő axonterminalisokban nagyfokú glutamátfelszabadulást eredményez, ami a kalciumpermeábilis AMPA-receptorokon keresztül a neuronokban is emelkedett intracelluláris kalciumkoncentrációként manifesztálódik. A megemelkedett kalciumszint aktiválja az endonukleázokat és proteázokat, károsodást idézve elő a DNS-ben és a cytoskeletális elemekben, továbbá aktiválja a nitrogén-monoxid-szintázát, a foszfolipáz A<sub>2</sub>-t és a xantinoxidázt, amelyek oxigén-szabadgyökök képződésén keresztül vezetnek a membránproteinek károsodásához és lipidperoxidációhoz. A megemelkedett kalciumkoncentráció proteinek térszerkezeti elváltozásait is eredményezheti (például SOD1) és a mitochondriumok fiziológiai funkcióit is befolyásolhatja, mely energiadeficitben és további szabadgyök-képződésben nyilvánul meg. Ezen patológiás események következményeképp a neuronok stresszszignálokat bocsátanak ki, amelyek aktiválják a közeli microgliákat és astrocytákat, további szabad gyökök képződését (O<sup>2-</sup> és NO<sup>-</sup>) idézve elő, illetve az astrocyták elvesztik képességüket a kálium pufferelésére, ami további excitotoxicitást indukál. A perikarion körüli folyamatokon kívül a távoli axonterminalisok is sérülhetnek (részben a sejtesztben lezajló folyamatok eredményeként vagy ALS-re jellemző autoimmun IgG-től), ami lokális kalciumbeáramlást és szinaptikus degenerációt indukál

vetlenül megemelni a kalcium mennyiségét a mozgatóidegsejtekben, de indirekt módon, reaktív oxigénradikál képzésén keresztül mind a microgliák<sup>36</sup>, mind az astrocyták<sup>40</sup> képesek rá. Az ALS progressziójában a humorális immunválasznak is kiemelkedő szerepe van, amint azt egy, a közelmúltban megjelent közlemény dokumentálja, a betegek szérumból 20, jelentősen megemelkedett autoantitest kimutatásával<sup>41</sup>. A betegek vérében, illetve gerincvelői folyadékában keringő anti-motoneuronális antitestek egy része feszültségfüggő kalciumcsatornákon keresztül képes növelni a rajtuk átfolyó áram erősségét és az intracelluláris kalcium mennyiségét a mozgatóidegsejtekben és az axonterminalisokban egyaránt. Ezekről az IgG-típusú antitestekről kimutatták, hogy az ALS sporadikus formájában a betegek 75%-ában fordulnak elő<sup>42</sup>, s melyek a kalciumcsatorna ionofor régióját tartalmazó  $\alpha 1$  alegységéhez kötődnek<sup>43</sup>. Modellrendszerben, elektrofiziológiai vizsgálatokkal kimutatták továbbá, hogy az ALS-betegek szérumból nyert IgG képes a neuronális N-/P-/Q-csatornákkal való kölcsönhatás útján az azokon átfolyó kalcium áram növelésére<sup>44</sup>.

## A megnövekedett intracelluláris kalciumszint az egyes patológiai folyamatok erősödéséhez vezet

Más kationokhoz képest a kalciumnak kimagasló jelentősége és kiterjedt szerepe van az élettani folyamatokban, aminek evolúciós háttere az lehet, hogy ez az ion kiemelkedően képes fehérjékkel reverzibilisen komplexeket képezni<sup>45, 46</sup>. Általában a biokémiai reakciókra jellemzően az *in vivo* kalciumfüggő reakcióknak is van egy optimális koncentrációtartománya, vagyis mind az alacsony, mind a magas kalciumkoncentráció összeegyeztethetetlen az étellel. Alacsony koncentráció esetében a celluláris funkciók káros megváltozásáról elsőként *Sidney Ringer* számolt be izolált szívpreparátumon végzett úttörő munkájában<sup>47</sup>. A túlzott magas koncentráció élettani hatása a neuronokban tipikusan lezajló degeneráció<sup>48</sup>, ami számos akut és krónikus neurológiai kórképben, mint ischaemiás vagy traumatikus agyi károsodást követően, sclerosis multiplexben, Huntington-, Parkinson- és Alzheimer-kórban is megfigyelhető. A megnövekedett kalciumszint több útvonalon keresztül is képes degeneratív folyamatok indukálására. Így elindíthatja a kalpain- és a kaszpázrendszer aktivációját, aminek következtében a cytoskeletális elemek és a membránproteinek károsodása alakul ki<sup>49</sup>. A kalciumszint megemelkedése ugyanakkor képes sejtpusztulást előidézni közvetlenül a kalciumfüggő apoptotikus fehérjék aktivációjával<sup>50</sup>, vagy közvetve, egyes mito-

chondriális funkciókat érintve<sup>51</sup>. Az intracelluláris kalcium szintjének emelkedése továbbá lipidperoxidációt indukál szabadgyökök keletkezését és szuperoxid-anionok képződését elősegítve, vagy közvetve, mitochondriális kalciumakkumuláció eredményeként<sup>52</sup>, vagy közvetlenül, a nitrogén-monoxid-szintáz, a foszfolipáz A<sub>2</sub> és a xantinoxidáz aktivációja útján<sup>53</sup>. A sérülés következtében aktiválódott intracelluláris jelátviteli utak továbbá olyan jelmolekulákat szabadítanak fel, amelyek széles körű gyulladási reakciót eredményeznek, melynek fenntartásában és progressziójában a neuronok, a microgliasejtek és astrocyták közötti reciprok kommunikáció igen jelentős szereppel bír (2. ábra)<sup>54, 55</sup>. A fenti folyamatokon túlmenően, melyek degenerálódó idegsejtekre általánosan jellemzők, ALS esetén további specifikus kalciumfüggő patológiai folyamatok is megfigyelhetők. Így mutáns SOD1 transzgenikus egerekből preparált gerincvelői szinaptoszómapreparátumban *in vitro* emelkedett kalciumszint, és megnövekedett kalciumfüggő glutamátfelszabadulás volt mérhető, mely jelenség *in vivo* extrapolációja megnövekedett excitotoxicitásra utal<sup>56</sup>. Biofizikai vizsgálatokkal a SOD1 enzim térszerkezetének olyan kalciumindukált konformációváltozását figyelték meg, mely elősegíti az enzim amorf aggregátumainak képződését, ami nemcsak hogy az ALS tipikus patológiai jegye, de az oxidatív stressz által közvetített degenerációhoz is aktívan hozzájárul<sup>57</sup>. Ezek az eredmények alátámasztják a kalcium által indukált fehérjeterületváltozások fontosságát nem csak mutáns SOD1 típusú aggregátumok, azaz nemcsak a familiáris ALS-modellben, hanem sporadikus betegségforma esetén is<sup>58</sup>.

## A mozgatóidegsejt-populációk eltérő sérülékenységét befolyásoló belső mechanizmusok

ALS-ben nem minden mozgatóidegsejt-populáció degenerálódik azonos mértékben a betegség lefolyása során. A betegeken, a kis számban előforduló extrém hosszúságú túlélőktől eltekintve, a gerincvelői szakrális régiójában található *nucleus Onufrowicz*, és az agytörzsi *nucleus oculomotorius* motoros neuronjai tipikusan érintetlenek maradnak<sup>59</sup>. A különböző érzékenység biológiai alapja rendkívül sokrétű lehet, befolyásolhatja a sejttest mérete, az axonok hossza, a metabolikus ráta, a corticális neuronokkal történő monoszynaptikus kapcsolatok száma és természetesen a kalcium-homeosztázis stabilitása, valamint a lehetséges intracelluláris kalciumszint emelkedését korrigálni képes pufferrendszerek terhelhetősége.



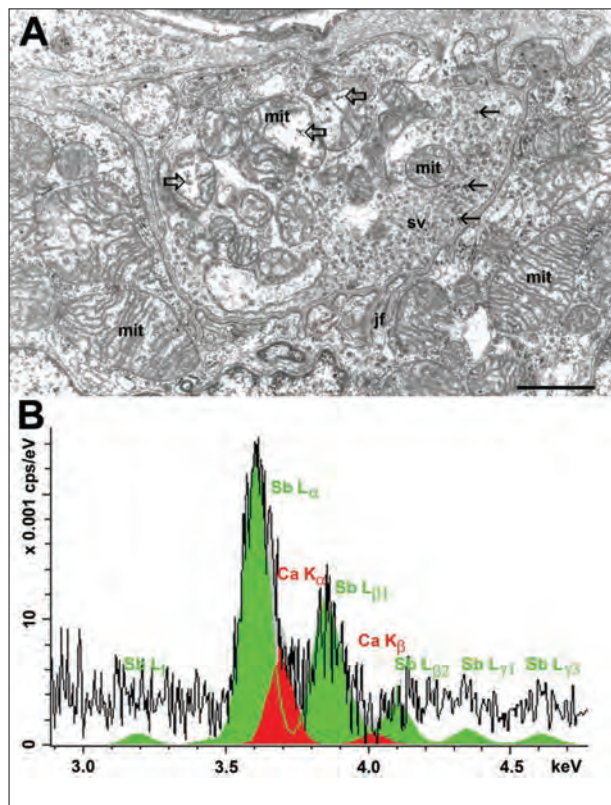
A fehérjékben megtalálható EF-kéz motívum az egyik legismertebb kalciumkötésre alkalmas szerkezeti kompozíció<sup>60</sup>. Ebből kifolyólag azok a fehérjék, amelyek rendelkeznek ezzel a motívummal, képesek befolyásolni a lokális kalciumkoncentrációt, bár némelyiküknek, mint a troponin C-nek és a kalmodulinnak a regulátor funkciója jóval markánsabb tulajdonsága, mint a kalciumkötő képesség. Különböző agyi régiók morfológiai vizsgálatával kimutatták, hogy az ALS-ben rezisztensnek tekinthető motoneuronok kiemelkedően magas parvalbumin- és/vagy kalbindin D<sub>28k</sub>-tartalommal rendelkeznek<sup>61</sup>. A kalciumkötő fehérjék rezisztenciában betöltött szerepét, Keller és munkatársai túlélő agyi szelet preparátumon közvetlenül is bizonyították. Az úgynevezett „hozzáadott puffer” technikát alkalmazva megfigyelték, hogy a rezisztensnek tekinthető *nucleus oculomotorius*ból származó motoneuronok nagyobb pufferkapacitással rendelkeznek a sérülékeny gerincvelői és a *nucleus hypoglossus* területéről származó mozgatóidegsejtekhez viszonyítva<sup>62</sup>, mellyel összhangban, idegátvágás után a rezisztens idegsejtekben kisebb kalciumemelkedés volt kimutatható<sup>63</sup>. A kalcium pufferkapacitásának megemelésén alapuló neuroprotektív eljárások hatékonyságát számos *in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* kísérletekkel is bizonyították. *In vitro*, magas kalbindin-D<sub>28k</sub>-tartalmú differenciálatlan VSC 4.1 motoneuronok rezisztensnek bizonyultak a betegből származó immunglobulinokkal kiváltott degeneratív modellben. Ugyanezek a sejtek rezisztenciájukat a differenciálódás után kalbindin-D<sub>28k</sub>-tartalmukkal együtt elvesztették, mellyel párhuzamosan az intracelluláris kalciumszint kóros mértékben megemelkedett az ALS-betegből származó IgG-vel történő expozíció után. Ez a sérülékenység visszafordíthatónak bizonyult kalbindin-D<sub>28k</sub>-transzfekeciót követően<sup>64</sup>. *In vivo*, a parvalbumin túltermelésével létrehozott transzgenikus modellben a *nervus ischiadicus* roncsolásával<sup>65</sup> vagy a *nervus hypoglossus* átvágásával<sup>66</sup> járó akut laesiók modellben, és a SOD1-mutáns kísérleti állatokkal történő keresztezéssel kialakított kettős transzgenikus egerek krónikus stressz modelljében is jelentős neuroprotekciónak volt detektálható<sup>67</sup>.

ALS-ben a motoneuronális degeneráció folyamatát értelmező egyik vezető elmélet, az excitotoxicitás, a mozgatóidegsejtek plazmamembránjában találha-

tó AMPA-receptorok specifikus módosulásán alapul. Az AMPA-receptorok négy alegységből épülnek fel, melyek közül a GluR2 megléte vagy épp hiánya kiemelkedő jelentőségű, mivel ez a régió határozza meg a receptor kalciumáteresztő képességét<sup>21</sup>. Bár a szakirodalomban ellentmondásos adatokat is találhatunk a GluR2 meglétének vagy épp hiányának a mozgatóidegsejtek érzékenységére gyakorolt hatásáról, a GluR2 mRNS és fehérje expressziójának csökkenése a sérülékeny mozgatóidegsejtekben egyaránt megfigyelhető<sup>68</sup>. Emellett nem ALS-betegből származó humán mintákon végzett transzkripciós profil analízise segítségével kimutatták, hogy a gerincvelői neuronokhoz képest a *nucleus oculomotorius* neuronjaiban mind a négy glutamát-receptor-alegység szignifikánsan nagyobb mennyiségben található meg, ahol magasan kiemelkedik a GluR2-alegység majdnem 2,5-szeres mennyiséggel<sup>69</sup>. Az AMPA-receptorok permeabilitásának változását patkánygerincvelői és -agytorzsi szövetszeleteken végzett elektrofiziológiai módszerekkel is bizonyították. A GluR2-alegység hiányának egyik oka, hogy motoneuron-betegségben szenvedő betegek mintáiban a GluR2 mRNS módosítása a glutamin/arginin (Q/R) oldalláncokon hiányos<sup>70</sup>. Mivel ezeket az mRNS-módosításokat az RNS-en ható adenzin deamináz 2 (ADAR2) végzi, így az ADAR2 működési elégtelensége fontos tényező lehet a motoneuron-betegség patológiás folyamataiban. Az enzim fontosságát bizonyítandóan, kondicionális ADAR2 *knock-out* mutánsokban, csak a gerincvelői neuronokban történő kiütés esetén kizárólag az itt található motoneuronok degenerálódtak, aminek hatása kivédhető volt módosított Q/R oldalláncot tartalmazó GluR2-alegységek endogéntermelésével<sup>71</sup>.

### A kalcium megnövekedett mennyiségének igazolása degeneráló motoneuronokban

A neuronális degeneráció során pusztulásnak indult idegsejtek intracelluláris kalciumszintje meghatározására irányuló vizsgálatoknak, így a kalcium neuronális degenerációban betöltött szerepe közvetlen igazolásának gátat szab, hogy érthető etikai megfontolásból, humán központi idegrendszerből vett mintákon nem lehet vizsgálatokat folytatni. Elméleti alternatívát jelenthetnek a *post mortem* vizsgálatok, viszont a kalcium diffúzibilis tulajdonsága és a halál utáni autolitikus degradáció miatt a még élő, degeneráló sejteken belüli ioneloszlásra való következtetés nem lehetséges. Következésképpen, élő sejteken a neuronális degenerációval összefüggő,



**3. ábra.** Kalcium elektronmikroszkópos kimutatása G93A mSOD1 transzgenikus egér neuromuscularis szinapszisában. **A:** Speciális, oxalát-piroantimonát-ozmium-fixálással a szöveti kalcium elektrondenz csapadékként jeleníthető meg, melyek kisebb-nagyobb csoportokat alkothatnak a mitochondriumokban ( $\Rightarrow$ ), vagy a szinaptikus vesiculákban ( $\Leftarrow$ ). Mit: mitochondrium, sv: szinaptikus vesicula, jf: junctionális redő. Nagyítási marker: 0,5  $\mu$ m. **B:** Az elektrondenz csapadékok kalciumtartalmát elektrongerjesztéses röntgensugár-mikroanalízissel JEOL JEM-1400Plus elektronmikroszkópban igazoltuk. A folyamatos fekete vonallal ábrázolt röntgenspektrum matematikai dekonvolúciójával az átfedő antimon- és kalciumcsúcsok elválaszthatók

megváltozott kalciumkoncentráció-értékek alapvetően *in vitro* rendszerekből, mint gerincvelői organotipikus preparátumokból, neuronális sejtvonalakból, transzfektált neuroblastoma-sejtekből vagy különböző szöveti szeletekből származnak. ALS esetén viszont kihasználható, hogy a degeneráló mozgatóidegsejtek izom-ideg szinapsziseket alkotó idegvégződése rutin izombiopsziás eljárással könnyen mintavételezhető. A biopsziás minták értékeléséhez kidolgoztunk egy eljárást, ami a preparátumok gyors immerziós fixálása során a szöveti kalciumot megköti, majd elektrondenz csapadékká alakítja, mi által az idegvégzésekben a kalcium elektronmikroszkóppal kimutathatóvá válik, így mennyisége és eloszlása meghatározható. A mód-

szerral ALS-betegek izombiopsziás mintáiban található motoros idegvégzésekben a kontrollmintákhoz viszonyítva emelkedett kalciumszint volt kimutatható<sup>72</sup>. Ugyanezzel a módszerrel az ALS legelterjedtebben használt állatmodelljében – a G93A mSOD1 transzgenikus egértörzsben – megvizsgálva a gerincvelői mozgatóidegsejtek végződéseit, hasonlóan emelkedett kalciumszint volt kimutatható<sup>73</sup>, amire egy tipikus képet a **3. ábrán** mutatunk be. Viszont a kísérleti állatokban a gerincvelői motoneuronok kalciumszintje is értékelhető volt, ami az axonterminalisokhoz hasonlóan emelkedett értéket mutatott<sup>73</sup>. Így, az ALS-betegkből és az egerből származó idegvégzések kalciumtartalmának korrelációjára alapozva extrapolálható az ALS-betegek gerincvelői motoneuronjaiban is az emelkedett kalciumszint, vagyis a humán motoneuronális degeneráció és a megemelkedett kalciumszint kapcsolata közvetve igazolást nyert. A módszer alkalmazásával továbbá alátámasztható volt a különböző motoneuron-populációk eltérő sérülékenységének és a kalcium-háztartás stabilitásának összefüggése is, mely neuroprotektív stratégiák kidolgozását segítheti elő. Így, az mSOD1 transzgenikus egerek különbözőképpen sérülékeny *nucleus oculomotoriusból* származó és gerincvelői mozgatóidegsejtjeinek kalciumszintjét vizsgálva megállapítható volt, hogy korreláció áll fenn a sejtek kalciumköötőfehérje (parvalbumin) -tartalma és az mSOD1 által okozott stresszel szembeni ellenálló képessége között, ami tükröződik az ellenálló típusú sejtek alacsonyabb kalciumszintjében is<sup>73</sup>. A motoneuronok kalcium-pufferkapacitásának növelésének, illetve a sejtekbe beáramló kalciummennyiség csökkentésének neuroprotektív hatása közvetlenül is igazolást nyert további vizsgálatok során. Korábbi kísérletekben kimutattuk, hogy egekbe anti-motoneuronális IgG intraperitoneális injektálása jelentősen megnöveli a mozgatóidegsejtek végződéseiben és perikarionjaiban elektronmikroszkóposan kimutatható kalcium mennyiségét<sup>74–77</sup>. Azokban az egekben viszont, melyek mozgatóidegsejtjeiben a parvalbumin mesterségesen túltermelődött, ez a fajta akut stressz kalciumemelkedést nem idézett elő, illetve krónikus körülmények között, az állatokat mSOD1 transzgenikus egekkel keresztezve, késleltette a betegség tünetek kialakulását<sup>67</sup>. Az alternatív eljárás hatékonysága a sejtek kalciumszintje emelkedésének gátlására az mSOD1 modellben a kalciumpermeabilissá váló AMPA-receptorok kompetitív antagonistával (talampanellel) történő blokkolásával is igazolható volt, azonban ez a módszer csak akkor bizonyult hatékonynak, ha a kezelés megkezdése még a betegség tünetek megjelenése előtt történt<sup>78</sup>. Mindkét

protektív próbálkozás során a stressz által indukált kalcium mennyiségi növekedését sikerült mérsékelni, de a beavatkozás a betegség progressziójára csak minimális mértékben volt hatással. Tekintettel a kalcium univerzális szerepére, az eljárások alacsony hatásfoka váratlan volt. A kezelés mérsékelt sikerének oka egyrészt lehet, hogy az előbb, vagy utóbb telítődő kalcium-pufferkapacitás növelése önmagában nem elegendő a folyamatosan emelkedő kalciumbeáramlás kompenzálásához. Másrészt, ha az AMPA-receptorok antagonistá vegyületével történő kezelés túl későn kezdődik a betegség progressziójához képest, az astrocyta-microglia-neuron kommunikációban olyan folyamatok indulhatnak el, amelyek a lokális immunsejtek neuroprotektív szerepét irreverzibilisen a citotoxikus irányba tolják el<sup>54, 79</sup>.

## Összegzés

Az ALS-ben dokumentált egyes patológiai folyamatok a kórkép kialakításának szempontjából összehangoltan játszanak szerepet. A degeneratív

folyamatok kölcsönös kapcsolataiban ezek kalciumfüggése az, ami kialakíthat egy komplex öngerjesztő és önfenntartó patofiziológiai hálózatot, melynek eredményeképp a mozgatóidegsejtek degenerációja bekövetkezik a kiváltó októl, a degeneráció első lépésének helyétől, és idejétől függetlenül. A folyamatban azok a mozgatóidegsejtek esnek áldozatul a leghamarabb, amelyek alacsony kalcium-pufferkapacitással rendelkeznek és/vagy jelentősen megnövekedett kalciumbeáramlás figyelhető meg speciális receptorkonformációiknak köszönhetően.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A jelen közlemény alapjául szolgáló munkát a GINOP-2.3.2-15-2016-00001 és a GINOP-2.3.3-15-2016-00001 program, valamint a Szegedi Orvosbiológiai Kutatások Jövőjéért Alapítvány Szegedi Tudós Akadémia programja támogatta az Emberi Erőforrások Minisztériumának pénzügyi hozzájárulásával (TSZ: 34232-3/2016/INTFIN). A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Régis Ravelle-Chapuisnak (JEOL (EUROPE) SAS) a röntgenmikroanalitikai mérések elvégzéséért.

## IRODALOM

1. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesion de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. Arch Physiol Neurol Path 1869;2:744-54.
2. Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 1998;160(Suppl 1):S6-24. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00193-2](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00193-2)
3. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci 1994;124(Suppl 1):96-107. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(94\)90191-0](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(94)90191-0)
4. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1:293-9. <http://dx.doi.org/10.1080/146608200300079536>
5. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol 2008;119:497-503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.143>
6. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. A population-based study. Arch Neurol 2000;57:1171-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.57.8.1171>
7. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. Nature Rev Neurol 2014;10:661-70. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/nrneurol.2014.184>
8. Roggenbuck J, Quick A, Kolb SJ. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. Genet Med 2017;19:267-74. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/gim.2016.107>
9. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nature Rev Neurosci 2013;14:248-64. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/nrn3430>
10. Boillée S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. Neuron 2006;52:39-59. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neuron.2006.09.018>
11. Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. Trends Neurosci 2014;37:433-42. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.tins.2014.05.006>
12. Troakes C, Maekawa S, Wijesekera L, Rogelj B, Siklós L, Bell C, et al. An MND/ALS phenotype associated with C9orf72 repeat expansion: abundant p62-positive, TDP-43-negative inclusions in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum but without associated cognitive decline. Neuro pathology 2012;32:505-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1789.2011.01286.x>

13. Spalloni A, Nutini M, Longone P. Role of the N-methyl-D-aspartate receptors complex in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832:312-22. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.bbdis.2012.11.013>
14. Butterfield DA, Pocernich CB. The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2003;17:641-52. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317090-00004>
15. Johnson KA, Conn PJ, Niswender CM. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;6:475-91. <https://doi.org/10.2174/187152709789824606>
16. Pitt D, Werner P, Raine CS. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Med* 2000;6:67-70. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/71555>
17. Ghanizadeh A. Increased glutamate and homocysteine and decreased glutamine levels in autism: a review and strategies for future studies of amino acids in autism. *Dis Markers* 2013;35:281-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1155/2013/536521>
18. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg* 1990;73:889-900. <http://dx.doi.org/doi:10.3171/jns.1990.73.6.0889>
19. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969;164:719-21. <https://doi.org/10.1126/science.164.3880.719>
20. Mitsumoto H, Chad DA, Pioro EP. Excitotoxicity and oxidative damage in ALS pathogenesis. In: Mitsumoto H, Chad DA, Pioro EP (eds.). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1997. p. 197-225.
21. Sommer B, Köhler M, Sprengel R, Seeburg PH. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. *Cell* 1991;67:11-9. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90568-J](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90568-J)
22. Liu SJ, Zukin RS. Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends in Neurosci* 2007;30:126-34. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.tins.2007.01.006>
23. Ferrante RJ, Browne SE, Shinobu LA, Bowling AC, Baik MJ, MacGarvey U, et al. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1997;69:2064-74. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69052064.x>
24. D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Rad Biol Med* 2013;65:509-27. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.029>
25. Balmus IM, Ciobica A, Antiochm I, Dobrin R, Timofte D. Oxidative stress implications in the affective disorders: main biomarkers, animal models relevance, genetic perspectives, and antioxidant approaches. *Oxid Med Cell Longev* <http://dx.doi.org/doi:10.1155/2016/3975101>
26. Melachroinou K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Masgrau R, Papazafiri P, Stefanis L, et al. Deregulation of calcium homeostasis mediates secreted  $\alpha$ -synuclein-induced neurotoxicity. *Neurobiol Aging* 2013;34:2853-65. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.006>
27. Li A, Ségui J, Heinemann SH, Hoshi T. Oxidation regulates cloned neuronal voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Neurosci* 1998;18:6740-7.
28. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/364362c0>
29. Atsumi T. The ultrastructure of intramuscular nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981;55:193-8. <https://doi.org/10.1007/BF00691318>
30. Sasaki S, Iwata M. Mitochondrial alteration in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:10-16. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/nen.0b013e31802c396b>
31. Wiedemann FR, Manfredi G, Mawrin C, Beal MF, Schon EA. Mitochondrial DNA and respiratory chain function in spinal cords of ALS patients. *J Neurochem* 2002;80:616-25. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/nen.0b013e31802c396b>
32. Shi P, Gal J, Kwinter DM, Liu X, Zhu H. Mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:45-51. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.bbdis.2009.08.012>
33. Bendotti C, Calvaresi N, Chiveri L, Prella A, Moggio M, Braga M, et al. Early vacuolization and mitochondrial damage in motor neurons of FALS mice are not associated with apoptosis or with changes in cytochrome oxidase histochemical reactivity. *J Neurol Sci* 2001;191:25-33. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(01\)00627-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(01)00627-X)
34. Carri MT, Ferri A, Battistoni A, Famhy L, Gabbianelli R, Poccia F, et al. Expression of a Cu,Zn superoxide dismutase typical of familial amyotrophic lateral sclerosis induces mitochondrial alteration and increase of cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration in transfected neuroblastoma SH-SY5Y cells. *FEBS Letters* 1997;414:365-8. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01051-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01051-X)
35. Schiffer D, Cordera S, Cavalla O, Migheli A. Reactive astrogliosis of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1996;139:(Suppl):27-33.
36. Farina C, Aloisi F, Meinel E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol* 2007;28:138-45. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.it.2007.01.005>
37. Henkel JS, Beers DR, Zhao W, Appel SH. Microglia in ALS: The good, the bad, and the resting. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009;4:389-98. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s11481-009-9171-5>
38. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neurosci* 2007;10:1387-94. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/nn1997>
39. Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, Miller CCJ, Shaw CE, Brooks DJ, et al. Evidence for widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* 2004;15:601-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.nbd.2003.12.012>
40. Evans MC, Couch Y, Sibson N, Turner MR. Inflammation and neurovascular changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Cell Neurosci* 2013;53:34-41. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.mcn.2012.10.008>
41. May C, Nordhoff E, Casjens S, Turewicz M, Eisenacher M, Gold R, et al. Highly immunoreactive IgG antibodies directed against a set of twenty human proteins in the sera of patients with amyotrophic lateral sclerosis identified by protein array. *Plos One* 2014;9:e89596. <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0089596>
42. Smith RG, Hamilton S, Hoffmann F, Schneider T, Nastainczyk W, Birnbaumer L, et al. Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *New Eng J Med* 1992;327:1721-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJM199212103272405>
43. Kimura F, Smith RG, Delbono O, Nyormoi O, Schneider T, Nastainczyk W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis patient antibodies label Ca<sup>2+</sup> channel  $\alpha$ 1 subunit. *Ann Neurol* 1994;35:164-71. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.410350207>
44. Llinás R, Sugimori M, Cherksey BD, Smith RG, Delbono O,

- Stefani E, et al.* IgG from amyotrophic lateral sclerosis patients increases current through P-type calcium channels in mammalian cerebellar Purkinje cells and isolated channel protein in lipid bilayer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11743-7.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11743>
45. *Carafoli E.* Calcium signaling: a tale for all seasons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:1115-22.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1073/pnas.032427999>
  46. *Brini M, Carafoli E.* Calcium signalling: a historical account, recent developments and future perspectives. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:354-70.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1007/PL00000698>
  47. *Ringer S.* A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol* 1883;4:29-42.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1883.sp000120>
  48. *Gleichmann M, Mattson MP.* Neuronal calcium homeostasis and dysregulation. *Antiox Redox Signaling* 2011;14:1261-73. <http://dx.doi.org/doi:10.1089/ars.2010.3386>
  49. *Chan SL, Mattson MP.* Caspase and calpain substrates: roles in synaptic plasticity and cell death. *J Neurosci Res* 1999;58:167-90.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19991001\)58:1<167::AID-JNR16>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19991001)58:1<167::AID-JNR16>3.0.CO;2-K)
  50. *Kim MJ, Jo DG, Hong GS, Kim BJ, Lai M, Cho DH, et al.* Calpain-dependent cleavage of cain/cabin1 activates calcineurin to mediate calcium-triggered cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:9870-5.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1073/pnas.152336999>
  51. *Kruman II, Mattson MP.* Pivotal role of mitochondrial calcium uptake in neural cell apoptosis and necrosis. *J Neurochem* 1999;72:529-40.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0720529.x>
  52. *Dykens JA.* Isolated cerebral and cerebellar mitochondria produce free radicals when exposed to elevated Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup>: implications for neurodegeneration. *J Neurochem* 1994;63:584-91.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63020584.x>
  53. *McCord JM.* Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Eng J Med* 1985;312:159-63.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJM198501173120305>
  54. *Hooten KG, Beers DR, Zhao W, Appel SH.* Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2015;12:364-75.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1007/s13311-014-0329-3>
  55. *Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW.* Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J Cell Biol* 2009;187:761-72.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1083/jcb.200908164>
  56. *Milanese M, Zappettini S, Onofri F, Musazzi L, Tardito D, Bonifacino T, et al.* Abnormal exocytotic release of glutamate in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2011;116:1028-42.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1471-4159.2010.07155.x>
  57. *Leal SS, Cardoso I, Valentine JS, Gomes CM.* Calcium ions promote superoxide dismutase 1 (SOD1) aggregation into non-fibrillar amyloid. A link to toxic effects of calcium overload in amyotrophic lateral sclerosis? *J Biol Chem* 2013;288:25219-28.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1074/jbc.M113.470740>
  58. *Leal SS, Gomes CM.* Calcium dysregulation links ALS defective proteins and motor neuron selective vulnerability. *Front Cell Neurosci* 2015;9:Article225.  
<http://dx.doi.org/doi:10.3389/fncel.2015.00225>
  59. *Swash M.* Clinical features and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Brown Jr. RH, Meininger V, Swash M* (eds.). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Sao Paulo: Maldem Winnipeg, Martin Dunitz; 2000. p. 3-30.
  60. *Lewit-Bentley A, Réty S.* EF-hand calcium-binding proteins. *Curr Opin Struct Biol* 2000;10:637-43.  
[https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(00\)00142-1](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(00)00142-1)
  61. *Ren K, Ruda MA.* A comparative study of the calcium-binding proteins calbindin-D28K, calretinin, calmodulin and parvalbumin in the rat spinal cord. *Brain Res Rev* 1994;19:163-79.  
[https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)90010-8)
  62. *Vanselow BK, Keller BU.* Calcium dynamics and buffering in oculomotor neurones from mouse that are particularly resistant during amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-related motoneurone disease. *J Physiol* 2000;525:433-45.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t011-1-00433.x>
  63. *Obál I, Engelhardt JI, Siklós L.* Axotomy induces contrasting changes in calcium and calcium-binding proteins in oculomotor and hypoglossal nuclei of Balb/c mice. *J Comp Neurol* 2006;499:17-32.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1002/cne.21041>
  64. *Ho BK, Alexianu ME, Colom LV, Mohamed AH, Serrano F, Appel SH.* Expression of calbindin-D<sub>28k</sub> in motoneuron-hybrid cells after retroviral infection with calbindin-D<sub>28k</sub> cDNA prevents amyotrophic lateral sclerosis IgG-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6796-801.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.13.6796>
  65. *Dekkers J, Bayley P, Dick JR, Schwaller B, Berchtold MW, Greensmith L.* Over-expression of parvalbumin in transgenic mice rescues motoneurons from injury-induced cell death. *Neuroscience* 2004;123:459-66.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.07.013>
  66. *Paizs M, Engelhardt JI, Katarova Z, Siklós L.* Hypoglossal motor neurons display a reduced calcium increase after axotomy in mice with upregulated parvalbumin. *J Comp Neurol* 2010;519:1946-61.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1002/cne.22312>
  67. *Beers DR, Ho BK, Siklós L, Alexianu ME, Moiser DR, Mohamed AH, et al.* Parvalbumin overexpression alters immune-mediated increases in intracellular calcium, and delays disease onset in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2001;79:499-509.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00582.x>
  68. *Shaw PJ, Williams TL, Slade JY, Egett CJ, Ince PG.* Low expression of GluR2 AMPA receptor subunit protein by human motor neurons. *NeuroReport* 1999;10:261-5.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-199902050-00011>
  69. *Brockington A, Ning K, Heath PR, Wood E, Kirby J, Fusi N, et al.* Unravelling the enigma of selective vulnerability in neurodegeneration: motor neuron resistant to degeneration in ALS show distinct gene expression characteristics and decreased susceptibility to excitotoxicity. *Acta Neuropathol* 2013;125:95-109.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00401-012-1058-5>
  70. *Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S.* Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature* 2004;427:801.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1038/427801a>
  71. *Hideyama T, Yamashita T, Suzuki T, Tsuji S, Higuchi M, Seeburg PH, et al.* Induced loss of ADAR2 engenders slow death of motor neurons from Q/R site-unedited GluR2. *J Neurosci* 2010;30:11917-25.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1523/JNEUROSCI.2021-10.2010>
  72. *Siklós L, Engelhardt J, Harati Y, Smith RG, Joó F, Appel SH.* Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:203-16.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.410390210>

73. *Siklós L, Engelhardt JI, Alexianu ME, Gurney ME, Siddique T, Appel SH.* Intracellular calcium parallels motoneuron-degeneration in SOD1 mutant mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:571-87.  
<https://doi.org/10.1097/00005072-199806000-00005>
74. *Engelhardt JI, Siklós L, Kómúves L, Smith RG, Appel SH.* Antibodies to calcium channels from ALS patients passively transferred to mice selectively increase intracellular calcium and induce ultrastructural changes in motoneurons. *Synapse* 1995;20:185-99.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1002/syn.890200302>
75. *Appel SH, Smith RG, Alexianu M, Siklós L, Engelhardt J, Colom LV.* Increased intracellular calcium triggered by immune mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurosci* 1996;3:368-74.
76. *Engelhardt JI, Siklós L, Appel SH.* Altered calcium homeostasis and ultrastructure in motoneurons of mice caused by passively transferred anti-motoneuronal IgG. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:21-39.  
<https://doi.org/10.1097/00005072-199701000-00003>
77. *Obál I, Siklós L, Engelhardt JI.* Altered calcium in motoneurons by IgG from human motoneuron-diseases. *Acta Neurol Scand* 2002;106:282-91.  
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01252.x>
78. *Paíz M, Tortarolo M, Bendotti C, Engelhardt JI, Siklós L.* Talampanel reduces the level of motoneuronal calcium in transgenic mutant SOD1 mice only if applied presymptomatically. *Amyotroph Lat Sclr* 2011;12:340-4.  
<http://dx.doi.org/doi:10.3109/17482968.2011.584627>
79. *Irwin CW, Kim RB, Mitchell CS.* Seeking homeostasis: temporal trends in respiration, oxidation, and calcium in SOD1 G93A amyotrophic lateral sclerosis mice. *Front Cell Neurosci* 2015;9:Article248.  
<http://dx.doi.org/doi:10.3389/fncel.2015.00248>

# A VALPROAT HELYE AZ EPILEPSZIA ÉS A STATUS EPILEPTICUS KEZELÉSÉBEN

JANSZKY József<sup>1, 2</sup>, TÉNYI Dalma<sup>1</sup>, BÓNÉ Beáta<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoport, Pécs



<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0258> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

A magyarországi irányelv a valproatot – a fogamzóképes nők és kisdedek/csecsemők kivételével – elsőnek választandónak javasolja generalizált epilepsziás kórképek és nem kategorizálható epilepsziában, mivel gyakorlatilag az összes epilepsziás rohamtípusnál hatékony és szinte valamennyi epilepsziászindrómában effektív. Különösen hatékony a juvenilis myoclonus epilepsziában. Fokális epilepsziák esetében nem első vonalbeli szer, de amennyiben a fokális epilepszia az első beállított szerre nem reagál, akkor – az első választandó szerektől eltérő hatásmechanizmus miatt – második szerként ésszerű alternatíva. Ha nem tudjuk, milyen epilepsziával állunk szemben, akkor javasolható a legszélesebb spektrumú antiepileptikum, a valproat beállítása.

Széles spektruma és hatékonysága miatt – a benzodiazepin adását követően – az intravenás valproat status epilepticus valamennyi formájában az első választandó szerek között szerepel.

Glioblastómában a valproat az első választandó antiepileptikum, bármilyen rohamtípusban, mivel valószínű, hogy átlagosan 2–10 hónappal növeli a túlélést, javítja a kemo- és radioterápia hatékonyságát.

Fogamzóképes nőknél a valproat általánosságban nem ajánlott, de mivel egyes epilepsziászindrómákban a valproat a leghatékonyabb kezelés, ezért a betegnek joga van úgy is dönteni, hogy a rohamok szempontjából biztonságosabb valproatkezelést választja, vállalva a fejlődési rendellenességek kockázatát. Ha csak a VPA biztosítja a rohammentességet, akkor elhagyása nem javasolt, de törekedni kell az alacsony dózisra (500–600 mg/nap, de mindenképpen 1000 mg/nap alatt): egyes adatok alapján az idiopathiás generalizált epilepsziák többsége kis adag valproat mellett is kontrollálható. Már meglévő várandósság esetén a valproatot nem tanácsos elhagyni.

**Kulcsszavak:** epilepszia, valproat, juvenilis myoclonus epilepszia

## VALPROATE IN THE TREATMENT OF EPILEPSY AND STATUS EPILEPTICUS

Janszky J, MD, PhD; Tényi D, MD; Bóné B, MD  
*Ideggyogy Sz* 2017;**70(7–8):258–264.**

According to Hungarian guidelines, valproate – with the exception of infants and small children as well as fertile women – is the first drug of choice in generalized and unclassified epilepsies because it is effective in most seizure types and epilepsy syndromes. It is highly effective in juvenile myoclonic epilepsy. Even though it is not the first-line drug in focal epilepsies, if the first-line therapy is ineffective, it is a plausible alternative as second choice therapy, owing to its different mechanism of action. If the type of epilepsy can't be surely established, valproate is the drug of choice, as it possesses the broadest-spectrum among antiepileptic drugs.

After administration of benzodiazepines, intravenously applied valproate can be a first choice therapy in all types of status epilepticus, owing to its broad-spectrum and efficacy.

Valproate is the first-choice therapy in patients with glioblastoma – independently of the seizure type –, as it is likely to improve the survival rate with 2–10 months and the effectiveness of chemo- and radiotherapy.

Valproate is generally not suggested for fertile women, but – as it is the most effective therapy in some epilepsy syndromes –, the patient has the right to choose valproate therapy, thus undertaking the elevated risk of developmental abnormalities, for higher safety regarding seizures. If only valproate therapy owns the ability to obtain seizure freedom, then stopping its administration is not suggested, but a low dosage has to be aimed (500–600 mg/day, but not more than 1000 mg/day): according to some studies, most idiopathic generalized epilepsies can be controlled by low valproate dosage. Stopping valproate therapy in case of an ongoing pregnancy is not suggested.

**Keywords:** epilepsy, valproate, juvenile myoclonic epilepsy

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. JANSZKY József, Pécsi Tudományegyetem, KK, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: jozsef.janszky@aok.pte.hu

Érkezett: 2017. április 27. Elfogadva: 2017. május 24.

A valproatot több mint 50 éve használjuk antiepileptikumként. A teratogén hatása és az új antikonvulzív szerek megjelenésével egyeduralgó szerepe a generalizált epilepsziák kezelésében csökkent ugyan, de – a fogamzóképes nők kivételével – továbbra is első választandó szer felnőttkori generalizált epilepsziában szenvedő betegeknek<sup>1</sup>. Gyakorlatilag az összes epilepsziás rohamtípusnál hatékony és szinte valamennyi epilepsziaszindrómában effektív<sup>2</sup>. Ráadásul indikációs köre az utóbbi években is bővült: kiemelt szerepe van status epilepticus<sup>3</sup> és agydaganathoz<sup>4</sup> társuló epilepsziák kezelésében. Használata nem epilepszia indikációban is folyamatosan bővül, hiszen migrén, myoclonussal járó kórképek (beleértve a nem epilepsziás és a subcorticalis eredetű myoclonusokat is) esetén, Kleine–Levin-szindrómában és a bipoláris zavarok kezelésében is első vonalbeli szer<sup>1, 5, 6</sup>. Bár a gyógyszer ritka mellékhatása a parkinsonizmus, dopaminerg szerek indukálta dopamin diszregulációs szindrómában hatékonynak tűnik<sup>7, 8</sup>. 2001-ben felfedezett tumorgátló hatása miatt számos daganatos kórkép kezelésében is szerepet játszhat, ilyen irányban jelenleg is számos humán klinikai vizsgálat folyik. Ebben a közleményben elsősorban epileptológiai vonatkozásait tárgyaljuk, három fő területet kiemelve: a status epilepticus kezelését, a tumoros epilepszia kezelését és használatát fogamzóképes nőknél.

## A valproat hatékonysága krónikus epilepsziákban

A valproat (VPA) főbb ismert hatáspontjai: a GABA-hatás fokozása, valamint az excitátoros transzmitterek és a feszültségfüggő nátriumcsatornák működésének gátlása. Hiszton-deacetilázgátló, ami tumorelles hatását fő hatásmechanizmusa.

2007-ben jelent meg a legnagyobb, randomizált összehasonlító monoterápiás antiepileptikus vizsgálatáról szóló közlemény, a SANAD tanulmány: *generalizált és a nem kategorizálható epilepsziában az összes mutató szerint a VPA a leghatékonyabb első választandó szer*<sup>9</sup>. A Magyar Epilepszia Liga 2017-es irányelve<sup>10</sup> elsősorban a SANAD vizsgálatot<sup>9</sup> és a 2013-as ILAE útmutatást<sup>11</sup> vette figyelembe, amikor meghatározta az elsőnek választandó antiepileptikumok körét. A VPA-t *elsőnek választandó gyógyszernek javasolja generalizált epilepsziás kórképekben és nem kategorizálható epilepsziában (1. táblázat)*. Különösen hatékony a leggyakoribb felnőttkori epilepsziaszindrómában<sup>12</sup>, a *juvenilis myoclonus epilepsziában (JME)*, az egyet-

len olyan antiepileptikum, mely a szindróma mindhárom rohamában (grand mal, absence, myoclonus) hatékony. A VPA *első választandó szer* számos egyéb, ritkább epilepsziás kórképben: *Dravet-szindróma, Lennox–Gastaut-szindróma, astaticus-myoclonus epilepszia (Doose-szindróma), juvenilis absence epilepszia, progresszív myoclonus epilepszia*<sup>13–15</sup>.

*Fokális epilepsziák esetében a VPA nem első vonalbeli szer*, elsősorban mellékhatásai miatt, de amennyiben a fokális epilepszia az első beállított gyógyszerre nem reagál, akkor – az első választandó szerektől eltérő hatásmechanizmus miatt – második szerként (**1. táblázat**) észszerű alternatíva (fogamzóképes nők és csecsemők-kisdedek kivételével). Mivel sokszor nem lehet eldönteni, hogy fokális epilepsziáról van-e szó, ezért ha nem tudjuk, milyen epilepsziával állunk szemben („nem kategorizálható epilepszia”), akkor javasolható a legszélesebb spektrumú antiepileptikum, a VPA beállítása<sup>9, 10, 16</sup>.

## A valproat szerepe a status epilepticus kezelésében

Status epilepticus kezelése első lépésben benzodiazepin adása: ezt rendszerint intravénásan kell a szervezetbe bejuttatni (diazepam esetében a rectalis beadás is hatékony, míg midazolam esetében a vénás boluskezelésnek nincs értelme a gyors metabolizmus miatt, de buccalis, és intramuscularis midazolamterápia elfogadható alternatíva status epilepticus kezelésének első lépéseként).

Ha a status epilepticus az első benzodiazepin beadását követően nem áll le, akkor beszélünk állandósult/kifejlett status epilepticusról<sup>17</sup>. Ilyenkor *a vénás benzodiazepin ismétlésével azonos időben intravénás antiepileptikus terápia indítása szükséges*. A 2010-ben publikált európai irányelvek első választandó bázis antiepileptikumként az *intravénás fenitoin* és VPA-t ajánlják.<sup>18</sup> Azóta két újabb intravénásan adható antiepileptikum jelent meg a piacon: a levetiracetam és lacosamid. A négy vénásan adható antiepileptikum direkt összehasonlító vizsgálata nem történt meg, de a VPA-t a másik három antiepileptikummal szemben több direkt és indirekt vizsgálatban is összehasonlították.

Alvarez és munkatársai 187 olyan beteget válogattak be egy *retrospektív* vizsgálatba, akiknél a kezdeti benzodiazepin hatástalan volt, és akik intravénás VPA-t (n=59), fenitoin (n=70) vagy levetiracetamot (n=58) kaptak<sup>19</sup>. A valproat 25,4%-ban, a fenitoin 41,4%-ban, míg a levetiracetam 48,27%-ban bizonyult *hatástalannak* (p=0,03). Mortalitás



## 1. táblázat. A Magyar Epilepszia Liga és az EMMI 2017-es irányelve az antiepileptikumok választására<sup>10</sup>

### A. Első választandó szerek:

carbamazepin (fokális epilepsziában), lamotrigin (fokális epilepsziában), valproat (generalizált vagy nem kategorizálható epilepsziában), levetiracetam (generalizált és fokális epilepsziában), succinimid (iskoláskori absence).

B. Az „A” csoport szerekekkel (ineffektivitás, mellékhatások miatt) nem kezelhető betegeknél használatos:

valproat, lamotrigin, levetiracetam, carbamazepin, zonisamid, oxcarbazepin, gabapentin.

C. Speciális helyzetekben, ritka epilepsziákban első választandóként is adható:

1. *Multirezisztens epilepsziában* (A és B csoportban 1-1 gyógyszerre rezisztens): topiramát, clobazam (K), lacosamid (K), gabapentin, clonazepam (K), fenitoin, fenobarbitál, vigabatrin (K), acetazolamid, tiagabin (K), felbamát, primidon, sulthiam (K), pregabalin (K), retigabin (K).
2. *Fogamzóképes nőknél*: lamotrigin is választható elsőnek bármelyik epilepsziászindrómában (ilyenkor valproat adása nem ajánlott).
3. *Időskori epilepszia*: lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, valproat.
4. *West-szindróma*: vigabatrin, ACTH.
5. *Absence epilepszia*: succinimidszármazékok.
6. *Myoclonusokkal járó epilepsziában*: levetiracetam (K), clonazepam (K), valproat (K).
7. *Lennox–Gastaut-szindrómában*: levetiracetam, lamotrigin, topiramát, rufinamid, felbamát.
8. *Akut rohamgátlásra*: rectalisan adott diazepam.
9. *Landau–Kleffner-, ESES-szindróma*: ACTH, sulthiam (K).
10. *Benignus centrotemporalis epilepsziában*: valproat, sulthiam, oxcarbazepin.
11. *Súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia* (Dravet): valproat, clobazam, stiripentol, topiramát.

K: csak kombinációban, adjuváns szerként

és morbiditás tekintetében is a VPA hatékonyabb volt a másik két vénás készítménynél<sup>19</sup>.

Az egyenként kis esetszámú, prospektív, randomizált nyílt vizsgálatok metaanalízise alapján a VPA 75,7%-ban (95% CI 63,7–84,8) állítja le a status epilepticust, ami valamelyest hatékonyabb a levetiracetam (68,5%, 95% CI 56,2–78,7) és a fenitoin (50,2%, 95% CI 34,2–66,1) -kezelésnél<sup>3</sup>. A vénás lacosamid status epilepticusban történő alkalmazásáról, és annak más intravénás antiepileptikumokkal történő összehasonlításában még nincsen kellő adatunk<sup>20</sup>.

Összegezve, széles spektruma és hatékonysága miatt az intravénás VPA status epilepticusban első választandó antiepileptikum a benzodiazepin adását követően. Ki kell hangsúlyozni, hogy a status epilepticus valamennyi formájáról beszélünk: generalizált vagy fokális epilepszia bármely rohamtípusából, illetve akut szimptomás vagy akut provokált (például alkoholemegvonást követő) rohamokból álló status epilepticusról. A beadás követően percek alatt hatékony vérszintet lehet elérni. Előnye, hogy minimális a szedatív hatása, és a status epilepticus kezelése során kevesebb mint 10%-ban fordul elő mellékhatás (enyhe hipotenzió, thrombocytopenia, igen ritkán májelégtelenség és pancreatitis, főleg gyermekeknél). Az intravénás VPA leggyakoribb adagolása status epilepticusban 15–45 mg/kg bolusban, majd 1–3 mg/ttkg/h fenntartó dózisban<sup>3</sup>: status epilepticusban a VPA dózisa jóval magasabb lehet annál, amit per os adásnál használunk! Status epilepticus kezelésekor fontos odafigyelni, hogy a

meropenem drámaian (akár harmadára) csökkenti a VPA szintjét<sup>1,21</sup>.

## A valproat szerepe a tumorra társuló epilepsziában és általában a daganatos betegségekben

A VPA gátolja a hiszton-deacetyláz, fokozza a DNS-kötő hisztonfehérje hiperacetylációját, ezáltal az apoptózist és az autophagiát, tehát gátolja a tumor növekedését, illetve potenciózza a kemo- és radioterápiát<sup>4</sup>. Számos tumoros sejtvonalban *in vitro* és tumoros állatmodellben *in vivo* igazolták tumorgátló hatását<sup>22</sup>. Emberben retrospektív elemzések és egyetlen prospektív vizsgálat igazolja a VPA hatékonyságát magas grádusú agydaganatokban, de randomizált kontrollált vizsgálat ez irányban még nem történt.

Weller és munkatársai retrospektív elemzésében 573, glioblastoma miatt operált beteg túlélését vizsgálta VPA-t szedők vs. nem szedők körében: a VPA szignifikánsan javította a túlélést, de csak azoknál, akik kemo- és radioterápiában is részesültek<sup>23</sup>. Kerkhof és munkatársai a VPA és levetiracetam monoterápia hatását vetették össze glioblastomás betegeknél: a két antiepileptikum egyformán csökkentette a rohamszámot, a valproatot szedők viszont átlagosan két hónappal tovább éltek a levetiracetamot szedőknél<sup>24</sup>. Barker és munkatársai retrospektív elemzésében azon glioblastomás betegek, akik radio- és kemoterápia mellett valproatot kap-

tak, átlagosan kilenc hónappal éltek tovább, mint azok, akik más antiepileptikumot kaptak<sup>25</sup>.

Gyermekkori malignus agydaganatokban (malignus glioma, medulloblastoma, ependymoma) a VPA-szedők túlélése átlagosan 10 hónappal volt hosszabb azokénál, akik nem szedtek VPA-t<sup>26</sup>, a VPA jótékony hatását mutatták ki gyermekkori dif-fúz pontin glioma kezelése során is<sup>27</sup>.

*Redjal* és munkatársai szerint a VPA 28%-kal csökkentette a tumorprogressziót és halálozást glioblastomában, sőt kimutatták azt is, hogy a tumorprogresszió-gátlás dózisfüggő: nagyobb VPA-dózisok jobban csökkentették a tumor progresszióját<sup>28</sup>. Ugyanakkor WHO II és III grádusú gliomákban növelte a progressziót<sup>28</sup>.

Valamennyi fenn tárgyalt közlemény retrospektív elemzésen alapult, a VPA-t a betegek többsége epilepszia indikációban szedte. Eddig egyetlen prospektív fázis II. vizsgálat történt, mely a VPA hatékonyságát vizsgálta glioblastomában – függetlenül az epilepszia fennállásától. A vizsgálat egykarú volt, azaz nem volt kontrollcsoport (valamennyi beteg a sugárkezelés és temozolomid mellé kapta a VPA-t is), eredménye mégis igen kecsegtető, hiszen a medián túlélés 29,6 hónap volt (minimum: 21, maximum 63,8 hónap), ami szokatlanul hosszú. Mellékhatások közül kiemelendő a csontvelő-suppresszió, mely a betegek 32%-ában jelentkezett valamilyen mértékben, de ritkán indokolta a kezelés megszakítását<sup>29</sup>.

Egyéb malignus daganatokban (például emlőcarcinoma, melanoma, fej-nyaki carcinoma) jelenleg is folynak randomizált kontrollált vizsgálatok a VPA hatékonyságáról<sup>30–32</sup>.

Összegezve, *glioblastomában a VPA az első választandó antiepileptikum*, bármilyen rohamtípusban, mivel valószínű, hogy átlagosan 2–10 hónappal növeli a túlélést, javítja a kemo- és radio-terápia hatékonyságát. A VPA hematológiai mellékhatások vonatkozásában azonban fokozott figyelmet igényel a kemoterápia és a VPA együttes alkalmazása. Ugyanakkor hatékonysága kérdéses alacsony malignitású agydaganatokban, így – amíg kellő vizsgálati adat nem áll rendelkezésre – glioblastomán felül, egyéb daganatoknál történő VPA-kezelés javallatáról csak a jelenleg is folyó kontrollált vizsgálatok lezárása után lehet állást foglalni.

## **Valproatkezelés terheseknél és fogamzóképes nőbetegeknél**

Az egészséges, gyógyszert nem szedő populációban a major congenitalis malformációk (MCM) előfordulási gyakorisága 3% körül mozog. Az iro-

dalmi adatok alapján az AE-ot szedő nőknél, monoterápia mellett ez az arány: 3–8%, míg politerápia esetén elérheti akár a 15%-ot is<sup>33</sup>.

A valproat (VPA) potenciálisan súlyos fejlődési rendellenességeket (MCM) okozhat, továbbá a VPA mellett született gyermekek intelligenciája, memóriája, pszichomotoros fejlődése elmaradhat társaikétól, megnő az autizmus és autizmus-spektrum betegségek kockázata. Fontos kiemelni, hogy ebben az esetben rizikóról van szó és a károsodás nem szükségszerű és *dózisfüggő*, mivel:

1. VPA-monoterápia esetén a *major fejlődési rendellenességek előfordulása*: 500–600 mg/nap: 3–4%; 600–1000 mg/nap: 6–8%; 1000–1500 mg/nap: 10%; 1500 mg/nap felett: 20–25%<sup>34</sup>.

2. VPA esetén a születendő *gyermek IQ-ja* (3–6 éves korban mérve) *800–1000 mg/nap feletti VPA-adagoknál* csökkent, ennél alacsonyabb adagok esetében nem mutatható ki IQ-csökkenés<sup>34</sup>.

Mindez különösen azért probléma, mert *a VPA a leghatékonyabb antiepileptikum generalizált és nem kategorizált epilepsziákban*. A VPA adása sokszor elkerülhetetlen még várandósságban is – amennyiben csak ez a gyógyszer szünteti meg a rohamokat. *A gyógyszer okozta rizikó a magzati károsodás, illetve a születendő gyermek fejlődését tekintve kisebb a rohamok által okozott veszélytől*. A rohamok ugyanis mind az anyában, mind a magzatban maradandó – akár halálos – károsodást is okozhatnak. Ez elsősorban a generalizált tónusos-clonusos (GTKR) rohamokra igaz, várandósság alatt ugyanis megnő a rohamokhoz kapcsolt hirtelen halál (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) kockázata<sup>35</sup>. Számos tanulmány felveti, hogy a GTKR okozta magzati hypoxia kognitív deficitet okozhat<sup>33</sup>.

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2014. november 21-i figyelmeztetése alapján a fogamzóképes és várandós nőket *kötelező informálni* a VPA potenciális negatív hatásáról a magzatra, illetve a születendő gyermekre nézve<sup>36</sup>.

Az EMA kiemeli, hogy a betegnek is tudnia kell, hogy amennyiben mégis szükséges a VPA szedése, akkor biztonságos fogamzásgátlást kell alkalmazni, vagy várandósság, illetve gyermekvállalás tervezése esetén haladéktalanul tájékoztatni kell a kezelőorvost. Az EMA a VPA-t felíró, illetve rendelő orvosok számára is hasonló irányt mutat: *általánosságban nem ajánlja a VPA felírását epilepsziában fogamzóképes korban*, illetve ha a VPA használata elkerülhetetlen, akkor mindenképpen *hatékony fogamzásgátlás* szükséges. Az EMA felhívja a figyelmet, hogy *VPA-kezelést csak olyan orvos kezdhet el, aki tapasztalt az epilepszia kezelésében*. Mindazonáltal a jelentés nyomatékosan felhívja a

figyelmet, hogy *a beteget is informálni kell arról, hogy tilos a VPA-t úgy abbahagyni, ha előzetesen nem konzultált a gondozó orvosával*, mivel ez is káros lehet az anyára és a magzatra nézve<sup>37</sup>. Mivel hazánkban az antiepileptikus kezelést *neurológus vagy gyermekneurológus szakorvos felügyeli*, a VPA-kezeléssel kapcsolatos mindenfajta változtatás (annak bevezetése, leállítás, a kezelés előnyéről/hátrányáról szóló beteginformációs kötelezettség) e két szakma orvosainak a *hatásköre*. Mind a Magyar Epilepszia Liga vezetősége<sup>37</sup>, mind az ILAE-Európai Neurológiai Akadémia (EAN) közös bizottsága<sup>34</sup> reagált a figyelmeztetéssel kapcsolatban, mely állásfoglalások az alábbiakban foglalhatók össze.

#### FOGAMZÓKÉPES NŐKNÉL

1. *Idiopathiás generalizált epilepsziában VPA adása első választásként általánosságban nem ajánlott*, ilyenkor más antiepileptikum beállítása mérlegelendő, elsősorban lamotrigin vagy levetiracetam. Mivel egyes epilepsziászindrómákban (például juvenilis myoclonosus epilepszia) a VPA a leghatékonyabb kezelés, ezért a betegnek joga van úgy is dönteni, hogy – kellő felvilágosítást követően – a rohamok szempontjából biztonságosabb (VPA-) kezelést választja, vállalva az MCM kockázatát. JME-ben ugyanis a lamotrigin ritkán fokozhatja a myoclonusokat, a levetiracetam ritkán provokálhat generalizált tónusos-clonusos rohamokat (illetve nem szünteti meg azokat), és az absence-okra nézve is kevésbé effektív<sup>33, 34, 38, 39</sup>.

2. Fokális epilepsziában VPA-beállítás nem javasolt<sup>34</sup>.

3. *Ha csak a VPA biztosítja a rohammentességet, akkor annak elhagyása általánosságban nem javasolt* (különösen a csak VPA-ra reagáló GTKR rohamok esetén!), de *törekedni kell az alacsony dózisra* (500–600 mg/nap, de mindenképpen 1000 mg/nap alatt). Mindenképpen törekedni kell arra, hogy a várandósság tervezett legyen – bár ez sokszor nehézségekbe ütközik. Ilyenkor is folyamatos folsavpótlás szükséges. Nemrég publikált tanulmány alapján az idiopathiás generalizált epilepsziák (juvenilis myoclonus epilepszia, ébredési grand mal epilepszia) túlnyomó többsége kis adag valproat mellett is kontrollálható<sup>40</sup>.

4. Mivel a VPA-t is tartalmazó antiepileptikus politerápia jelenti a legnagyobb kockázatot a magzatra nézve<sup>41</sup>, ezért lehetőleg *monoterápiában adjuk*.

5. Már meglévő *várandósság esetén a VPA-t nem tanácsos elhagyni*. Terhesség alatt mind a valproat elhagyása, mind a valproat lecserélése a generalizált tónusos-clonusos rohamok kockázatát duplájára

növeli<sup>42</sup>. Ezt azért is fontos hangsúlyozni, mert az epilepsziás várandósok mortalitása magasabb, mint a nem epilepsziásoké: az USA-ban 2015-ben végzett felmérés alapján az egészséges szülő nők mortalitása 6/100 000, ugyanez a szám epilepsziás betegeknél 80/100 000<sup>43</sup>. Hasonló adatokat közöltek az Egyesült Királyságból is<sup>44, 45</sup>. Mindezek ellenére a szülés nem ellenjavallt, hiszen kevesebb, mint minden ezredik szülés végződik fatális kimenettel. Ezen számok azonban igazolják, hogy az epilepsziás beteg veszélyeztetett terhes: a várandósság és a szülés fokozott odafigyelést kell, hogy igényeljen mind az epileptológus, mind a nőgyógyász részéről: a szülés és várandósgondozás kiemelt szülészeti-nőgyógyászati centrumban történjen. A magasabb (10-szeres!) halálozás oka nem tisztázott, a legvalószínűbb halálhoz vezető szövödmények a praecclampsia, az ante-/postpartum vérzések és valószínűleg a SUDEP. Az angliai adatok alapján a közvetlenül epilepsziához kapcsolódó halálok 80%-ban SUDEP volt, melynek 2/3-a a szülés előtt, 1/3-a a postpartum szakban történt<sup>43-45</sup>. Fontos hangsúlyozni, hogy a GTKR a SUDEP fő rizikófaktora<sup>46, 47</sup>. Mindez erős érv mellett, hogy a VPA-t nem szabad lecserélni már meglévő terhességnél.

6. Ha a beteg nem tervez gyermeket, akkor fel kell hívni a figyelmét a VPA melletti *biztonságos fogamzásgátlás* szükségességére. A VPA mellett a hagyományos orális antikonceptívumok használata biztonságos fogamzásgátlást jelent (a valproat nem enzimiduktor).

7. Ha VPA-t tervezünk beállítani vagy a beteg VPA-t szed, akkor a beteget és/vagy hozzátartozóját *fel kell világosítani* mind a VPA rohamvédő hatásáról, a rohamok következményeiről, mind a teratogén kockázatról, mind a későbbi IQ-csökkenés és autizmus rizikójáról. Tisztázni kell, hogy a korábbi várandósságok során, illetve a családban fordult-e elő MCM, hiszen az tovább növeli a rizikóját. *A beteg és/vagy hozzátartozójának ezen részletes tájékoztatás alapján kell a döntést meghozni a gyógyszer szedésével, elhagyásával, cseréjével kapcsolatban*.

8. Tisztában kell lenni, hogy *az MCM-nek a valproaton kívül egyéb rizikófaktorai is vannak, ezek közül a legfontosabb az előző terhességek során, illetve a családban előforduló MCM*<sup>33, 48</sup>.

9. *Valamennyi fogamzóképes epilepsziás nőbetegnek profilaktikus folsavpótlásban kell részesülni* (1–3 mg/nap, melybe be kell számítani a „magzatvédő vitaminok” folsavtartalmát is), függetlenül attól, hogy a beteg tervez-e terhességet vagy sem: a terhességek többsége ugyanis nem tervezett, sem az egészségesek, sem az epilepsziás betegek körében<sup>33</sup>.

## IRODALOM

- Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3rd edition. Wiley-Blackwell, 2010. pp 252-260. <https://doi.org/10.1002/9781444325201>
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016;15:210-8. [https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(15\)00314-2](https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(15)00314-2)
- Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Rohrer A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:513-34. <https://doi.org/doi:10.1517/14656566.2016.1127354>
- Juhos V. Agytumörök és epilepszia In: Janszky J, Fogarasi A (eds.). *Klinikai epileptológia*. Budapest: Medicina, 2017: 174-80.
- Levy A, Chen R. Myoclonus: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:21. <https://doi.org/doi:10.1007/s11940-016-0404-7>
- Arnulf I. Kleine-Levin Syndrome. *Sleep Med Clin* 2015;10:151-61. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jsmc.2015.02.001>
- Sriram A, Ward HE, Hassan A, et al. Valproate as a treatment for dopamine dysregulation syndrome (DDS) in Parkinson's disease. *J Neurol* 2013;260:521-7. <https://doi.org/doi:10.1007/s00415-012-6669-1>
- Kovács N. A Parkinson-kór a gyakorló orvosok szemszögéből. *LEGE ARTIS MEDICINAE* 2014;24:406-14.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:1016-26. [https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(07)60461-9)
- Magyar Epilepszia Liga. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról. *Egészségügyi Közlöny* 2017;66(3):689-721.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63. <https://doi.org/doi:10.1111/epi.12074>
- Janszky J, Janszky I, Ebner A. Age at onset in mesial temporal lobe epilepsy with a history of febrile seizures. *Neurology* 2004;63:1296-8. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140701.40447.88>
- Lemmon ME, Kossoff EH. New treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:519-28. <https://doi.org/doi:10.1007/s11940-013-0223-z>
- Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016;43(Suppl 3):S13-8. <https://doi.org/doi:10.1017/cjn.2016.249>
- Janszky J, Halász P, Perényi J, Siska É, Rásonyi G. Progresszív myoclonus epilepszia – rövid irodalmi áttekin-tés és saját eseteink. *Ideggyogy Sz* 1997;50:103-13.
- Tóth V, Rásonyi G, Fogarasi A, Kovács N, Auer T, Janszky J. Juvenile myoclonic epilepsy starting in the eighth decade. *Epileptic Disord* 2007;9:341-5. <https://doi.org/doi:10.1684/epd.2007.0124>
- Juhos V, Gyimesi Cs, Janszky József. Status epilepticus In: Janszky J, Fogarasi A (eds.). *Klinikai epileptológia*. Budapest: Medicina, 2017:309-17.
- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurology* 2010;17:348-55. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x>
- Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011;52:1292-6. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03056.x>
- Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:393-404. <https://doi.org/doi:10.1111/epi.12058>
- Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-López A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother* 2005;39:533-7. <https://doi.org/doi:10.1345/aph.1E358>
- Gefroh-Grimes HA, Gidal BE. Antiepileptic drugs in patients with malignant brain tumor: beyond seizures and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2016;133:4-16. <https://doi.org/doi:10.1111/ane.12437>
- Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011;77:1156-64. <https://doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e31822f02e1>
- Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013; 15:961-7. <https://doi.org/doi:10.1093/neuonc/not057>
- Barker CA, Bishop AJ, Chang M, Beal K, Chan TA. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:504-9. <https://doi.org/doi:10.1007/s00381-012-1997-0>
- Felix FH, de Araujo OL, da Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB. Survival of children with malignant brain tumors receiving valproate: a retrospective study. *Childs Nerv Syst* 2013;29:195-7. <https://doi.org/doi:10.1007/s00381-012-1997-0>
- Felix FH, de Araujo OL, da Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB. Retrospective evaluation of the outcomes of children with diffuse intrinsic pontine glioma treated with radiochemotherapy and valproic acid in a single center. *J Neurooncol* 2014;116:261-6. <https://doi.org/doi:10.1007/s11060-013-1280-6>
- Redjal N, Reinshagen C, Le A, et al. Valproic acid, compared to other antiepileptic drugs, is associated with improved overall and progression-free survival in glioblastoma but worse outcome in grade II/III gliomas treated with temozolomide. *J Neurooncol* 2016;127:505-14. <https://doi.org/doi:10.1007/s11060-016-2054-8>
- Krauze AV, Myrehaug SD, Chang MG, et al. A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients With Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:986-92. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ijrobp.2015.04.038>
- Damaskos C, Valsami S, Kontos M, et al. Histone Deacetylase Inhibitors: An Attractive Therapeutic Strategy

- Against Breast Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:35-46. <https://doi.org/doi:10.21873/anticancer.11286>
31. *Hornig E, Hept MV, Graf SA, Ruzicka T, Berking C.* Inhibition of histone deacetylases in melanoma—a perspective from bench to bedside. *Exp Dermatol* 2016;25:831-8. <https://doi.org/doi:10.1111/exd.13089>.
  32. *Caponigro F, Di Gennaro E, Ionna F, et al.* Phase II clinical study of valproic acid plus cisplatin and cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of Head and Neck-V-CHANCE trial. *BMC Cancer*. 2016; 16:918. <https://doi.org/doi:10.1186/s12885-016-2957-y>
  33. *Juhos V, Janszky J.* Epilepszia és várandósság In: *Janszky J, Fogarasi A* (eds.). *Klinikai epileptológia*. Budapest: Medicina, 2017:355-61.
  34. *Tomson T, Marson A, Boon P, et al.* Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006-19. <https://doi.org/doi:10.1111/epi.13021>.
  35. *Edey S, Moran N, Nashef L.* SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55(7):e72-4. <https://doi.org/doi:10.1111/epi.12621>.
  36. *European Medicines Agency.* Assessment Report. Procedure Under Article 31 of Directive 2001/83/EC Resulting from Pharmacovigilance Data. 2014. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500177352.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500177352.pdf)
  37. *Magyar Epilepszia Liga.* Állásfoglalás a valproat készítmények használatával kapcsolatban epilepsziában terhességben és fogamzóképes nőbetegeknél. *Ideggyogy Sz* 2015; 68:143.
  38. *Janszky J, Rásonyi G, Halász P, et al.* Disabling erratic myoclonus during lamotrigine therapy with high serum level—report of two cases. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:86-9. <https://doi.org/10.1097/00002826-200003000-00005>
  39. *Szucs A, Clemens Z, Jakus R, et al.* The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia* 2008;49:1174-9. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01585.x>
  40. *Miró J, Aiguabella M, Veciana M, et al.* Low-dose sodium valproate in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurol Scand* 2014;129:e20-3. <https://doi.org/doi:10.1111/ane.12216>.
  41. *Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.* Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology* 2015;85:866-72. <https://doi.org/doi:10.1212/WNL.0000000000001772>.
  42. *Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.* Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia* 2016;57:e173-7. <https://doi.org/doi:10.1111/epi.13437>
  43. *MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S.* Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;72:981-8. <https://doi.org/doi:10.1001/jamaneurol.2015.1017>.
  44. *Adab N, Kini U, Vinten J, et al.* The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1575-83. <https://doi.org/doi:10.1136/jnnp.2003.029132>
  45. *Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ, MBRRACE-UK.* Saving Lives. Improving Mothers' Care—Lessons Learned to Inform Future Maternity Care From the UK and Ireland Confidential Enquiries Into Maternal Deaths and Morbidity 2009-12. National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; Oxford, England: 2014. letöltés: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrrace-uk/reports/Saving%20Lives%20Improving%20Mothers%20Care%20report%202014%20Full.pdf>
  46. *Shorvon S, Tomson T.* Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011;378:2028-38. [https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(11\)60176-1](https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(11)60176-1).
  47. *Toth V, Hejjel L, Fogarasi A, et al.* Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *Eur J Neurol* 2010;17:780-7. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02939.x>.
  48. *Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.* Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology* 2015;85:580-8. <https://doi.org/doi:10.1212/WNL.0000000000001840>

# VALIDATION OF THE HUNGARIAN VERSION OF THE TEST YOUR MEMORY

László Róbert KOLOZSVÁRI<sup>1</sup>, Zoltán György KOVÁCS<sup>2</sup>, Gergő József SZŐLLŐSI<sup>3</sup>, Szilvia HARSÁNYI<sup>4</sup>, Ede FRECSKA<sup>2</sup>, Anikó ÉGERHÁZI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Family and Occupational Medicine, Faculty of Public Health, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>3</sup>Department of Preventive Medicine, Division of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>4</sup>Department of Health Systems Management and Quality Management for Health Care, Faculty of Public Health, University of Debrecen, Debrecen, Hungary



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0267> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A TESZTELD A MEMÓRIÁDAT (TEST YOUR MEMORY) MAGYAR VÁLTOZATÁNAK VALIDÁLÁSA

Kolozsvári LR, MD, PhD; Kovács ZG, MD; Szöllősi GJ; Harsányi S; Frecska E, MD, PhD; Égerházi A, MD, PhD  
**Ideggyogy Sz 2017;70(7–8):267–272.**

Concerns regarding the projected prevalence of Alzheimer's disease (AD) over the next several decades have stimulated a need for the detection of AD in its earliest stages. A self-administered cognitive test (Test Your Memory, TYM) is designed as a short, cognitive screening tool for the detection of AD.

Our aim was to validate the Hungarian version of the Test Your Memory (TYM-HUN) test for the detection of AD. The TYM-HUN was applied in case of individuals aged 60 years or more, 50 patients with AD and 50 healthy controls were recruited into the study. We compared the diagnostic utility of the Hungarian version of the TYM in AD with that of the Mini-Mental State Examination (MMSE). The sensitivity and specificity of the TYM-HUN in the detection of Alzheimer's disease were determined.

The patients with AD scored an average of 15.5/30 on the MMSE and 20.3/50 on the TYM-HUN. The average score achieved by the members of the healthy control group was 27.3/30 on the MMSE and 42.7/50 on the TYM. The total TYM-HUN scores significantly correlated with the MMSE scores (Spearman's rho,  $\rho=0.8830$ ;  $p<0.001$ ).

Multivariate logistic regression model demonstrated that a one-point increase in the TYM score reduced the probability of having AD by 36%. The optimal cut-off score on the TYM-HUN was 35/36 along with 94% sensitivity and 94% specificity for the detection of AD.

The TYM has a much wider scoring range than the MMSE and is also a suitable screening tool for memory problems, furthermore, it fulfils the requirements of being a short cognitive test for the non-specialists.

The TYM-HUN is useful for the detection of Alzheimer's dis-

Az elkövetkező néhány évtizedben várható az Alzheimer-kór (AK) egyre gyakoribb előfordulása, mely még sürgetőbbé teszi, hogy a betegséget minél korábbi stádiumában ismerjük fel. A Teszteld a memóriádat (Test Your Memory – TYM) egy önkitöltős, rövid kognitív szűrőteszt, mely az Alzheimer-kór felismerésére ajánlott.

Célunk a Teszteld a memóriádat magyar változatának (TYM-HUN) validálása volt AK-ban.

Hatvanéves és ennél idősebb személyeket vizsgáltunk a TYM-HUN teszttel, 50, Alzheimer-dementiában szenvedő beteget és 50 egészséges kontrollszemélyt vontunk be a vizsgálatba. A TYM-HUN és a Mini Mental Teszt (MMSE) diagnosztikus értékét hasonlítottuk össze Alzheimer-dementiában. Meghatároztuk a TYM-HUN szenzitivitását és specifikitását is az AK felismerésében.

Az AK-betegek átlagos MMSE-pontszáma 15,5/30, a TYM-HUN teszten 20,3/50 volt. Az egészséges kontrollcsoport tagjainak átlagos MMSE-pontszáma 27,3/30, a TYM-HUN-pontszáma 42,7/50 volt. A TYM-HUN teljes pontszáma szignifikánsan korrelált az MMSE pontszámával (Spearman's rho,  $\rho=0,8830$ ;  $p<0,001$ ). A többváltozós logisztikus regressziós modell alapján a TYM egy pontszám-mal való emelkedése 36%-kal csökkenti az AK valószínűségét. A TYM-HUN teszten 35/36 bizonyult optimális ponthatárnak az AK felismerésére, ahol a teszt szenzitivitása és specifikitása is 94%.

A TYM teszt alkalmas szűrőeszköz a memóriaproblémákra, nagyobb ponthatárokkal rendelkezik, mint az MMSE, valamint teljesíti a nem specializálódott szakmai személyzet elvárásait is a rövid kognitív szűrőtesztel szemben.

Correspondence: Anikó ÉGERHÁZI, MD, PhD, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary; Nagyerdei krt. 98., Debrecen, 4012 Hungary. E-mail: egerhazi@med.unideb.hu  
<http://orcid.org/0000-0001-5460-7121>

Érkezett: 2017. március 22. Elfogadva: 2017. május 11.

ease and can be applied as a screening test in Hungarian memory clinics as well as in primary care settings.

**Keywords:** *Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, cognitive screening test, Test Your Memory, validation, primary care*

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia and is a complex, chronically progressive neurodegenerative disease. Mild cognitive impairment (MCI) represents a transitory stage between normal aging and early dementia, and it is a clinical syndrome of focal cognitive impairment that has been associated with an increased risk of AD<sup>1</sup>. The probable increase in the prevalence of AD over the next several decades has urged a greater need for the detection of AD in its earliest stages. A quick, sensitive test which is suitable not only for the use by well-trained examiners in memory clinics but also by non-specialists in the primary care is necessary. A new assessment tool named as the Early Mental Test having been developed by a Hungarian study team of the University of Szeged, the validation of which is currently in progress, would probably be a sensitive screening test for the detection of MCI due to AD in primary care settings<sup>2</sup>. There are many cognitive tests available, but only few of them meet the main expectation of being suitable for the widespread use by a non-specialist. The three major requirements of the test could be: it should take minimal operator time to apply, it should test a reasonable range of cognitive functions, and the test should be sensitive to AD. The Test Your Memory (TYM) test fulfils these requirements, as it is a new cognitive test which is quick to administer and tests a large number of cognitive skills<sup>3</sup>. The TYM was compared to other neuropsychological assessment tools and good correlation was found, the test performed better in discriminating between variations of cognition and showed more correspondence with the neuropsychological assessment than the Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>4,5</sup>. The TYM was tested within a community-based setting and has demonstrated promising diagnostic test accuracy<sup>6</sup>.

## Objective

The objective of this study was to validate the Hungarian version of the Test Your Memory (TYM-HUN) test, a self-administered cognitive

A TYM-HUN használható az Alzheimer-kór felismerésére és jól alkalmazható szűrőteszt a magyar memóriaklinikák és az alapellátásban dolgozók számára is.

**Kulcsszavak:** *Alzheimer-dementia, enyhe kognitív zavar, kognitív szűrőteszt, Test Your Memory, validálás, alapellátás*

screening tool designed for the detection of Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI). As the first step of the adaptation process, this study was aimed to establish the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the TYM-HUN in the detection of AD by examining the relation between subject performance on the TYM-HUN and on the MMSE in a population sample including people with Alzheimer's disease.

## Methods

### ASSESSMENT OF COGNITIVE STATE

The cognitive status of the subjects was assessed by the MMSE and by the TYM test, which was followed by a comparison of the subjects' results on these tools. The TYM test is a series of 10 self-administered tasks. The test involves tasks assessing orientation, the ability to copy a sentence, semantic knowledge, calculation, verbal fluency, similarities, naming, visuospatial abilities and the ability to recall a sentence. The subject's ability to do the test is also rated<sup>3</sup>. The TYM is presented on the two sides of a single sheet of paper, it takes about 5 minutes to complete, and it can be completed with minimal supervision. The maximum score is 50/50 (tymtest.com). After receiving permission from the author, the translation and back translation from English into Hungarian were performed by two independent translators. Based on the mutual consent of the authors, the Hungarian version of the TYM test underwent certain subtle modifications to be more adaptable in the Hungarian cultural context. On the one hand, in the verbal fluency section the task of listing four creatures beginning with "S" was substituted for naming four creatures beginning with "K", as there are much more living beings whose Hungarian names begin with "K" than with "S". On the other hand, in the task testing the visuospatial abilities the letter "W" was turned to the letter "M". Although the letter "W" is also part of the Hungarian alphabet, it is less commonly used

than the letter “M”. These modifications did not alter the tasks essentially, but made them more relevant to the Hungarian language.

#### PARTICIPANTS

50 patients with probable AD (according to the criteria of NINCDS-ARDA and DSM-5)<sup>7, 8</sup> were included in the adaptation process. The patients were recruited from the Department of Psychiatry of the University of Debrecen, from primary care practices and from care homes. Skull CT/MR imaging was performed in all of the AD cases. The patients also underwent a laboratory test, which involved the examination of the blood glucose level, hepatic, renal and thyroid functions and the total blood count. One of our exclusion criteria was depression which was examined using the Beck Depression Inventory, while other exclusion criteria were chronic alcoholism, major psychiatric disorders, and taking significant amount of psychotropic substances. The patients were not controlled regarding their somatic disorders and the medications they took for those comorbidities. The severity of dementia was determined based on the MMSE scores. According to this, we considered a patient to be suffering from severe dementia if he/she gained less than 10 points on the MMSE. If the MMSE score reached by a patient fell into the range of 10-14, he/she was considered to have dementia of a moderate degree. A score in the 15-23 range meant mild degree dementia, while a score between 24-30 was considered to be non-demented. Based on these, 11 of our AD patients had severe dementia, 10 patients was suffering from dementia of a moderate degree, while 29 patients had mild-degree dementia. The healthy control group (HC) consisted of 50 non-demented subjects over 55 years of age, who were recruited from the family members of the patients.

#### STATISTICAL METHODS

The statistical dependencies of the two datasets' scores (TYM-HUN and MMSE) were analysed with Spearman's rank correlation. Based on the MMSE score, multivariate logistic regression model was applied to identify how the age and gender adjusted TYM score affects the risk of developing AD, where the independent variables were the patient age, gender and the TYM score, while the dependent variable was the dichotomized state of having AD based on the MMSE score (<24). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were established.

Receiver operating characteristic (ROC) curve was created for TYM-HUN scores. The statistical analyses were performed with STATA 11.1 (Statacorp LP. College Station, TX, USA).

#### ETHICAL CONSIDERATIONS

The ethical permission for the validation of the Hungarian version of the Test Your Memory (TYM-HUN) test was obtained from the Hajdu-Bihar County's Government Office of Public Health's Services according to the recommendations of the Regional and Institutional Research Ethics Committee of the Medical and Health Science Centre of the University of Debrecen (Number of permission: DE OEC RKEB/IKEB 3852-2013).

## Results

The results of 100 adults aged 50-83 years - 50 patients with probable AD (mean age  $72.16 \pm 8.58$  years) and 50 healthy control (HC) participants (HC mean age  $69.72 \pm 7.47$  years) - were analysed. The female to male ratios were 29:21 and 36:14 in the AD- and HC-groups, respectively (**Table 1**). The patients with AD scored an average of  $15.5 \pm 5.7/30$  on the MMSE and  $20.3 \pm 9.4/50$  on the TYM-HUN. The average score of the healthy control group members was  $27.3 \pm 1.7/30$  on the MMSE and  $42.7 \pm 4.5/50$  on the TYM.

The age distribution of the sample was tested for normality with Shapiro-Wilk test ( $p=0.094$ ), which was not significant. The comparison of the group's mean age was calculated with two sample t-test ( $p=0.1325$ ). The gender distribution was calculated using Chi-square test which showed no significant differences between the gender distribution of the two groups ( $p=0.142$ ). These calculations imply that our samples were comparable with respect to age and gender.

In case of patients with dementia, no significant difference was found between the subjects' mean TYM-HUN score when comparing them according to their gender (male= $20.90$ ; 95% CI: [17.34-24.47]; female= $19.93$ ; 95% CI: [16.18-23.69]), education (primary= $19.23$ ; 95% CI: [15.67-22.79], secondary= $22.50$ ; 95% CI [18.36-26,64] and tertiary= $20.33$ ; 95% CI: [11.26-29.41]) and age groups (**Figure 1**), because the relevant 95% confidence intervals overlapped in all cases.

The normality of the MMSE and TYM-HUN scores were also tested using the Shapiro-Wilk test, both results were significant ( $p < 0.001$ ), that is why



**Table 1.** Demographic data of healthy control participants and AD patients

Age groups (years)  Gender/ Education	HC						HC all	AD							AD all	Total (AD+ HC)
	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80+		50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80+		
Male	1	5	3	3	1	1	14	1	3	4	6	4	1	2	21	35
Elementary	0	1	1	0	0	0	2	0	1	3	3	1	1	1	10	12
Secondary	0	3	1	3	1	1	9	1	2	1	2	3	0	1	10	19
High	1	1	1	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1	4
Female	0	9	9	4	10	4	36	0	0	2	3	4	8	12	29	65
Elementary	0	1	2	2	2	3	10	0	0	2	2	2	4	11	21	31
Secondary	0	3	5	2	5	1	16	0	0	0	0	2	3	1	6	22
High	0	5	2	0	3	0	10	0	0	0	1	0	1	0	2	12
Total	1	14	12	7	11	5	50	1	3	6	9	8	9	14	50	100

Education: Elementary ≤ 8 years, Secondary 9-12 years, High > 12 years

we applied Spearman's rank correlation to investigate the correlation between the two scores. The total TYM-HUN scores significantly correlated with the MMSE scores (Spearman's rho,  $\rho=0.8830$ ;  $p<0.001$ ).

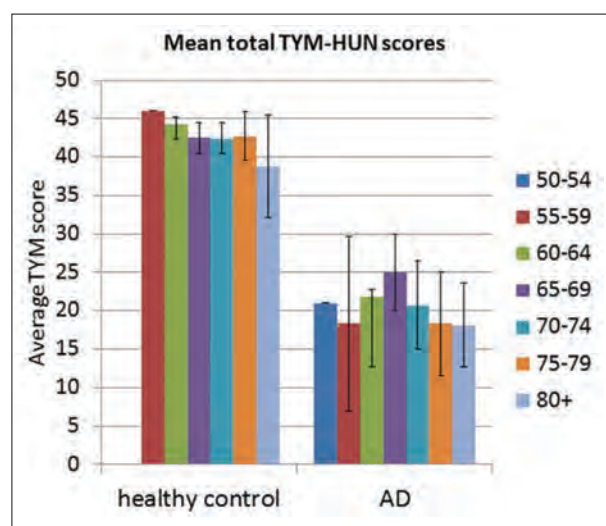
Multivariate logistic regression model was used to determine how the TYM-HUN score affects the outcome of being demented, that is, whether there is any correlation between the TYM-HUN score and the development of Alzheimer's dementia. A 1 point increase in the TYM-HUN score resulted in a 36% reduction of the probability of developing AD (OR=0.64,  $p<0.001$ ).

Based on the sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV) results, the ideal cut-off point seems to be 35/36 (Table 2).

The receiver operating characteristic (ROC) curve created based on the TYM-HUN scores using the presence/absence of dementia as the criterion variable is presented on Figure 2.

## Discussion

The diagnostic value of the Hungarian version of the Test Your Memory test correlated with the MMSE scores. The MMSE has been the standard short cognitive test for 30 years, has many strengths, but does not fulfil the requirements of a brief screening test for the non-specialists. The MMSE is widely used, but the small range of its scores limits its suitability for a more sensitive assessment of the cognitive function. The TYM has a much wider scoring range than the MMSE. The test is also a suitable screening tool for memory

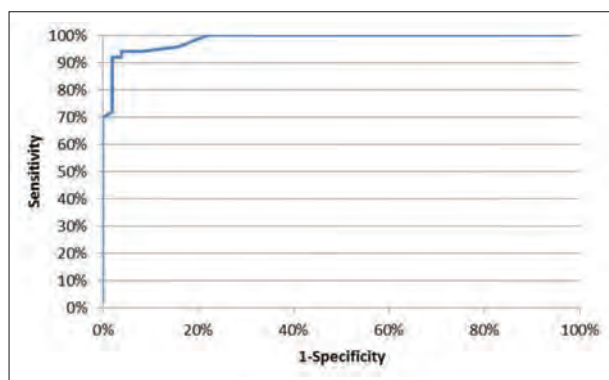


**Figure 1.** Mean total TYM-HUN scores in healthy control participants and AD patients grouped according to age (5 years)

problems and fulfils the requirements of being a short cognitive test for the non-specialists. It has a brief but rigorous scoring system, which needs only a 10-minute training. The high negative predictive value of scores  $\geq 36$  shows that in unselected groups a good score makes AD unlikely. However, the TYM test cannot be used for establishing the diagnosis of AD, but it is a good screening tool for memory problems. Our results and findings are consistent with the reliability of the TYM test having been reported in other languages previously. In the case of the Spanish version of the TYM (TYM-S) a sensitivity of 0.94 with a specificity of 0.89 in the cut-off point of  $\leq 36/50$  was obtained to identify subjects with dementia (with the TYM Score

**Table 2.** Results of receiver operating characteristics analysis for the detection of Alzheimer's disease with the use of the TYM in patients with AD and in age-matched controls

Cut off points	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
34/35	94%	96%	96%	94%
35/36	94%	94%	94%	94%
36/37	94%	92%	92%	94%
37/38	96%	87%	86%	95%
39/40	100%	78%	82%	100%



**Figure 2.** Receiver operating characteristic (ROC) curve for TYM-HUN scores differentiating between healthy controls ( $n=50$ ) and patients with Alzheimer's disease ( $n=50$ )

adjusted according to the educational level)<sup>9</sup>. A cut-off point of 34 was optimal for detecting dementia with a sensitivity of 0.96 and a specificity of 0.96 in the case of the Turkish version (TYM-TR)<sup>10</sup>. A sensitivity of 0.96 with a specificity of 0.91 in the cut-off point of 42/43 was obtained regarding the detection of AD patients in the case of the Japanese version of the TYM (TYM-J)<sup>11</sup>. The higher ideal cut-off point obtained in the Japanese study could be explained by the fact that their recruited patients with AD had early or mild dementia, while our patient population involved patients with severe-moderate AD as well.

When testing the patients with dementia, the scores reached on the TYM-HUN correspond well with the scores earned on the MMSE. In addition to this, the sensitivity and specificity of the Hungarian version of the TYM concerning to Alzheimer's disease is appropriate.

#### STRENGTHS AND LIMITATIONS

The TYM-HUN is a useful self-administered instrument that takes minimal operator time to apply, tests a reasonable range of cognitive func-

tions, has a much wider scoring range than the MMSE, and is sensitive to mild-moderate-severe AD. The evaluation and interpretation of the test can be learned simply by assistants as well, which makes the instrument suitable for applying in general practices too. The TYM can be used successfully in patients with more severe dementia, visual problems, or other physical disabilities as well, but subjects with these impairments may not be able to complete this test in a self-administered way. More than half of the included patients could be classified into the category of patients with mild AD in our study, but patients with moderate and severe AD were also included.

Comparing our version of the TYM with the original test<sup>3</sup>, the average TYM-HUN result in our population of patients with AD is lower than the average score gained by AD-patients on the very first version of the TYM.

This issue might be explained by several factors:

On the one hand, the included patients could be classified not only into the category of patients with mild AD, but into the category of patients with moderate and severe AD as well.

On the other hand it might be supposed that the current version of the TYM-HUN is not adjusted to the Hungarian cultural and historical features appropriately.

The average TYM-HUN score achieved in our healthy control group is 5 points fewer than the average TYM score reached in the control group of the original study<sup>3</sup>. This can also point to the possibility that the test may show less correspondence with the Hungarian cultural characteristics and with our historical antecedents.

The fact that 42% of our demented patients suffered from severe- or moderate-degree dementia limited us to reach conclusions regarding the validity of the TYM-HUN for the early stage of AD. However, as several publications suggest that both the TYM and its different adaptations are promising cognitive tools in the detection of this cognitive state, we should focus on patient populations hav-

ing mild cognitive impairment in the continuation of the adaptation process.

A further limitation of our study is that the patients were examined by only one person, thus the inter-rater reliability could not be investigated.

## Conclusion

The Hungarian version of the TYM test is a valid and reliable tool for detecting dementia in a Hungarian speaking population. The TYM-HUN

seems to be an easy to use and quick diagnostic assessment test at memory clinics and also in primary care settings. The educational and cultural differences could also influence the patients' results on the TYM-HUN, thus, there might be a need for developing further Hungarian versions of the TYM-HUN test in the future. The next steps of the adaptation process are to modify the current version of the TYM-HUN and to determine if the test has validity for the detection of the early stage of AD and MCI in the Hungarian population as well.

## REFERENCES

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
2. Kalman J, Pakaski M, Hoffmann I, Drotos G, Darvas Gy, Boda K, et al. Early Mental Test – Developing a screening test for mild cognitive impairment. *Ideggyogy Sz* 2013;66 (1-2):43-52.
3. Brown J, Pengas G, Dawson K, Brown LA, Clatworthy P. Self administered cognitive screening test (TYM) for detection of Alzheimer's disease: cross sectional study. *BMJ* 2009;338:b2030. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2030>
4. Koekkoek PS, Gehm R, van den Berg E, van Sonsbeek S, Gorter KJ, Kappelle LJ, et al. The "Test Your Memory" test performs better than the MMSE in a population without known cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2013;328: 92-7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.02.028>
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
6. Ozer S, Noonan K, Burke M, Young J, Barber S, Forster A, Jones R. The validity of the Memory Alteration Test and the Test Your Memory test for community-based identification of amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia* 2016; 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.014>
7. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34: 939-44. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
8. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
9. Slachevsky A, Mu-oz C, Henríquez F, Delgado C. Test Your Memory Spanish version (TYM-S): Validation of a self-administered cognitive screening test. *Alzheimer's & Dementia* 2013;9(4):P458-P9. <https://doi.org/10.1002/gps.4055>
10. Mavis I, Özbabalikadapinar BD, Yenilmez C, Aydin A, Olgun E, Bal C. Test your memory-Turkish version (TYM-TR): reliability and validity study of a cognitive screening test. *Turk J Med Sci* 2015; 45: 1178-85. <https://doi.org/10.3906/sag-1405-120>
11. Hanyu H, Maezono M, Sakurai H, Kume K, Kanetaka H, Iwamoto T. Japanese version of the Test Your Memory as a screening test in a Japanese memory clinic. *J Psychiatr Res* 2011;190(1):145-8. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.025>

# ELŐNYÖS A MÁSODVONALBELI IMMUNMODULÁNS KEZELÉS SCLEROSIS MULTIPLEXBEN?

RÁCZ Lilla<sup>1</sup>, BERÉNYI Ervin<sup>2</sup>, BARSÍ Péter<sup>3</sup>, BERNÁTH Dávid<sup>1</sup>, CSÉPÁNY Tünde<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen  
<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Intézet, Debrecen  
<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, MR Kutatóközpont, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0275>

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

**Célkitűzés** – Az első bizonyítottan hatásos monoklonális antitest-, a natalizumabkezelés 2010 óta Magyarországon is elérhető. Monoterápiában speciális ellenőrző programmal alkalmazható relapsussal-remisszióval jellemezhető körlefedésű sclerosis multiplex (SM) kezelésére. Vizsgálatunk célja volt, hogy natalizumabkezelésben részesülő betegeknek követését értékeljük egy SM-betegek számára készült elektronikus adatbázis segítségével. A betegség klinikai aktivitását az éves relapsusrátával és a betegek funkcionális állapotának (EDSS-érték) változásával, radiológiai aktivitását protokoll szerint végzett koponya-MR-vizsgálatokkal, a kognitív működést PASAT tesztekkel mértük. Az adatokat, a nemkívánatos eseményeket iMed szoftver segítségével rögzítettük.

**Eredmények** – Harmincegy betegnél indítottunk natalizumabkezelést az első klinikai tünet megjelenése után  $6,5 \pm 5,8$  évvel. A követést 2010-től, az értékelést átlagosan 67 (minimum: 14, maximum: 128) infúziót követően 2016. decemberben végeztük. A kezelést egy esetben neutralizáló antitest jelenléte miatt, két esetben terhesség, egy esetben natalizumabkezeléssel összefüggésbe nem hozható malignus betegség kialakulása miatt hagytuk abba. A kezelést jól tolerálták, súlyos mellékhatás nem volt. A kezelés indítását megelőző 12 hónapban észlelt relapsusráta  $1,7 \pm 0,99$ -ről  $0,03 \pm 0,18$ -ra ( $p < 0,000001$ ) csökkent már az első 12 hónapban és a követés során hasonlóan alacsony szinten maradt. Két beteg kivételével az EDSS stagnált vagy mérséklődött. Koponya- és gerinc-MR-vizsgálá-

## IS SECOND-LINE IMMUNOMODULATORY TREATMENT EFFECTIVE IN MULTIPLE SCLEROSIS?

RÁCZ L, MD; BERÉNYI E, MD, PhD; BARSÍ P, MD, PhD; BERNÁTH D; CSÉPÁNY T, MD, PhD

**Ideggyogy Sz 2017;70(7–8):275–283.**

**Purpose** – Natalizumab is the first evidence based monoclonal antibody, which was launched for treatment in relapsing remitting multiple sclerosis in Hungary in 2010. Standardized follow-up is required to use it. Our aim was to evaluate the efficacy and to monitor the safety of natalizumab treatment by using an electronic database established for MS registry. Clinical activity was measured by annual relapse rates, functional status of patients measured by EDSS and MFSC. Radiological activity was evaluated by standard MRI protocol. Data, results of MS patients and side effects of natalizumab treatment were recorded in iMed software.

**Results** – 31 patients started the natalizumab treatment after  $6.5 \pm 5.8$  years from the onset of MS. The efficacy of treatment was evaluated after a mean of 67 (min: 14 max: 128) infusions in December 2016. The drop-out rate was low, due to the presence of neutralising antibodies in one case, pregnancy in two cases and development of malignant disease in one case which was not related to the natalizumab treatment. The treatment was well tolerated with excellent compliance without serious side effects. The annual relapse rate reduced from a mean of 1.7 to 0.03 ( $p < 0.000001$ ) in the first 12 months of treatment compared to the pretreatment 12 month activity, and it stayed at low level during the whole follow up. EDSS was stable or improved with an exception of two cases. In 23 subjects (77%) lack of new/enlarging T2 lesions and lack of gadolinium-enhancing lesions on MRI were observed. 18

Levelező szerző (correspondent): Dr. CSÉPÁNY Tünde, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Intézet; 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. Telefon: (06-52) 411-600/54202, fax: (06-52) 453-590, e-mail: [csepany@med.unideb.hu](mailto:csepany@med.unideb.hu)  
<http://orcid.org/0000-0002-8305-3209>

Érkezett: 2017. március 20. Elfogadva: 2017. május 9.

tokkal 23 betegnél (77%-ban) a T2-gócok száma nem változott vagy csökkent, aktivitásra utaló jel nem volt. NEDA-3-kritérium 18 betegnél (60%) teljesült. A kognitív működést tükröző PASAT teszt öt eset kivételével egyenletesen javult.

**Következtetések** – A másodvonalbeli natalizumabkezelés rendkívül hatékonynak bizonyult a korábbi terápiára nem reagáló relapszáló-remittáló sclerosis multiplexes betegekben is.

**Kulcsszavak:** sclerosis multiplex, natalizumab, iMed, NEDA

patients (60%) had no evidence of disease activity (NEDA-3). PASAT test improved in most of the cases.

**Conclusion** – The natalizumab therapy was very effective in all cases including those patients who had active disease under the previous immunomodulatory treatment.

**Keywords:** multiple sclerosis, natalizumab, iMed, NEDA

A sclerosis multiplex (SM) krónikus, gyulladással és neurodegeneratív folyamatokkal jellemzett központi idegrendszeri betegség. A közel 25 évvel ezelőtt igazolt első, részlegesen hatékony immunmoduláns készítmény óta folyamatosan bővülő relapszáló-remittáló sclerosis multiplexes (RRSM-) betegek kezelése átalakította a sclerosis multiplexes betegek gondozását, egyre több neurológus figyelmét felkeltve. Az első, klinikai vizsgálatokban 2002-ben indított, 2007-ben törzkönyvezett, monoklonális antitest-terápia, a natalizumabkezelés a lymphocyták felszínén expresszálandó  $\alpha 4$  integrint blokkolja, mely az endothelhez való kötődésben fontos, így a lymphocyták bejutását gátolja a központi idegrendszerbe. A fázis III-as kontrollált és obszervációs program keretében közölt nyílt vizsgálatokban igazolt gyulladáscsökkentő hatékonysága a mai napig a leghatékonyabb immunmoduláns készítmények közé sorolja<sup>1-7</sup>. A natalizumab igen hatásos, nemcsak a teljes betegpopulációban, hanem az igen aktív betegséggel jellemzett alcsoportban is, akár első vonalban, akár másodvonalban választjuk<sup>5, 8</sup>. Az AFFIRM vizsgálatban a klinikai relapszusráta 68%-kal csökkent ( $p < 0,001$ ) a kezelés első évében a natalizumabbal kezelt csoportban a placebóval kezelt csoporthoz képest, és tartósan így maradt a kezelés következő éveiben. A tartós progresszió kockázata 42–54%-kal csökkent ( $p < 0,001$ ) a placebót kapó csoporthoz viszonyítva<sup>1</sup>. A gyulladáscsökkentő hatást MR-vizsgálatokkal is alátámasztották, sőt új fogalmat vezettek be a hatékonyság elemzésére, a *betegség aktivitásának teljes megszüntetése* fogalmat. Klinikai aktivitástól mentesnek akkor tartjuk a beteget, ha nincs relapszusa és nincs progresszió, azaz nem nő tartósan az Expanded Disability Status Score (EDSS). Radiológiai inaktivitásról akkor beszélünk, ha nincs gadoliniumot (Gd) halmozó laesio, és nincs új vagy megnagyobbodott, fokozott jelintenzitású T2-góc. A klinikai és a radiológiai eredményeket egyesítve

született meg a fogalom a betegség aktivitásmentes állapotára (NEDA, no evidence of disease activity), mely 37% volt a natalizumabot és 7% a placebót kapó csoportban<sup>8</sup>. A hatékonyság mellett a biztonságos adagolás elérése érdekében a korábbiaktól eltérő, szigorúbb követési protokoll mellett a natalizumab hazánkban is elérhetővé vált 2010-ben a neurológiai szakmai kollégium által jóváhagyott, korlátozott számú, korábban már immunmoduláns kezeléssel foglalkozó SM-centrumokban<sup>9</sup>. A prospektív követés alapja egy ingyenesen elérhető, úgynevezett iMed helyileg használt szoftver segítségével, a centrumokban kezelt betegek adatainak lokális számítógép-adatbázisokban rögzítése volt, mely lehetővé teszi a betegek állapotának követését és értékelését egyénre szabottan, helyileg vagy centrumokban összegezve, sőt nemzeti vagy nemzetközi értékelésre is lehetőséget nyújt<sup>10</sup>. Vizsgálatunkban a Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika Neuroimmunológiai szakrendelésén gondozott és 2002–2016 között natalizumabbal kezelt betegek klinikai követése során szerzett adatokat mutatjuk be, fókuszálva a betegségaktivitás-mentes betegek arányára és biztonságosságra.

## Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika Neuroimmunológiai szakrendelésén 31, natalizumabbal kezelt RRSM-betegek adatait 2016. decemberben értékeltük. A kezelésre és az adatbázisban való részvételhez a kezelés kezdetekor valamennyi beteg írásbeli beleegyezést adott. Az RRSM diagnózis minden betegnél McDonald-kritérium szerint definitív volt. A natalizumabot négy beteg AFFIRM vizsgálat<sup>1</sup> keretében első vonalban (a kezelést megelőző évben legalább egy relapszus jelenléte, EDSS: 0–5,0 között), egy esetben rapidan induló betegség miatt és 26 betegnél az alkalmazott

immunmoduláns kezelés alatt is nagyon aktív betegség (egy év alatt legalább egy relapszus és a koponya-MR-felvételen legalább kilenc T2- és/vagy Gd-halmozó laesio vagy legalább két relapszus és a koponyafelvételen növekvő T2- és/vagy Gd-halmozó laesio) miatt másod-, harmad- vagy negyedvonalban indikált kezelésként kapták.

A natalizumabinfúziót intravénásan négyhetente egy alkalommal rendszeresen adtuk. A rendszeres klinikai követés során relapszuskontroll, részletes neurológiai vizsgálat, EDSS, kognitív működést is vizsgáló tesztek (SDMT, MFSC), fáradékonyságra, életminőség-felmérésre irányuló kérdőívek felvétele is történt. A radiológiai aktivitást demyelinisatiós protokoll szerint végzett MR-vizsgálatokkal követtük. A kezelés megkezdése előtt, majd évente koponya-, cervicalis és thoracalis gerinc-MR-vizsgálat készült. A felvételeken látható T1-, T2- és Gd-halmozó gócot neuroradiológus értékelt. A natalizumabkezelés hatékonyságát a betegség aktivitásának hiányával jellemeztük. Az AFFIRM vizsgálat post hoc analízise során használt kritériumot alkalmaztuk a betegség klinikai aktivitásának megítélésére: új relapszus jelentkezése és/vagy tartós progresszió megjelenése<sup>8</sup>. A progresszió kritériuma a következő: ha az EDSS kiinduláskor: 0 pont, akkor 1,5 pont növekedés; ha 1,0–5,0 pont között, akkor legalább 1,0 pont növekedés; ha >5,5 pont, akkor 0,5 pont növekedés. Az EDSS-mérést ugyanaz a neurológus végezte a követés során. Radiológiai aktivitásmentes állapot kritériuma volt: Gd-halmozó gókok hiánya és a T2-gókok számának, méretének változatlanlansága vagy csökkenése.

A progresszív multifokális encephalopathia (PML) -rizikóbecslés részeként anti-JCV-ellenanyag-vizsgálatot STRATIFY JCV Dx SELECT assay-vel koppenhágai központi laboratóriumban végeztek. A tesztet JCV-ellenes antitestnegatív esetben két év kezelést követően hathavonta ismételtük. JCV-ellenes antitestpozitív esetben két év natalizumabkezelést követően a koponya-MR-vizsgálatot félévente ismételtük. JCV-ellenes antitestpozitív esetben 24 hónapot meghaladó natalizumabkezelés folytatásaként évente az állapotot értékelve a kezelés folytatásához a beleegyezést írásban rögzítettük.

A betegek adatait, az elvégzett klinikai vizsgálatok eredményeit, a kezeléseket, mellékhatásokat iMed szoftver segítségével számítógépben rögzítettük, a kórlefolyást szoftver segítségével grafikusan megjelenítettük, illetve Excel fájlba exportáltuk és dolgoztuk fel (Microsoft Excel Redmond, Washington: Microsoft, PASW Statistics 18). A betegség aktivitását a kezelés előtt, a kezelés első évében, illetve a natalizumabkezelésben eltöltött idő

**1. táblázat.** Natalizumabkezelésben részesülő betegek (egy beteg az elemzésben nem szerepel, mert a kezelést neutralizáló antitest jelenléte miatt meg kellett szakítani a 2. infúziót követően)

	Natalizumab
Betegek száma	30
Életkor – a terápia kezdetekor (év)	33,2±10,3
Életkor – a betegség kezdetekor (év)	26,4± 8,6
Betegségtartam – az első tünettől (év)	6,5±5,8
EDSS a terápia kezdetekor	4,3±1,7
Relapszusok száma a kezelés előtt	5,4±2,9
JCV-antitest-positív – a kezelés kezdetekor	15 (52%)
JCV-antitest-positív – két év kezelés után	17 (59%)

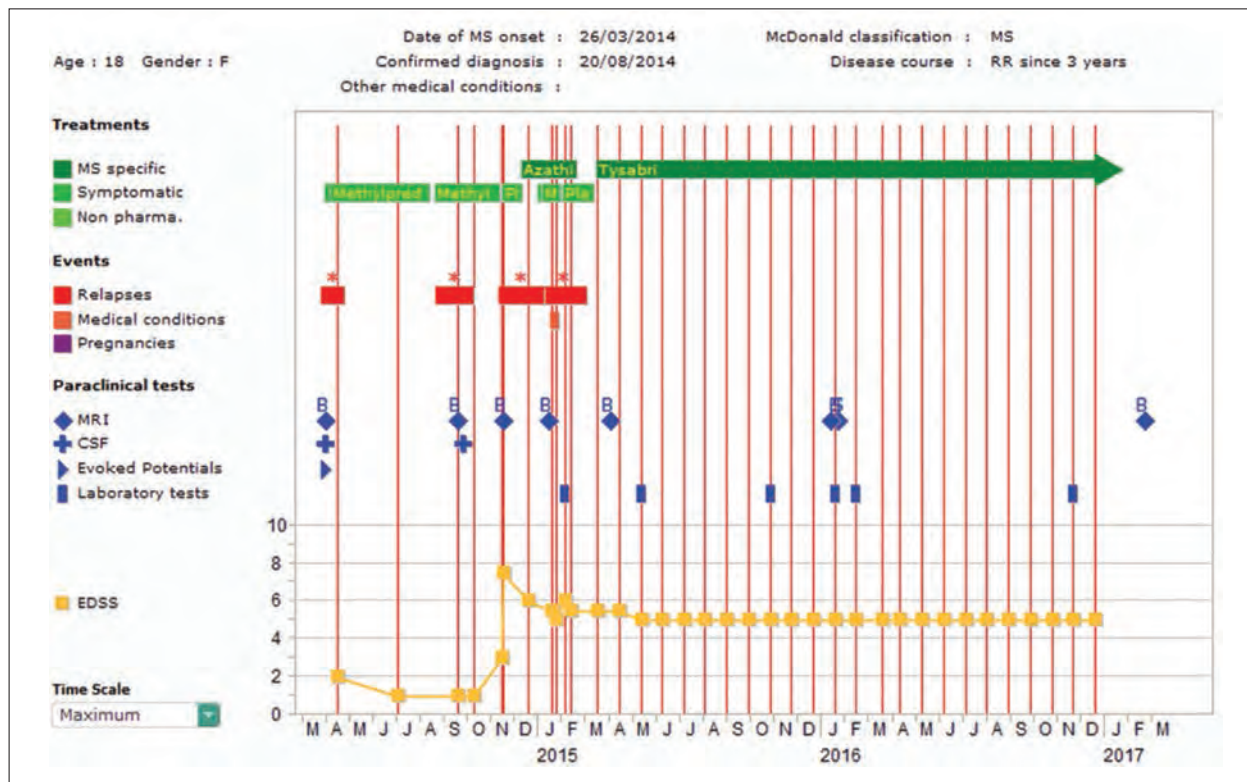
végén értékeltük. Vizsgálatunk során páros mintás t-próbát alkalmaztunk. Szignifikánsnak a változást  $p<0,05$  esetén értékeltük.

## Eredmények

Natalizumabot 31 esetben, az immunmoduláns kezelések 15%-ában indítottunk az orális szerek elérhetősége óta. Az értékelés pillanatában a debreceni Neurológiai Klinikán gondozott 155 immunmoduláns kezelésben részesülő RRSM-betegből 52% platform terápiában (interferon- $\beta$ 1a, interferon- $\beta$ 1b- és glatiramer acetát-), 21% első vonalbeli orális (dimetil-fumarát- és teriflunomid-) és 27% másodvonalban választható immunmoduláns (fingolimod- és natalizumab-) terápiában részesül. A 31 betegből egy esetben kellett megszakítani a 2. natalizumabinfúziót követően a kezelést neutralizáló antitest jelenléte és allergiás reakció kialakulása miatt, egyébként a betegek követésük során átlagosan 67 (minimum: 14, maximum: 128) infúziót kaptak folyamatosan, azaz átlagosan közel öt éve kapták a kezelést. A betegek jellemző adatait az **1. táblázatban** összegeztük (átlag±SD).

A nemek arányát figyelembe véve a női betegek aránya közel kétszeres volt a férfiakkhoz képest. A kor megoszlásában 42% 30 évnél fiatalabb volt, és egy esetben hazánkban elsőnek engedélyezve rapidan induló kórforma miatt 16 éves korban kezdtük a kezelést. A natalizumabkezelés pozitív hatását grafikusán szemléltetjük (**1. ábra**), mely az iMed szoftver segítségével megjeleníthető.

A betegek többségében (20 beteg) az első tünet 30 éves kor előtt jelentkezett. A natalizumabkezelésig eltelt idő alatt az éves relapszusráta betegenként átlagosan 0,83 volt, annak ellenére, hogy immunmoduláns kezelésben részesültek. A natalizumabkezelés indításakor a rokkantságot már EDSS >4,0 pontszám jellemezte, sőt egy esetben még súlyos relapszus alatt kezdtük a kezelést járásképtelen,



1. ábra. Natalizumabkezelés gyors hatása látható a 16 éves korban rapidan induló kórforma miatt kezdett terápia mellett. A zöld az alkalmazott terápiákat, a piros a relapszust, a sárga (EDSS) a rokkantság alakulását jelzi

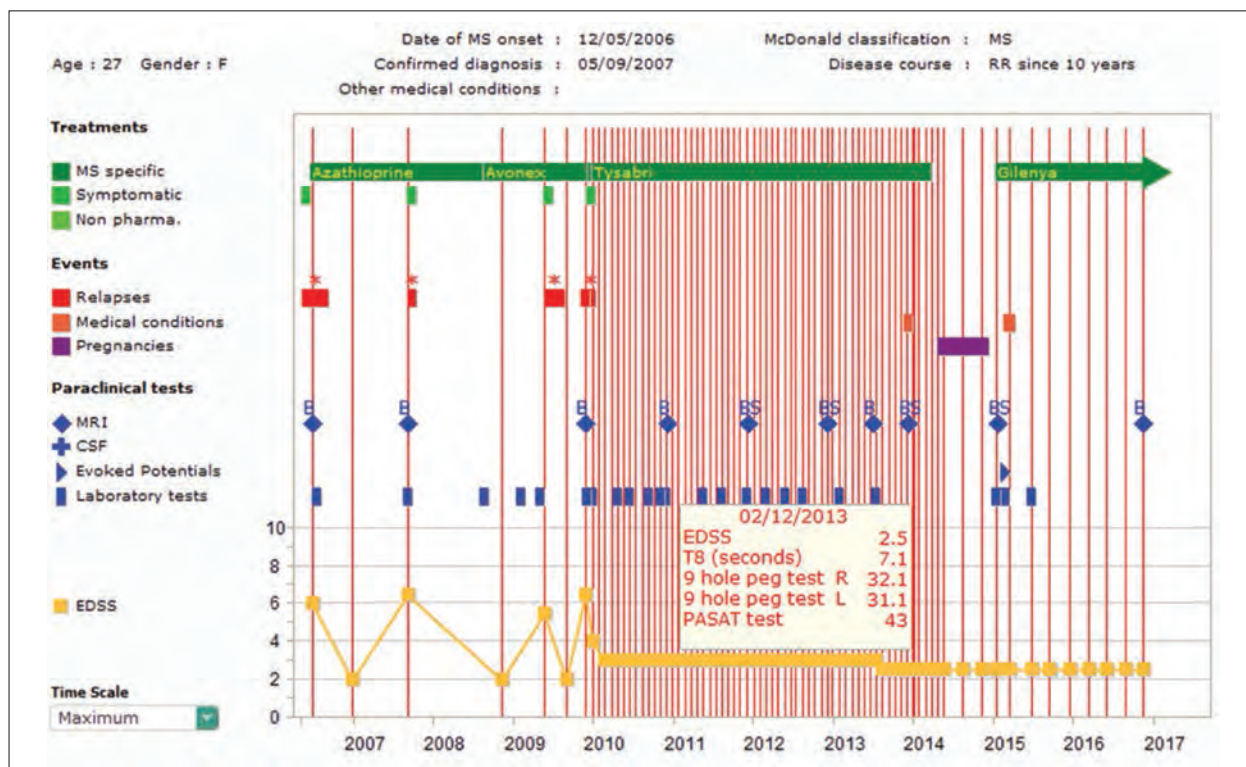
ágyhoz kötött állapotban. A natalizumabkezelést 20 esetben egy, hat esetben kettő eltérő típusú immunmoduláns és/vagy immunszuppresszív kezelés előzte meg.

A kezelést csupán hárman hagyták abba. Egy esetben natalizumabkezeléssel összefüggésbe nem hozható malignus betegség kialakulása miatt szakítottuk meg, melynek kezelését követően a natalizumabkezelést nem folytattuk időközben kialakult szekunder progresszív állapot miatt. Két esetben a natalizumabkezelést terhesség miatt függesztettük fel. A natalizumabot a graviditás felfedezéséig kapták. Mindkét terhességből egészséges gyermekek születtek. Mindkét esetben a natalizumabkezelés alatt (1548, illetve 1184 nap) betegségaktivitásmentes állapot volt a korábbi kezelések sikertelenségét követően (2.A és B ábra). Célszerűnek tűnt a natalizumabkezelés folytatása a szülés és/vagy szoptatás után is. Tekintettel az előzményben szereplő immunszuppresszív kezelésre (azathioprin), a több mint négy éve alkalmazott natalizumabkezelésre, a kezelés újraindításakor a JCV-antitest-pozitivitáshoz kapcsolható PML kockázat magas rizikóját is mérlegelni kellett. A döntés más típusú immunmoduláns – egyik esetben dimetil-fumarát-, másik esetben fingolimod- – kezelést jelentett.

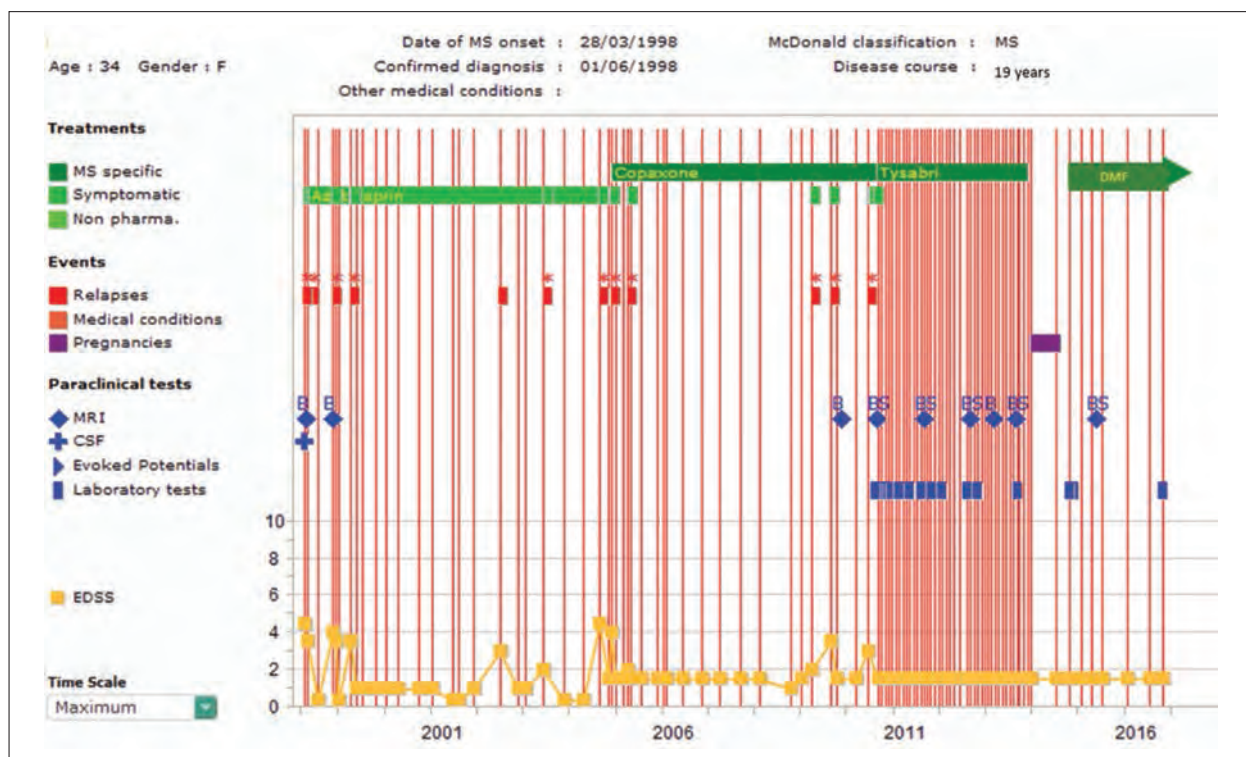
JCV-antitesttiter-vizsgálatot 29 betegnél végeztünk, közülük 15 beteg már a kezelés megkezdése előtt antitesttiter-pozitív volt. A kezelés alatt évek múlva 2 betegnél szerokonverzió igazolódott.

#### BIZTONSÁGOSSÁG

Betegeink a natalizumabinfúzióra a tervezett időpontnak megfelelően rendszeresen jelentkeztek és négyhetente kapták az esedékes kezelést. Csupán egy betegnél fordult elő, hogy több éves kezelést követően két egymást követő viziten nem jelent meg, és elmaradásának okát csak a következő viziten jelezte. Így betegeink compliance-e igen jónak mondható. Egy beteg esetében a 2. infúzió beadásakor anaphylactoid reakciót észleltünk. ELISA teszttel neutralizáló natalizumabellenes antitestet mutattak ki a beteg szérumból a Neurologische klinik, Bochum Laboratóriumában, így a kezelést nem folytattuk. Az anaphylactoid reakció kezelhető volt, gyorsan és maradványtünet nélkül megszűnt. Egy 57 éves nőbetegnek 514 nap natalizumabkezelést követően észlelt fokozódó anaemia hátterében (2011-ben) coloncarcinoma [szövettan: adenocarcinoma mucinosum (G3) mucosae coli ascendens] igazolódott, melyet műtétilag eltávolítottak. Me-



2.A ábra. 16 éves korban súlyos opticus neuritisszel induló sclerosis multiplex aktivitása látható a szubokból részleges felépüléssel. Intramuscularis azathioprin és interferon- $\beta$ 1a mellett is aktív állapotot követően négy évig, a terhesség kialakulásáig alkalmazott natalizumabkezelés mellett a betegséget aktivitásmentes állapot jellemzi



2.B ábra. 16 éves korban induló és még ugyanabban az évben definitív diagnózist követően indított azathioprin- és glatiramer acetát-kezelés mellett is aktív a betegség. A harmadik vonalban választott natalizumabkezelésnek sikerült az aktivitásmentes állapotot elérni, melyet a terhesség kialakulásakor, közel 1200 nap után felfüggesztettünk



**2. táblázat.** Nemkívánatos események natalizumabkezelés alatt

	Betegszám	Események száma
Láz	8	12
Pharyngitis	8	11
Diarrhoea	3	3
Cystitis acuta	4	4
Depresszió	3	
Hypertonia	3	
Hypothyreosis	2	
Mellkasi fájdalom/ palpitatio	1/1	
Bokatörés	1	
Időszakos fejfájás	1	

**3. táblázat.** A betegek EDSS-pontértékkel mérhető változása az első és a követési periódus utolsó natalizumabinfúziójának beadásakor: a pontérték csökkenése a funkciók javulását, a rokkantság mérséklődését jelenti. A pontérték növekedése progresszióra utal

	Változás EDSS-pont-értékben	Betegszám	Összesen
EDSS javult	>-4,0	1	21
	-2,0	2	
	-1,5	3	
	-1,0	6	
	-0,5	9	
EDSS változatlan		7	7
EDSS súlyosbodott	+0,5	1	2
	+1,0	1	
	+1,5	0	
	+2,0	0	

tasztázis azóta sem jelentkezett, de szekunder progresszív állapot kialakulása miatt a kezelésre nem térünk vissza. A nemkívánatos eseményeket, melyek kezelhetők voltak és a kezeléssel valószínűleg nem összefüggésbe hozhatók **2. táblázatban** összegeztük. PML a betegcsoportban nem alakult ki.

#### A KEZELÉS HATÁSA A BETEGSÉG AKTIVITÁSÁRA

A natalizumabkezelés mellett már az első évben jelentős relapszuscsökkenést észleltünk, mely tartósan fenn maradt. A kezelés indítását megelőző 12 hónapban észlelt relapszusráta  $1,7 \pm 0,99$ -ról  $0,03 \pm 0,18$ -ra ( $p < 0,000001$ ) csökkent már az első 12 hónapban és a követés során hasonlóan alacsony szinten maradt. Minden betegünkönél korábbi specifikus kezeléstől függetlenül csökkent a relapszus előfordulása. Az EDSS-érték a kezelés indulása előtt (átlag $\pm$ SD):  $4,3 \pm 1,7$  volt, mely döntő többségükönél az első, második, harmadik és negyedik évet követően is stagnált vagy mérséklődött (**3. táblázat**). A

követési idő végén javulási tendenciát, EDSS-pontszám csökkenést észleltünk (átlag $\pm$ SD):  $3,6 \pm 1,5$  ( $p < 0,065$ ). Az EDSS javulásának esélye nagyobb, mint a rosszabbodásé.

Tíz betegnél a kezelést megelőzően 24 Gd-halmozó góc jelezte az aktív gyulladást az MR-felvételeken, melyek a kezelést követően már az első évben megszűntek, 23 betegnél (77%-ban) a T2-gócok száma nem változott vagy csökkent. Több éves kezelés mellett két alkalommal kihagyott infúziót követően radiológiai aktivitás jelentkező klinikai aktivitás nélkül, mely néhány hónap alatt megszűnt. A betegek többsége klinikailag és radiológiaiailag is aktivitásmentes, 18 esetben (60%) NEDA-3 kritériumnak megfelel. A kezelés kezdetén a kognitív működést tükröző PASAT teszt  $43 \pm 13$  pontszámról egyenletesen emelkedett  $48 \pm 11$  pontra, csupán öt esetben észleltünk rosszabbodást jelentő pontszámcsökkenést, mely tartós volt.

## Megbeszélés

Az első bizonyítottan hatásos monoklonális anti-test-, a natalizumabkezelés 2010 óta Magyarországon is elérhető a betegeknek. Monoterápiában csak speciális ellenőrző program-

mal alkalmazható relapszussal-remisszióval (RR) jellemezhető kórlefordulású sclerosis multiplex (SM) kezelésére<sup>9</sup>. A natalizumabkezelést centrumunkban közel 15 éve még III. fázisú gyógyszervizsgálat keretében kezdtük alkalmazni<sup>1</sup>. A vizsgálatunkban értékelt betegcsoport a Magyarországon natalizumabmal kezelt betegek kb. 10 százalékát jelenti<sup>11</sup>, a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan hatékonyságot ebben a csoportban is tükrözi. A törzskönyvezés alapjául szolgáló (AFFIRM) vizsgálat során a betegek nagy része nem kapott előzőleg specifikus kezelést<sup>1</sup>. Esetünkben és a TOP vizsgálatban<sup>7</sup> a betegek több mint 80%-a részesült már immunmoduláns és/vagy immunszuppresszív kezelésben. A relapszusráta markáns csökkenése egyaránt jellemzi mindazon betegeket, akik első terápiaként és/vagy alacsonyabb kezdeti EDSS-érték mellett, vagy már több immunmoduláns kezelés sikertelenségét követően, de még aktív gyulladással jellemezhető, magasabb EDSS-érték mellett kapják a kezelést. A kisebb megszakítással, de hosszabb távon az

AFFIRM vizsgálat folytatásaként, a STRATA vizsgálat keretében követett betegek sikeréhez hasonlóan<sup>3,4</sup> a készítményt közel 15 éve kapó betegeinknél is hatékony marad a kezelés, a betegség aktivitásának jelei nem észlelhetők. A kezelés célja sclerosis multiplexben, hogy aktivitásmentességet érjünk el, és az alkalmazott kezelés sikertelensége esetén váltsunk hatékonyabb terápiára<sup>12-14</sup>, hogy megelőzzük hosszú távon a rokkantságot, melyre jelenleg a klinikai és radiológiai markerek kombinálása alkalmas<sup>15</sup>. A hatékonyabb terápiára váltás, az úgynevezett vertikális eszkaláció sikeresebb a valós élet nagy betegszámú adatainak értékelése alapján, ha interferon- $\beta$ - vagy glatiramer acetát-kezelés mellett is aktív betegség esetén natalizumabra és nem úgynevezett horizontális váltásként, azaz interferon- $\beta$ -ról glatiramer acetátra vagy glatiramer acetátról interferon- $\beta$ -ra váltanánk<sup>13</sup>. Bár újabb terápiákkal bővül a lehetőség, nincs pontos definíciója a terápia elégtelenségnek és standardizált módszere a követésnek, hogy a progressziót a mindennapi gyakorlatban megjósoljuk. A betegség aktivitásának hiányára nyers definíció (NEDA-3) a kontrollált és randomizált klinikai vizsgálatok alapján a relapszus hiánya, EDSS-változás hiánya és a radiológiai aktivitás hiánya (Gd-halmozó gócok hiánya, új vagy növekvő T2-gócok számának hiánya) az MR-felvételek alapján. NEDA-4 kritériumba a NEDA-3-nál ismertetett klinikai és radiológiai paramétereken túl a cerebralis atrophia mérésen alapuló atrophianövekedés hiányának is teljesülni kell<sup>16, 17</sup>. A terápiák fejlesztése során a betegség aktivitásának hiánya definíciójába fontosnak tartják beépíteni a neuropszichológiai funkciók követését, pl. a kognitív működés, fatigue, depresszió és az életminőség alakulását<sup>18</sup>. A valós gyakorlatban azonban a rutinvizsgálat nem terjed ki a kognitív funkciók felmérésére, így a neuropszichológiai változás gyakran észrevétlen marad. Célzott vizsgálatok esetén a natalizumab kedvező hatása ezekben a funkciókban is tükröződik<sup>19, 20</sup>. Vizsgálatunkban a kognitív funkciók becslésére a PASAT tesztet használtuk, mely szerint javuló tendenciát észlelünk a betegeinknél. A teszt a kognitív működés enyhe, illetve mérsékelt diszfunkciójának felmérésére alkalmas, nem célozza a globális kognitív működés értékelését. Klinikai vizsgálatokban kezdettől alkalmazzák<sup>21</sup>, hasonlóan az SDMT teszthez, mely gyorsan kivitelezhető. Alkalmazása során szerzett tapasztalatok alapján nem döntött, hogy melyik lesz alkalmas a jövőben a kognitív működés követésére<sup>22-24</sup>, hasonlóan a cerebralis atrophia követésének értékeléséhez<sup>17</sup>. A NEDA kritériumok használhatósága a rokkantság kimenetelének megítélésére hosszú távú követéssel bizonyítható<sup>25</sup>. Az eddigi vizsgálatok

ugallják a további markerek kutatásának jogosultságát, így a laboratóriumi markerek (NEDA-5), illetve neuropszichológiai funkciók (NEDA-6) mérésének a beépítését, a NEDA definíció kiterjesztését, illetve fejlesztését. A jelen vizsgálatok szerint a neurofilament könnyűlánc-szint szolgálhat a neuroaxonalis károsodás biomarkereként sclerosis multiplexben<sup>26</sup>. Biztosra vehető, hogy három év múlva NEDA-kritérium alatt a jelenlegitől eltérőt fogunk érteni. A forgalomban lévő immunmoduláns készítményekről ilyen megvilágításban összehasonlító vizsgálatok nincsenek, a meglévő adatok klinikai vizsgálatokból, korlátozott időre vonatkoznak. Jelenleg NEDA-3 teljesülése esetén a terápiánkat sikeresnek ítélni lehet. Kis esetszámú betegcsoportunkban a betegségaktivitás-mentességet a korábbi vizsgálatokhoz képest nagyobb arányban értük el. Bár a vizsgálatunk hátránya, hogy egy centrumban készült az értékelés, előnye az értékelés homogenitása hosszabb távon. A terápiaindikációt, klinikai és a radiológiai értékelést folyamatosan azonos személy végezte az évek során.

A hatékony immunmoduláns kezelést célszerű még az EDSS: 3,0 megjelenése előtt választani. A természetes lefolyást értékelő SM-követéses vizsgálatok szerint a rokkantság progressziója két, korai és késői szakaszra osztható. Nagy az egyéni különbség az EDSS: 3,0 kialakulásáig eltelt időben, azaz a gyulladáshoz kapcsolódó korai szakaszban, azonban az azt követő késői fázis már nem függ a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitástól, független a korai, megelőző periódus tartamától. A késői szakaszban a rokkantság súlyosbodása minden betegnél hasonló léptékű. Az EDSS 3,0-tól EDSS 6,0 eléréséig az időtartam hasonló<sup>27</sup>. Számos vizsgálat szerint a korai szakaszban kezdett immunmoduláns kezelés hatékonyabbnak tűnik. A natalizumabkezelés választása mellett szólhat, ha a betegség indulásakor rossz prognózis jósolható – az első tünet során készített MRI-felvételen 10-nél több laesio van, infratentoriális lokalizáció is észlelhető, a relapszusból részleges a felépülés, illetve a klinikai definitív SM diagnózisa gyorsan felállítható<sup>15</sup>. Kezelés sikertelensége esetén kezelésváltás szükséges, a hatékonyság mellett a mellékhatások mérlegelésével. Amennyiben a választás natalizumabra esik, alkalmazásakor folyamatosan szükséges a potenciális súlyos mellékhatás, PML-kialakulás-rizikó újraértékelése<sup>28-31</sup>. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan betegeink több mint 50%-a JCV-ellenes antitestpozitív volt<sup>28, 32</sup>. Az utóbbi években a titerszint kvantitatíve is értékelhető, melynek figyelembevétele javasolt a PML rizikóbecslésnél a hatékonyság értékelése mellett. A kezelés előnyéhez sorolható, hogy a követés során a compliance, így a terápiahűség

igen jó, közel 100%-os. Továbbá az is, hogy terápiás hatástalanság miatt nem kellett más terápiára váltani. A vizsgált csoportban a nemkívánatos események száma nem jelentős és valószínűleg a kezeléstől független. Az infúzióval kapcsolatos túlérzékenységi reakció ritka<sup>1</sup>, az irodalmi adatokhoz hasonlóan natalizumabellenes antitest kialakulásához kapcsolódott, mely korán eldönti, hogy a kezelést érdemes folytatni vagy sem. Ennek ellenére nehezíti a döntést a kezelés folytatásában, sőt sikeresnek mondható kezeléssel való lemondáshoz vezethet a kezelés tartamával összefüggő PML-kockázat növekedése, esetleg az alacsony rizikóból a magas kockázat felé sodródást követő újraértékelés<sup>28</sup>. A kezelésünk során mi is észleltünk szerokonverziót, azaz tartósan JCV-ellenes antitesttiter-negativitással jellemezhető betegünk pozitív eredményre váltott. A PML korai felismerése javít a kimenetelen, melyben a sűrűbben végzett MR-vizsgálat lehet segítségünkre<sup>33</sup>. A natalizumab felfüggesztése, illetve más terápiára történő váltás esetén azonban számítani lehet a felfüggesztés során a betegség aktivitásának visszatérésére, így célszerű minél hamarabb indítani a választott készítményt<sup>34</sup>.

Natalizumabkezelésről, amennyiben a váltás oka a magas PML-kockázat miatti félelem a hatékonyság ellenére, progresszió elkerülése céljából célszerű nagyobb hatásfokú kezelésre váltani<sup>35,36</sup>. Mindez és a bővülő újabb terápiás lehetőségek kihívást jelentenek az optimális kezelés megválasztásában. A betegség, a kórlefolyás individuális értékelése és az immunmoduláns kezelések biztonságos alkalmazásában való jártasság segíti a döntést. A kezelés folytatásának értékelésében, a beteggel történő kommunikációban a betegség, a kórlefolyás grafikus megjelenítése is segítségünkre lehet.

## Összefoglalva

Az első és másodvonalban alkalmazott natalizumabkezelés előnyös a valós életben hosszabb távon is, biztonságos követése a korábbi immunmoduláns kezelésekhöz képest szigorúbb ellenőrzést igényel.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Virág Jánosné asszisztensnek precíz munkájáért.*

## IRODALOM

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2006;354:899-910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
2. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396>
3. Csepány T. Natalizumab retreatment: effectiveness and long-term safety in multiple sclerosis in the STRATA study/ A natalizumabkezelés újraindítása és hosszú távú biztonságossága, hatékonysága sclerosis multiplexben a STRATA vizsgálatban. *Ideggyogy Sz* 2014;67:277-9.
4. Csepány T, Sikula J, Jakab G, Guseo A, Rum G, Csanyi A, et al. Hungarian long term experience of natalizumab in multiple sclerosis patients from clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;285, S209. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(09\)70799-3](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(09)70799-3)
5. Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, Cortese A, Buttari F, Pontecorvo S, et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2017;264:284-94. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8343-5>
6. Simo M. Effectiveness and safety of natalizumab in multiple sclerosis: data of the first five years from the TOP (Tysabri Observational Program). *Ideggyogy Sz* 2014; 67:211-2.
7. Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, Trojano M, Pellegrini F, Paes D, et al; Tysabri® Observational Program (TOP) Investigators. Epoch analysis of on-treatment disability progression events over time in the Tysabri Observational Program (TOP). *PLoS One* 2016;11(1):e0144834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144834>
8. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254-60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70021-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70021-3)
9. Rajda C, Bencsik K, Vécsei L és a Magyarországi Sclerosis Multiplex Centrumok Orvosi Tanácsadó Testület tagjai. A natalizumab alkalmazása sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2008;61:204-8. <http://www.imed.org/>
10. Csepány T, Lovas G, Bencsik K, Rozsa C, Simo M, Kovacs K, et al. Safety and efficacy in patients receiving natalizumab therapy in Hungary. *Neurology* 2014;82 (10 Supplement), P7. 239.
11. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2015;77:425-35. <https://doi.org/10.1002/ana.24339>
12. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, Kappos L, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:373-87. <https://doi.org/10.1002/acn3.180>
13. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al; MSBase Study Group. Treatment effective-

- ness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017 Feb 10. pii: S1474-4422(17)30007-8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30007-8)
15. *Sormani MP, De Stefano N.* Defining and scoring response to IFN- $\beta$  in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9:504-12. doi: 10.1038/nrneurol.2013.146. Epub 2013 Jul 30. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.146>
  16. *Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al.* Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:1297-305. <https://doi.org/10.1177/1352458515616701>
  17. *Rocca MA, Battaglini M, Benedict RH, De Stefano N, Geurts JJ, Henry RG, et al.* Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology* 2017;88:403-13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003542>
  18. *Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC.* Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8:3-13. <https://doi.org/10.1177/1756285614560733>
  19. *Bencsik K, Karacsony M, Rozsa C, Lovas G, Kovacs K, Cseh B, et al.* Changes in the quality of life of multiple sclerosis patients treated with natalizumab after one or two years' treatment: Hungarian natalizumab database results ECTRIMS Online Library 2013;34135, *Mult Scler Journal* 2013;19:286-7.
  20. *Svenningsson A, Falk E, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berkö S; Tynergy Trial Investigators.* Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One* 2013;8(3):e58643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058643>
  21. *Penner IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, Polman CH, Edan G, et al.* Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1466-71. <https://doi.org/10.1177/1352458512442438>
  22. *Roar M, Illes Z, Sejbaek T.* Practice effect in Symbol Digit Modalities Test in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:116-22. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.09.009>
  23. *Brochet B, Deloire MS, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet JC, Petry KG, et al.* Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler* 2008;14:1242-9. <https://doi.org/10.1177/1352458508094398>
  24. *Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitend Haag BM.* Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:481-8. <https://doi.org/10.1177/1352458513501570>
  25. *University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al.* Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016;80:499-510. <https://doi.org/10.1002/ana.24747>
  26. *Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, Morant S, Barro C, Yaldizli Ö, et al.* Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology* 2017;88:826-31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003653>
  27. *Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al.* Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-13. <https://doi.org/10.1093/brain/awq076>
  28. *McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al.* Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:117-25. Epub 2015 Oct 22. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100>
  29. *Kornek B.* An update on the use of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:675-84. <https://doi.org/10.2147/PPA.S20791>
  30. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf)
  31. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Conditions\\_imposed\\_on\\_member\\_states\\_for\\_safe\\_and\\_effective\\_use/human/000603/WC500044687.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/000603/WC500044687.pdf)
  32. *Hennes EM, Kornek B, Huppke P, Reindl M, Rostasy K, Berger T.* Age-Dependent Seroprevalence of JCV Antibody in children. *Neuropediatrics* 2016;47:112-4. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565272>
  33. *Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, Moiola L, Cosottini M, Gerevini S, et al; Italian PML study group.* Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One* 2016;11:e0168376. eCollection 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168376>
  34. *Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debard N, Stankoff B, Mrejen S, et al; TYSEDMUS and OFSEP Group.* Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3(6):e297. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000297>
  35. *Malucchi S, Capobianco M, Lo Re M, Malentacchi M, di Sapio A, Matta M, et al.* High-Risk PML Patients Switching from Natalizumab to Alemtuzumab: an Observational Study. *Neurol Ther* 2016 Dec 3. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0058-0>
  36. *Cofield SS, Fox RJ, Tyry T, Salter AR, Campagnolo D.* Disability Progression After Switching from Natalizumab to Fingolimod or Interferon Beta/Glatiramer Acetate Therapies: A NARCOMS Analysis. *Int J MS Care* 2016; 18:230-8. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-113>

# IDARUCIZUMAB ADÁSÁT KÖVETŐEN ELVÉGZETT SZISZTÉMÁS THROMBOLYSIS AKUT ISCHAEMIÁS STROKE-BAN

PÁSZTOR Máté, Ifj. BERCZKI Dániel, SZAKÁCS Zoltán, MAY Zsolt

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztály, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0284> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## SYSTEMIC THROMBOLYSIS AFTER THE ADMINISTRATION OF IDARUCIZUMAB IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Pásztor M, MD; Bereczki D Jr., MD; Szakács Z, MD; May Zs, MD

**Ideggyogy Sz 2017;70(7–8):284–288.**

**Bevezetés** – Az új típusú antikoagulánsok (NOAC) indikációs területének bővülésével nő a gyógyszersedők száma, így a gyakorló neurológus egyre nagyobb valószínűséggel találkozik a klinikumban ezen antithromboticumok szedése mellett jelentkező akut ischaemiás stroke kezelésének dilemmáival.

**Esetbemutató** – Közleményünkben egy dabigatrant szedő, akut ischaemiás stroke-ot elszenvedett beteg idarucizumab felhasználását követően elvégzett sikeres intravénás thrombolysiséről számolunk be.

**Diskusszió** – NOAC-terápia mellett (amennyiben a gyógyszer bevitelére 48 órán belül került sor) az érvényben lévő irányelvek alapján a szisztémás thrombolysis kontraindikált. Erre az esetre kínál megoldást a dabigatran specifikus antidotuma, az idarucizumab.

**Konklúzió** – Bár az irodalomban egyelőre csak esetközlések állnak rendelkezésre, az idarucizumab megjelenésével új terápiás lehetőségek nyíltak a dabigatrant szedő betegek akut ischaemiás stroke ellátásában.

**Kulcsszavak:** ischaemiás stroke, szisztémás thrombolysis, altepláz, idarucizumab, antidotum, dabigatran

**Introduction** – Expanding indications have resulted in an increasing number of patients taking novel oral anticoagulants, posing a major treatment dilemma in acute ischemic stroke.

**Case presentation** – We present a successful intravenous thrombolysis in a dabigatran-treated patient with acute ischemic stroke after the administration of idarucizumab.

**Discussion** – According to current guidelines, systemic thrombolysis is contraindicated under treatment with novel oral anticoagulants (taken within 48 hours). In this scenario, idarucizumab offers a solution by reversing the anticoagulant effect of dabigatran.

**Conclusion** – Although there have only been case reports published so far, the dabigatran-antidote idarucizumab seems to give new therapeutic opportunities in the treatment of acute ischemic stroke.

**Keywords:** ischemic stroke, systemic thrombolysis, alteplase, idarucizumab, antidote, dabigatran

Levelező szerző (correspondent): Dr. PÁSZTOR Máté, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztály; 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. Telefon: (06-20) 530-3892, e-mail: pasztormate@outlook.com

Érkezett: 2017. április 12.

Elfogadva: 2017. május 14.

Az akut ischaemiás stroke sürgősségi kórkép, amelynek oki terápiája az r-tPA-val végzett szisztémás thrombolysis, illetve koponyaalapi nagyérelzáródás esetén a mechanikus thrombectomia. A thrombolysist bizonyos fokozott vérzésveszéllyel járó állapotok kontraindikálják<sup>1</sup>. Új típusú

orális antikoaguláns szedése esetén az érvényben lévő ajánlások szerint az intravénás thrombolysis egyéni mérlegelés alapján elvégezhető, ha a direkt trombininhibitor/direkt Xa-inhibitor bevitelére (normál-vesefunkciót feltételezve) több mint 48 órával korábban került sor vagy ezen információ

hiányában a szenzitív véralvadási laborvizsgálatok (aPTT, INR, ECT, TT, dTT és amennyiben releváns, a Xa faktor aktivitás) normáltartományban vannak<sup>2</sup>.

A NOAC-ok közül a dabigatran szedő betegek terápiás lehetőségeit illetően óriási előrelépést jelentett a dabigatran specifikus antidotumának, az idarucizumabnak a piacra kerülése<sup>3</sup>. Az idarucizumab, mely egy humanizált monoklonális antitest-fragmens, a dabigatranhoz 350-szer nagyobb affinitással kötődik, mint utóbbi a trombinhoz. Ennek köszönhetően mind a szabad állapotú, mind a trombin kötött dabigatran hatását percekben belül és tartósan képes semlegesíteni anélkül, hogy prothromboticus állapotot hozna létre<sup>4-7</sup>. Az antidotum intravénás bolusban vagy gyors infúzióban beadott 5 g-jal felfüggeszti a dabigatran antikoaguláns hatását<sup>5</sup>. Felhasználására a törzskönyv szerint nemcsak életet veszélyeztető vérzés, hanem bármilyen sürgősségi beavatkozás elvégzése előtt sor kerülhet<sup>6</sup>. Közleményünkben, a szakirodalomban egyre nagyobb számban megjelenő esetközlésekhez<sup>8-10</sup> csatlakozva, Magyarországon elsőként számolunk be akut ischaemiás stroke-ban idarucizumab beadását követően végrehajtott szisztémás thrombolysisról.

## Esetismertetés

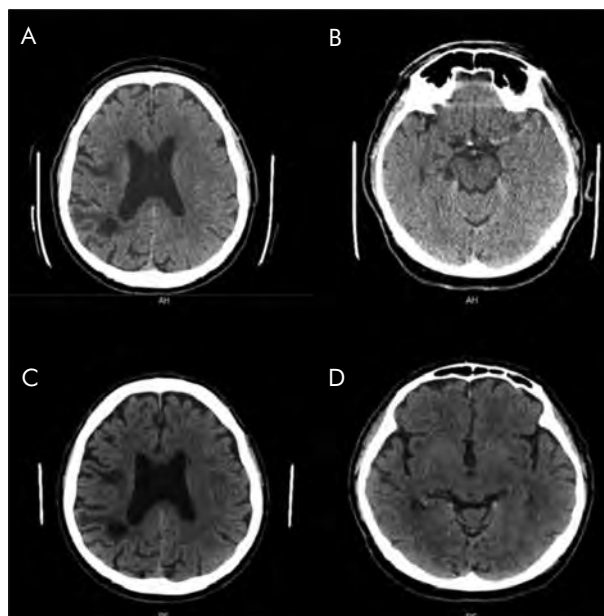
A 69 éves férfi thrombolysisjelöltként érkezett intézetünkbe. Távolabbi kórelőzményében három évvel korábbi, neurológiai maradványtünetek nélkül gyógyult, jobb ACM ellátási területét érintő ischaemiás stroke, 2x500 mg levetiracetammal kezelt szimptomás epilepszia, illetve pitvarfibrilláció miatt 2x110 mg dabigatranral való antikoaguláció szerepelt. A normál-vesefunkciós paraméterek ellenére a beteg ismeretlen okból alacsony dózisban szedte a dabigatrant. A kórházba kerülését megelőző három napban gastroenteritise zajlott. Hozzá tartozó elmondása szerint a beteg gyógyszereit – köztük a dabigatrant is – napi rutin szerint reggel bevette, majd 60 perccel később hirtelen kezdett beszédnehezítettség és bal oldali gyengeség jelentkezett. Neurológiai státuszában konjugáltan balra deviáló, a középvonalon túlra nem kitérő bulbusokat, bal oldali homonim hemianopiát, bal oldali közepes fokú, faciobrachialis túlsúlyú hemiparesist és neglect szindrómát észleltünk (NIHSS 11 pont). A tekintéstudomány miatt a látott tüneti kép háttérében az ischaemia mellett zajló epilepsziás rosszullét lehetősége merült fel, így – részben differenciáldiagnosztikai céllal – a kórházunkban rendszeresített akut stroke-protokoll szerint natív koponya-CT, carotis-

## RÖVIDÍTÉSEK

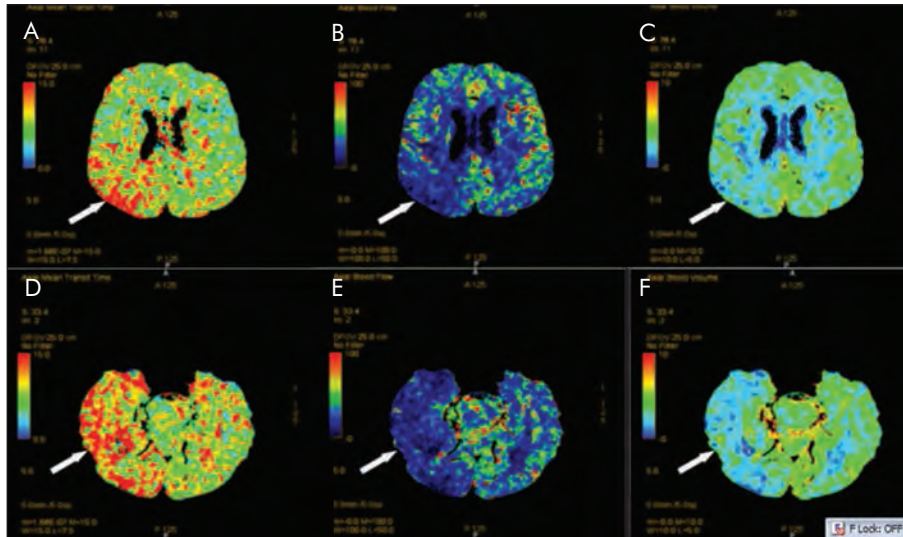
NOAC (novel oral anticoagulants): új típusú orális antikoagulánsok  
 r-tPA (recombinant tissue plasminogen activator): rekombináns szöveti plazminogénaktivátor  
 aPTT (activated partial thromboplastin time): aktivált parciális tromboplastinidő  
 TT (thrombin time): trombinidő  
 ECT (ecarin clotting time): ekarinalvadási idő  
 dTT (diluted thrombin time): hígított trombinidő  
 ACM: arteria cerebri media  
 ACP: arteria cerebri posterior  
 CBF: cerebral blood flow  
 CBV: cerebral blood volume  
 NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale  
 mRS (modified Rankin Scale): módosított Rankin-skála  
 LMWH (low-molecular-weight-heparin): alacsony molekulásúlyú heparin  
 VKA (vitamin K antagonist): K-vitamin-antagonista  
 FDA (Food and Drug Administration): Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal

Willis-kör CT-angiográfia és perfúziós sorozatok készültek.

A natív felvételeken vérzés vagy thrombolysisz kontraindikáló laesio nem ábrázolódott (**1. ábra**). CT-angiográfiával nagyérokklúzió nem igazolódott.



**1. ábra.** A beteg felvételekor készült natív koponya-CT-felvételeken (A, B) vérzés vagy thrombolysisz kontraindikáló laesio nem ábrázolódott. 24 óras kontrollkoponya-CT-n (C, D) friss ischaemiás laesio, vérzéses transzformáció nem jelent meg



**2. ábra.** A betegfelvételtől, a tünetek kezdete után 130 perccel később készült perfúziós CT-felvételeken – penumbrának megfelelő – megnyúlt MTT (A, D), erősen csökkent CBF (B, E) és mérsékelten csökkent CBV (C, F) látható a jobb ACM és ACP ellátási területében

dott, így endovascularis intervenció nem jött szóba. A perfúziós sorozatokon ugyanakkor penumbrának megfelelő CBV-CBF mismatch volt látható a korábban lezajlott agyi infarktust jelentősen meghaladóan a jobb ACM és ACP ellátási területében (2. ábra). Laboreredményekben a dabigatranhatásnak megfelelően megnyúlt TT-t (97,04 sec, referenciatartomány: 14,0–23,0 sec) és aPTT-t (41,53 sec, referenciatartomány: 26,0–36,0 sec) láttunk<sup>11</sup>.

Az igazolt dabigatranhatás miatt először 5 g idarucizumab intravénás beadása történt, majd közvetlenül ezután, 210 perccel az utolsó dabigatranbevételel követően, a tünetek kezdetétől számított 150 perces időablakkal 0,9 mg/kg (összesen 90 mg) r-TPA-val szisztémás thrombolysist végeztünk. A beteg neurológiai tünetei a beavatkozást követően jelentős mértékben regrediáltak – reziduális tünetként 24 órával később bal oldali homonim felső kvadráns anopia és neglect szindróma perzisztált (NIHSS 2 pont). Az idarucizumab felhasználását követően 1 órával végzett véralvadási vizsgálat normáltartományban lévő TT-t (17,46 sec, referenciatartomány: 14,0–23,0 sec) mutatott. 24 órás kontroll-koponya-CT-n friss ischaemiás laesio, vézses transzformáció nem látszódott (1. ábra). Az ismert pitvarfibrilláción túl a neuroszonológiai és echokardiográfiás vizsgálatok emboliaforrást nem igazoltak.

A kontroll-CT-t követően terveink között szerepelt a dabigatran visszaadása, amelytől végül a beteg zajló gastrointestinalis fertőzése miatt átmenetileg eltekintettünk és szekunder prevencióként

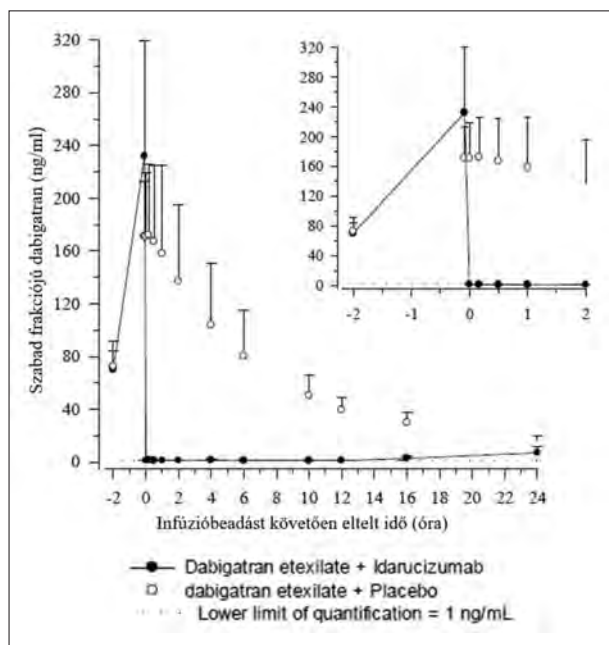
terápiás dózissal LMWH-kezelést kezdtünk.

A dabigatran szedése mellett elszenvedett ischaemiás stroke háttérében a normál-vesefunkciós paraméterek mellett alacsony dózissal (2×110 mg) dabigatranterápia, illetve a felvételt megelőző napokban diarrhoeával járó gastrointestinalis fertőzés és következményes felszívódási zavar miatti elégtelen anti-koaguláns hatás állhatott. Hosszú távú másodlagos megelőzés céljából 2×150 mg dabigatran állítottunk be. Emissziókor a fentebb részletezett reziduális maradványtünetek perzisztáltak (NIHSS 2 pont, mRS 1 pont), melyek a három hónappal később történt kontrollvizsgálat alkalmával már nem voltak észlelhetők (NIHSS 0 pont, mRS 0 pont).

## Megbeszélés

Az új típusú antikoagulánsok indikációs területének bővülésével párhuzamosan – stroke-prevenció nem valvularis pitvarfibrillációban, mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia terápiája vagy szekunder prevenciója, vénás thromboembolia profilaxisa – világszerte nő a gyógyszersedők száma<sup>12</sup>. A NOAC-ok K-vitamin-antagonistákkal (VKA) szembeni számos előnye ellenére már bevezetésükkor megfogalmazódott a gyógyszerhatás gyors, specifikus felfüggesztésének igénye. Ebben hozott áttörést a dabigatranspecifikus humanizált monoklonális antitestfragmens, az idarucizumab piacra kerülése, amelyet három randomizált placebo-kontrollált, illetve egy jelenleg is zajló III. fázisú multicentrikus prospektív kohorszvizsgálat (REVERSE-AD) sikeres részeredménye alapján az FDA 2015 októberében gyorsított elbírálás keretében fogadott el és törzskönyvezett<sup>13</sup>.

A jelenleg is zajló REVERSE-AD két vizsgálati csoportja az életet veszélyeztető véz, illetve sürgősségi beavatkozásra váró dabigatranal kezelte betegpopuláció. A vizsgálat 90 beteg előzetes eredményét kiértékelve azt mutatta, hogy 5 g idarucizumab intravénás beadását követően – enyhe, illetve közepes súlyos renalis érintettség esetében is – a dabi-



**3. ábra.** A szérumban detektálható koncentrációban lévő, szabad frakciójú dabigatran plazmaszintje 5 g idarucizumab felhasználását követően azonnal a mérési tartomány alá (1 ng/ml) csökkent, rebound hatás a vizsgált időszakban (24 óra) nem jelentkezett<sup>6</sup>

gatan antikoaguláns hatása percekben belül teljes mértékben felfüggesztésre került és protrombotikus hatás sem jelentkezett (3. ábra). A vizsgálatban az antikoaguláns hatás felfüggesztését a dabigatran szérumszint-koncentrációjával, illetve indirekt kvantitatív alvadási paraméterek monitorozásával (dTT, ECT) követték. A dTT és ECT a szabad frakciójú dabigatran szérumszintjével lineáris korrelációt mutatott<sup>5, 14, 15</sup>.

## IRODALOM

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(10):3020-35. <https://doi.org/doi:10.1161/STR.0000000000000074>
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3):870-947. <https://doi.org/doi:10.1161/STR.0b013e318284056a>
3. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol* 2016; 214:292-8. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.056>
4. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554-62. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.056>
5. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Ver-

A szer elsősorban vesén keresztül eliminálódik és rövid – normál-vesefunkció mellett 47 perces primer, 10,3 órás terminális – felezési idő jellemzi<sup>6, 7</sup>. Gyógyszerköcsönhatást, allergiás reakciót nem regisztráltak<sup>16</sup>. Szisztémás thrombolysis vonatkozásában mindemellett kiemelendő, hogy in vitro körülmények között az idarucizumabnak nincs hatása az r-tPA működésére<sup>17</sup>.

Az idarucizumab elérhetővé válása óta egyre több publikáció jelenik meg dabigatranterápia mellett kialakult akut ischaemiás stroke-ban az antidotum felhasználását követően végrehajtott szövődménymentes szisztémás thrombolysisekről<sup>8-10</sup>. Németországban 2016 novemberéig összesen 14 eset került dokumentálásra<sup>18</sup>.

## Következtetés

A dabigatranspecifikus idarucizumab megjelenése az új típusú orális antikoagulánsokkal kapcsolatban korábban megfogalmazott legfontosabb kritikát, a hatás gyors és hatékony felfüggesztésének hiányát hivatott orvosolni. Az antidotum akut ischaemiás stroke-ot elszenvedett és a szisztémás thrombolysis elbírálásánál a fokozott vérzéses kockázat miatt mind ez ideig abszolút kontraindikációt képező, dabigatranal antikoagulált betegeknél az eddigi esetközléseken alapuló irodalmi publikációk és saját tapasztalataink alapján lehetővé teszi az intravénás vérrögoldó kezelést<sup>18</sup>. Ezen indikáció szerint idarucizumabfelhasználásban részesült betegpopuláció adatai alapján nemzetközi regiszter létrehozása volna kívánatos, hogy az összegyűjtött adatok alapján a jövőben lehetővé váljon általános terápiás ajánlások megfogalmazása.



- hamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1502000>
6. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Praxbind prescribing information. Food and Drug Administration. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/7610251bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/7610251bl.pdf) Utolsó hozzáférés: 2017. április 09.
  7. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *The American Journal of Medicine* 2016;129(11):S64-S72. <https://doi.org/doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.007>
  8. Schäfer N, Müller A, Wüllner U. Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab-A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25(8)e126-7. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.006>
  9. Mutzenbach JS, Pikija S, Otto F, Halwachs U, Weymayr F, Sellner J. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after dabigatran reversal with idarucizumab - a case report. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(11):889-92. <https://doi.org/doi:10.1002/acn3.346>
  10. Gawehn A, Ayari Y, Heuschkel C, Kaste M, Kermer P. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10(1):269. <https://doi.org/doi:10.1186/s13256-016-1050-0>
  11. Brown KS, Zahir H, Grosso MA, Lanz HJ, Mercuri MF, Levy JH. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant activity: challenges in measurement and reversal. *Critical Care* 2016;20:273. <https://doi.org/doi:10.1186/s13054-016-1422-2>
  12. Ciurus T, Sobczak S, Cichočka-Radwan A, Lelonek M. New oral anticoagulants – a practical guide. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska = Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2015;12(2):111-118. <https://doi.org/doi:10.5114/kitp.2015.52851>
  13. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>. Utolsó hozzáférés: 2017. április 09.
  14. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386(9994):680-90. [https://doi.org/doi:10.1016/s0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/doi:10.1016/s0140-6736(15)60732-2)
  15. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;113(5):943-51. <https://doi.org/doi:10.1160/th14-12-1080>
  16. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/003986/WC500194321.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003986/WC500194321.pdf). Utolsó hozzáférés: 2017. április 09.
  17. van Ryn J, Schurer J, Fischer D. Abstract WP73: No influence of dabigatran or its specific reversal agent, idarucizumab, on rTPA-induced thrombolysis of clots in human plasma: Study. *Stroke* 2016;47(Suppl 1):AWP73-AWP73.
  18. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, Campbell B, Cloud G, Davalos A, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *International Journal of Stroke* 2017;12(1):9-12. <https://doi.org/doi:10.1177/1747493016669849>