

CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2017. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Diabetes, dementia, depresszió, distressz (Hungarian)

Szatmári Szabolcs, Orbán-Kis Károly, Mihály István, Lázár Alpár Sándor
A Szegei Sclerosis Multiplex Regiszter (Hungarian)
Bencsik Krisztina, Sandi Dániel, Biernacki Tamás,
Kincses Zsigmond Tamás, Füvesi Judit, Friczka-Nagy Zsanett,
Vécsei László

A szomatoszenzoros amplifikáció és a szubjektív ételérzékenység közötti kapcsolatot az egészségszorogás mediálja (English)

Linn M. Elieson, Dömötör Zsuzsanna, Kőteles Ferenc

A D-vitamin-szint, az elektrofiziológiai tünetek és a fájdalom közötti összefüggés carpalis alagút szindróma esetén (English)

Bekir Enes Demiryurek, Aslı Sentürk

Az idiopathiás intracranialis hipertenzió korszerű diagnózisa és kezelése (Hungarian)

Salomváry Bernadett, Pánczél Gyula, Markia Balázs, Nagy Gábor
Segíti-e a carpal tunnel szindróma (csuklótáji alagútszindróma, CTS) elektrodiagnózist a nervus medianus és az ulnaris ideg szenzoros vezetési sebességének összehasonlítása? (English)

Özgür Selek, Murat Alemdar

Gyermekkori sporadikus hemiplegiás migrén arteria cerebri media hypoperfüzióval (Hungarian)

Nagy Csaba, Bajzik Gábor, Skobrák Andrea, Csorba Eszter, Lajtai Anikó,
Balogh Gábor, Nagy Ferenc, Vajda Zsolt

Idarucizumab alkalmazása dabigatranterápia melletti spontán intracerebrális vérzésben (Hungarian)

Bereczki Dániel Jr., Szilágyi Géza, Kakuk Ilona, Szakács Zoltán,
May Zsolt

Esetbemutató: másodlagos SUNCT szindróma (English)

Gunay Gul, Melek Kandemir, Batuhan Kara, Nazan Karagoz Sakalli,
Fulya Sengul Eren

Duloxetin által kiváltott, kétoldali, akut zárt zugú glaucoma (English)

Atum Mahmut, Vildan Tunc, Enes Demiryurek, Alagoz Gursoy

Diabetes, dementia, depression, distress (Hungarian)

Szabolcs Satmári, Károly Orbán-Kis, István Mihály, Alpár Sándor Lázár
The Multiple Sclerosis Registry of Szeged (Hungarian)
Krisztina Bencsik, Dániel Sandi, Tamás Biernacki,
Zsigmond Tamás Kincses, Judit Füvesi, Zsanett Friczka-Nagy,
László Vécsei

Health anxiety mediates the connection between somatosensory amplification and self-reported food sensitivity (English)

Linn M. Elieson, Zsuzsanna Dömötör, Ferenc Kőteles

Correlation of vitamin D levels with electrophysiological findings and pain in the patients with Carpal Tunnel Syndrome (English)

Bekir Enes Demiryurek, Aslı Sentürk

Current diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension (Hungarian)

Bernadett Salomváry, Gyula Pánczél, Balázs Markia, Gábor Nagy
Does the comparison of median-to-ulnar nerve sensory conduction add an additional value in electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome? (English)

Özgür Selek, Murat Alemdar

Childhood sporadic type of hemiplegic migraine with arteria cerebri media hypoperfusion (Hungarian)

Csaba Nagy, Gábor Bajzik, Andrea Skobrák, Eszter Csorba, Anikó Lajtai,
Gábor Balogh, Ferenc Nagy, Zsolt Vajda

Administration of idarucizumab in spontaneous intracerebral hemorrhage under dabigatran-therapy (Hungarian)

Dániel Bereczki Jr., Géza Szilágyi, Ilona Kakuk, Zoltán Szakács,
Zsolt May

A case of secondary SUNCT syndrome (English)

Gunay Gul, Melek Kandemir, Batuhan Kara, Nazan Karagoz Sakalli,
Fulya Sengul Eren

Title of the article: Bilateral acute angle-closure glaucoma induced by duloxetine (English)

Atum Mahmut, Vildan Tunc, Enes Demiryurek, Alagoz Gursoy

L



M

CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2017. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

HIVATALOS LAPJA.

www.elitmed.hu



L

M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodosi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Vécsei László Szeged

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

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

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

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg 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

Csepány 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
Postacíme: 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

Diabetes, dementia, depresszió, distressz (Hungarian)293
Szatmári Szabolcs, Orbán-Kis Károly, Mihály István,
Lázár Alpár Sándor

A Szegei Sclerosis Multiplex Regiszter (Hungarian)301
Bencsik Krisztina, Sandi Dániel, Biernacki Tamás,
Kincses Zsigmond Tamás, Füvesi Judit,
Fricska-Nagy Zsanett, Vécsei László

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

**A szomatosenzoros amplifikáció és a szubjektív
ételérzékenység közötti kapcsolatot az egészségszorogás
mediálja (English)307**
Linn M. Elieson, Dömötör Zsuzsanna, Kóteles Ferenc

**A D-vitamin-szint, az elektrofiziológiai tünetek
és a fájdalom közötti összefüggés carpalis alagút
szindróma esetén (English)315**
Bekir Enes Demiryurek, Aslı Sentürk

**Az idiopathiás intracranialis hipertenzió korszerű
diagnózisa és kezelése (Hungarian)321**
Salomváry Bernadett, Pánczél Gyula, Markia Balázs,
Nagy Gábor

**Segíti-e a carpal tunnel szindróma (csuklótáji
alagútszindróma, CTS) elektrodiagnózisát a nervus
medianus és az ulnaris ideg szenzoros vezetési
sebességének összehasonlítása? (English)333**
Özgür Selek, Murat Alemdar

ESETISMERTETÉSEK

**Gyermekkori sporadikus hemiplegiás migrén arteria
cerebri media hipoperfúzióval (Hungarian)343**
Nagy Csaba, Bajzik Gábor, Skobrák Andrea, Csorba Eszter,
Lajtai Anikó, Balogh Gábor, Nagy Ferenc, Vajda Zsolt

**Idarucizumab alkalmazása dabigatranterápia
melletti spontán intracerebralis vérzésben
(Hungarian)349**
Bereczki Dániel Jr., Szilágyi Géza, Kakuk Ilona,
Szakács Zoltán, May Zsolt

**Esetbemutató: másodlagos SUNCT szindróma
(English)355**
Gunay Gul, Melek Kandemir, Batuhan Kara,
Nazan Karagoz Sakalli, Fulya Sengul Eren

**Duloxetine által kiváltott, kétoldali, akut zárt zugú
glaucoma (English)358**
Atum Mahmut, Vildan Tunc, Enes Demiryurek,
Alagoz Gursoy

REVIEW ARTICLES

Diabetes, dementia, depression, distress (Hungarian)293
Szabolcs Szatmári, Károly Orbán-Kis, István Mihály,
Alpár Sándor Lázár

The Multiple Sclerosis Registry of Szeged (Hungarian) . .301
Krisztina Bencsik, Dániel Sandi, Tamás Biernacki,
Zsigmond Tamás Kincses, Judit Füvesi,
Zsanett Fricska-Nagy, László Vécsei

ORIGINAL ARTICLES

**Health anxiety mediates the connection between
somatosensory amplification and self-reported food
sensitivity (English)307**
Linn M. Elieson, Zsuzsanna Dömötör, Ferenc Kóteles

**Correlation of vitamin D levels with electrophysiological
findings and pain in the patients with Carpal Tunnel
Syndrome (English)315**
Bekir Enes Demiryurek, Aslı Sentürk

**Current diagnosis and treatment of idiopathic
intracranial hypertension (Hungarian)321**
Bernadett Salomváry, Gyula Pánczél, Balázs Markia,
Gábor Nagy

**Does the comparison of median-to-ulnar nerve
sensory conduction add an additional value in
electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome?
(English)333**
Özgür Selek, Murat Alemdar

CASE REPORTS

**Childhood sporadic type of hemiplegic migraine with
arteria cerebri media hypoperfusion (Hungarian)343**
Csaba Nagy, Gábor Bajzik, Andrea Skobrák, Eszter Csorba,
Anikó Lajtai, Gábor Balogh, Ferenc Nagy, Zsolt Vajda

**Administration of idarucizumab in spontaneous
intracerebral hemorrhage under dabigatran-therapy
(Hungarian)349**
Dániel Bereczki Jr., Géza Szilágyi, Ilona Kakuk,
Zoltán Szakács, Zsolt May

**A case of secondary SUNCT syndrome
(English)355**
Gunay Gul, Melek Kandemir, Batuhan Kara,
Nazan Karagoz Sakalli, Fulya Sengul Eren

**Title of the article: Bilateral acute angle-closure
glaucoma induced by duloxetine (English)358**
Atum Mahmut, Vildan Tunc, Enes Demiryurek,
Alagoz Gursoy



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

UCB Magyarország Kft. (292. oldal), Merck Kft. (300. oldal), Wörwag Pharma Kft. (342. oldal és 2. borítóoldal),
CSL-Behring Kft. (354. oldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

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

DIABETES, DEMENTIA, DEPRESSZIÓ, DISTRESSZ

SZATMÁRI Szabolcs^{1, 3}, ORBÁN-KIS Károly², MIHÁLY István³, LÁZÁR Alpár Sándor⁴

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Neurológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Élettani Tanszék, Marosvásárhely, Románia

³Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. Sz. Neurológiai Klinika, Marosvásárhely, Románia

⁴University of East Anglia, Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwich, UK



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0293>

www.elitmed.hu

DIABETES, DEMENTIA, DEPRESSION, DISTRESS

Szatmári Sz, MD, PhD; Orbán-Kis K, MD, PhD;

Mihály I; Lázár AS, PhD

Ideggyogy Sz 2017;70(9–10):293–299.

A cukorbetegséggel élők száma folyamatosan nő, így a velük kapcsolatba kerülő neurológus vagy más szakemberek is egyre gyakrabban szembesülhetnek ezen betegek neuropszichiátriai zavaraiival. Az utóbbi időben és jelenleg is számos kutatás foglalkozik nemcsak a cukorbetegség és az idegrendszer kölcsönhatásaival, az agy finomszerkezeti és funkcionális elváltozásaival, hanem az antidiabetikus kezelések kognitív vonatkozásaival is. A diabetes mellitus mindkét típusában megjelenhetnek a kognitív hanyatlás és a depresszió tünetei, és álmatlanság, szorongás, distressz szintén előfordulhatnak. Mindezek a diabétesssel és egymással kétirányú kapcsolatok révén további egészség- és életminőség-romlást eredményezhetnek, ezért is fontos, hogy minden résztvevő, aki a betegek ellátásában szerepet kap, időben tudomást szerezzen a fennálló zavarokról. A magasabb kockázat megállapítása és a szűrővizsgálatok szintén javíthatnák a diabetes prognózisát és a szövőd-mények megelőzését.

Kulcsszavak: diabetes, dementia, depresszió, distressz, alvás-ébredési ritmus

The number of people living with diabetes continues to rise. Therefore neurologists or other health care practitioners may be increasingly faced with comorbid neuropsychiatric disorders commonly presented by diabetic patients. More recently there has been an increasing research interest not only in the interactions between diabetes and the nervous system, the fine structure and functional changes of the brain, but also in the cognitive aspects of antidiabetic treatments. Patients with both types of diabetes mellitus may show signs of cognitive decline, and depression. Comorbid insomnia, anxiety, and distress may also occur. The bi-directional relationships between all these phenomena as well as their connection with diabetes can lead to further health and quality of life deterioration. Therefore it is important that all practitioners involved in the care of diabetic patients recognize the presence of comorbid neuropsychiatric disturbances early on during the healthcare process. Identifying higher risk patients and early screening could improve the prognosis of diabetes and may prevent complications.

Keywords: diabetes, dementia, depression, distress, sleep-wake rhythm

Levelező szerző (correspondent): ORBÁN-KIS Károly MD, PhD, Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 540142 Marosvásárhely, Marinescu utca 38. Telefon: +40 743 754525, e-mail: orbank@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-7786-0899>

Érkezett: 2017. május 19.

Elfogadva: 2017. június 12.

Az utóbbi két-három évtizedben világszerte megkétszereződött a cukorbetegség előfordulási gyakorisága¹. Európában 9,1%, Magyarországon 9,3%, míg Romániában 10,6% volt a 2015-ös évre becsült prevalencia². A diabetes mellitusszal

kapcsolatos teendők felszaporodása a mindennapi orvosi gyakorlatban is jól érezhető, és számos kérdés, feladat mutatkozik a betegellátás szervezésében, finanszírozásában is. Ebben a hosszú távú egészségügyi tervezésre is vonatkozó nagy kihí-

vásban kisebb jelentőségűnek tűnhet a cukorbetegséggel élők hangulatával és kognitív állapotával történő foglalkozás. Jelenleg sem a romániai, sem a magyarországi diabetológiai irányelvek nem tartalmaznak ezekre vonatkozó ajánlásokat, bár az utóbbiakban van utalás a szövődmények, társbetegségek általános mellőzésének okaira^{3, 4}. A legismertebb nemzetközi ajánlások, számos szakirodalmi adatra is hivatkozva, külön fejezetben tárgyalják a cukorbetegség kapcsolatát a kognitív funkciókkal és a lélektani zavarokkal, azt sugallva, hogy a hatékony és teljes betegellátásnak ezek is fontos részei, különösen az időskorú betegeknél⁵⁻⁸. Magyar nyelven több összefoglaló tanulmány is foglalkozott a cukorbetegség és a kognitív funkciók kapcsolatával az *Orvosi Hetilapban*, román nyelven a diabetes és a depresszió kölcsönhatásáról jelent meg családorvosoknak szánt referálós cikk⁹⁻¹¹. A gyakorló neurológusok naponta találkoznak a cukorbetegség szövődményeivel és színes társpatológiai vonatkozásaival, tőlük pedig elvárható, hogy érzékenyebben figyeljék a betegek szellemi és lelkiállapotát, és ismerjék fel az esetleg még csak kezdődő változásokat, illetve jelezzék, ha utánkötést igénylő nagyobb kockázat van jelen.

Diabetes, kognitív hanyatlás, demencia

A 2-es típusú cukorbetegség általában a kognitív hanyatlás, de külön-külön az enyhe kognitív deficit, az Alzheimer-kór és a vascularis demencia kockázatát is növeli, leginkább a 65 év fölötti korcsoportban¹². Leginkább érintettek a motoros készségek, a végrehajtott funkciók, a gondolkodás sebessége, a verbális és vizuális memória¹³. Kognitív zavarok 1-es típusú cukorbetegségben is előfordulnak, elsősorban akkor, ha korai, kisgyerekkori volt a kezdet¹⁴. Az agy inzulinrezisztenciájára és a cukorbetegséggel közös neurodegenerációra hivatkozva az Alzheimer-kórt 3-as típusú diabetesnek is tekintik¹⁵. Magyarországi stroke-ot elszenvedett betegek járóbeteg-rendelésen elvégzett keresztmetszeti vizsgálatok az életkor, az iskolázottság, valamint a Barthel-index mellett a kockázati tényezők közül egyedül a cukorbetegség állt kapcsolatban a kognitív deficittel, míg a magas vérnyomás, dohányzás, a hypercholesterinaemia, az alkoholfogyasztás, a coronariabetegség és a perifériás arteriopathia esetében ez nem igazolódott¹⁶.

A diabetes és a kognitív zavar összetett kóreléletani háttere csak részben tisztázott: 1. a nagyér- és kisérbetegség miatt kialakuló agyi keringési zavarok, infarktuszok, 2. az inzulinrezisztencia, a vérglikációs termékek, az oxidatív stressz és a gyulladá-

sos folyamatok által elősegített neurodegeneráció, 3. a vér-agy gát sérülése, 4. genetikai tényezők, mint az APOE ϵ -4 allél jelenléte mind befolyásolhatják a cukorbeteg kognitív teljesítményének alakulását, mindezt tovább bonyolítja a magas vérnyomás, a magas koleszterinszint, az elhízás, valamint a diabetes szövődményeinek gyakori jelenléte¹⁷.

A tartósan magas vércukorszint a mértéktől is függően rontja a kognitív funkciókat, de a hyperglykaemia a demencia kockázati tényezője diabetes hiányában is^{18, 19}.

A hypoglykaemiás eseményeknek szintén fontos szerepük lehet a szellemi teljesítőképesség romlásában²⁰.

A diabetes, de a hypoglykaemia és a kognitív hanyatlás között is kétirányú a kapcsolat, a kognitív teljesítmény csökkenése megnehezíti a beteg együttműködését, ezáltal a cukorbetegség kezelését, és ez több hypoglykaemiás eseményt is eredményez^{21, 22}.

A kórbonctani vizsgálatok cukorbetegség és kognitív hanyatlás társulásakor jellemzőbbnek találták a cerebrovascularis károsodásokat, azaz a különböző méretű infarktuszokat a degeneratív, Alzheimer-típusú elváltozásokkal szemben²³.

A neuroimaging vizsgálatok mindkét típusú cukorbetegség esetén találtak a kognitív funkciócsökkenéssel összefüggésben levő regionális vagy globális agyi térfogatsökkenést. Az MR-vizsgálattal becsült agyi életkor átlagosan 4,6 évvel volt magasabb 2-es típusú diabeteszel élőknel a kontrollesoporthoz viszonyítva, és ez gyengébb kognitív teljesítménnyel, valamint több depressziós tünettől társult²⁴. A szürkeállomány csökkenését mérték a hippocampusban, a nucleus caudatusban, a frontális és temporalis régiókban, azt sugallva, hogy a 2-es típusú diabetes által okozott degeneratív elváltozások hasonlóak azokhoz, amiket Alzheimer-kórban ismernek²⁵.

A kisérbetegségre utaló lacunaris infarktuszok, a fehérállományban jelfokozódással járó elváltozások száma és mértéke korrelált a kognitív zavarokkal 1-es és 2-es típusú diabetesben, gyakrabban az utóbbi esetében, és kiemelten a depresszív és szorongásos tünetek jelenlétében^{26, 27}.

Diffúziós tenzoros képalkotással, illetve funkcionális MR-vizsgálatokkal mind strukturális, mind funkcionális neuralis hálózati elváltozások megjelentek kognitív zavarban szenvedő cukorbetegséggel élőknel. Kimutatható volt az alaphelyzeti hálózati aktivitás és a dorsalis figyelmi rendszer zavara a hálózatokon belül és a hálózatok között is²⁸.

Diabetesben az agy konnektivitási zavarait PET-vizsgálatok is igazolták, és enyhe kognitív deficit

társulása esetén a glükózmétabolizmus zavarát, és kifejezettebb agyi atrófiát találtak kontrollcsoportokhoz képest^{29, 30}.

Diabetes, depresszió, distressz

A cukorbetegség 1-es és 2-es típusában és főleg nőknél gyakori a depresszió, de a depresszió is elősegíti a cukorbetegség kialakulását, illetve komorbiditás esetén rontja a beteg öngondoskodását³¹. A diabetes és a depresszió kölcsönhatása jelentősnek tűnik, de a háttérben rejlő okok nem kellőképpen tisztázottak^{31, 32}.

A diabetes és depresszió együtt még inkább gyorsítják a kognitív hanyatlást, jelentősen növelik a dementia kockázatát, és a közös hatás mértéke különösen aggasztó a 65 évnél fiatalabb betegek esetében^{33, 34}. A dementia és a depresszió hatására csökken a betegek fizikai aktivitása, nehéz a megfelelő étrend betartása, bizonytalan az otthoni vércukormérés és a gyógyszerek adagolása, elmaradhat a hypoglykaemia tüneteinek a felismerése, gyakoribbak az elesések, és nő az egyéb szövődmények száma^{6, 34}.

A szorongásos zavarok, illetve tünetek is sokszor társulnak cukorbetegséggel, ezek között a hypoglykaemiára és az injekciókra irányuló félelem a legjellemzőbb³⁵. A diabeteses distressz nem csak gyakori, hanem jelentősen befolyásolhatja a beteg öngondoskodását, a helyes vércukorszint-mérésen, gyógyszerelésen, táplálkozáson kívül, beleértve a fizikai aktivitást is⁷. Mind a kutatásban, mind a betegellátásban előfordulnak hiányosságok a depresszió, a depresszív tünetek, valamint a distressz értelmezésében, a betegről nyert adatok besorolásában, a fogalmak pontos használatában³¹. A depressziót mint hangulatzavar-betegséget a megfelelő klinikai kritériumok teljesülésekor lehet diagnosztizálni, DSM vagy BNO szerint, és az a helyes, ha cukorbetegségben szenvedőknél is megfelelő képesítésű szakember állapítja meg, lehetőleg strukturált klinikai interjú segítségével³⁶. A depresszív tünetek tehát önmagukban nem jelentenek betegséget, felmérésükre szokták használni a különböző skálákat (Beck-, Hamilton-skála stb.), amelyek bár hasznosak, főleg tanulmányok és szűrővizsgálatok során, nem helyettesítik a klinikai diagnózist, és nem alkalmasak a betegség különböző klinikai formáinak az elkülönítésére. A diabeteses distressz a cukorbetegség és következményei miatt jelentkező összetett érzelmi válasz, ami sokkal gyakoribb, mint a depresszió. A tünetegyüttesben megjelennek a félelem, aggodás, szorongás, szomorúság, amelyeket a cukorbeteg-

séggel kapcsolatos negatív élmények váltanak ki a betegből^{36, 37}. A diabetes distressz skála (DDS) segítségével betegség-specifikusan lehet értékelni a tünetek jelenlétét és azok mértékét³⁸. Az említett fogalmak között természetesen jelentős átfedések vannak, és ezek pontos használata elengedhetetlen a klinikai kutatásokban, de nyitott marad a kérdés, hogy ez mennyire lényeges és lehetséges azokban a helyzetekben, amelyekben nem pszichiáter vagy pszichológus értékeli a cukorbetegséggel élő személy hangulati és érzelmi állapotát. Az alapellátás első lépcsőjén inkább vagy legalább azt kellene felismerni, hogy lélektani szempontból megoldandó tennivalók vannak a beteggel kapcsolatban.

Alvás-ébrenléti ritmus, diabetes, depresszió és kognitív hanyatlás

Az alvás idejének megrövidülése és minőségének romlása immár civilizációs betegségnek számít, aminek közegészségügyi jelentősége nagy, figyelembe véve, hogy az alvás egyrészt fontos szerepet játszik a mentális és fizikai egészség megőrzésében, másrészt számos akut vagy krónikus megbetegedés az alvás minőségének csökkenésével társul, vagy azt vonja maga után³⁹. Jelentős mennyiségű kutatás támasztja alá a rövid, rossz minőségű, illetve rosszul időzített alvásnak a diabetes és a depresszió emelkedett kockázatával, valamint a kognitív teljesítménycsökkenéssel fennálló összefüggéseit⁴⁰⁻⁴². Valamennyi progrediáló agyi degeneratív betegség együtt jár az alvás és a napszaki (cirkadián) ritmus zavarával, melyek gyakran a betegség első jeleként mutatkoznak^{43, 44}. Jóllehet az ok-okozati tényezők folyamatos kutatás tárgyát képezik, az eddigi eredmények arra is utalnak, hogy az alvás és a cirkadián ritmus, többek között a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely glükokortikoid-szabályozására kifejtett modulációja révén, egy időben befolyásolják az emocionális diszpozíciót, az inzulintoleranciát, sőt közvetlenül kihatnak a neuroprotekción és neurogenesis folyamataira is^{45, 46}. Ezért az alvás és a cirkadián zavarok a depresszió, a diabetes és a dementia komorbiditásának egyik jelentős láncszemét képezhetik, melynek időben való felismerése és kezelése fontos lehet a prognózis szempontjából⁴⁷.

Speciális kutatási területet nyitottak meg azok a tanulmányok, melyek szerint mind a depresszió, mind a metabolikus zavarok (például megnövekedett testtömegindex) gyakoribbak és súlyosabbak a késői (esti) napszaki preferenciát mutató személyekben, amit óragén-polimorfizmussal is hoztak

már kapcsolatba^{48, 49}. Ez utóbbiak a rövid alvásnak a metabolikus zavarokkal való összefüggését is befolyásolják, és ezáltal további bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a metabolizmus, valamint az agyi és pszichés egészség szorosan kapcsolódnak az alvás-ébrenléti ritmus sajátosságaihoz⁵⁰.

Kezelési lehetőségek

Diabetes mellitusban mind az antidepresszáns gyógyszerek, mind a különböző pszichoterápiás módszerek hatékonyan csökkentik a depresszióhoz és a distresszhez tartozó tüneteket, de a hosszú távú befolyásuk a vércukorszint alakulására nem egyértelműek^{6, 51}.

A cukorbetegséggel élők kognitív hanyatlását hatékonyan befolyásoló specifikus kezelés nem áll rendelkezésünkre, de a vércukorcsökkentő szerek közül több is ígéretesnek tűnik a szellemi teljesítmény javítására: az intranasalis inzulin, az inkretin-alapú antidiabetikumok, a metformin, a tiazolidin-dionok⁵². Továbbá, amennyiben alvási zavar vagy az alvás-ébrenléti (cirkadián) ritmust érintő rendellenesség (például megkésett alvásfázis szindróma) gyanítható, annak szakorvosi kivizsgálása és terápiás kezelése javallt a fentiekben bemutatott kutatások tükrében. Az ACCORD-MIND tanulmányban azt találták, hogy idősebbeknél 2-es típusú cukorbetegségben az intenzív glükóz-, vérnyomás- és lipidkontroll nincs kedvező hatással az agy térfogatának változására és a kognitív teljesítményre 80 hónap után⁵³.

Az életmódbeli változtatások, vagyis a fogyással járó szigorú étrend és fizikai aktivitás javította a hangulatot és az életminőséget túlsúlyos betegeknél 2-es típusú diabetesben, de 10 év után nem eredményezett jobb kognitív teljesítményt a standard ellátáshoz képest^{54, 55}.

A jelenlegi adatok birtokában a diabetes és a kognitív funkciók viszonylatában a hypoglykaemia elkerülése az egyik legfontosabb szempont, ezért a kezelés megtervezését az óvatosság kell, hogy jellemezze, különösen időskorú, cukorbetegséggel élők esetében^{6, 8}.

Tennivalók

El kellene érni azt, hogy a cukorbetegséggel élők és környezetük, illetve a velük alapszinten foglalkozó szakemberek érzékenyek legyenek a diabetes, a kognitív funkciók, a depresszió, a distressz összefüggéseire. Mindezek bármelyik életkorra vonat-

koznak, de nem egyértelmű, hogy mikortól lenne érdemes szűrővizsgálatokat kezdeményezni a kognitív hanyatlás korai felismerésére, az ajánlások 65–70 évet jelölnek meg^{5, 7}. *Exalto* és munkatársai 2013-ban olyan kockázatbecslő skálát dolgoztak ki (DSDRS – diabetes specific dementia risk score), ami 10 évre jósolja meg a dementia kockázatát 60 évesnél idősebb, cukorbetegséggel élőkénél⁵⁶. A skála alapján három fő kategóriában gyűlnek a dementia magasabb kockázatát jelentő pontok: 1. életkor, 2. a cukorbetegség szövődményei, társbetegségei (akut metabolikus események, kisérbetegség, diabeteses láb, cerebrovascularis, valamint cardiovascularis betegség, depresszió), 3. iskolázottság.

A kognitív funkciók károsodása az anamnézis, heteroanamnézis során kiderülhet; a közismert MMSE-n kívül a MoCA talán még alkalmasabb teszt a tájékozódásra, de a nagyon gyorsan elvégezhető Mini-cog teszt is segíthet a neurokognitív zavar gyanújának felvetésére^{57–59}.

A depressziós betegek felismerését elősegítheti a beszélgetés során feltett két kérdés: „Az elmúlt hónap során gyakran érezte magát levertnek, szomorúnak, reménytelennek?” és „Az elmúlt hónap során gyakran érzett érdektelenséget, örömtelenséget a tevékenységei során?”⁶⁰.

Összefoglalva a lehetőségeket és javaslatokat:

1. A cukorbetegséggel élővel történő foglalkozásnak legyen része a kognitív teljesítmény, a hangulat, az alvás és más pszichoszociális összetevők megfigyelése, az esetleges zavarok felismerése.

2. Az első találkozáskor vagy az ellenőrző vizsgálatok során időszakosan egyszerű kérdésekkel tájékozódjunk az érzelmi és kognitív állapotról.

3. Rövid, gyorsan begyakorolható tesztekkel még jobban lehet azonosítani a már érintett betegeket, vizsgálni lehet a magasabb kockázatúakat, illetve, ahol lehet, szűrővizsgálatok végezhetőek.

4. A dementia kockázatának becslése történhet a DSDRS segítségével.

5. Körülbelül 65 éves kor fölött lenne indokolt évente szűrővizsgálat a kognitív hanyatlás és a depresszió felismerésére cukorbetegséggel élők körében.

6. A megfelelő kompetenciájú szakember segítsen a gyanús esetek elbírálásában, a felismert zavarok kezelésében, utánkövetésében, a további teendők megtervezésében.

7. Kognitív hanyatlás esetén cukorbetegséggel élőkénél is indokolt a részletes neurológiai, pszichiátriai és imagisztikai vizsgálat.

8. A diabetes, kognitív hanyatlás, depresszió, distressz, alvászavarok, valamint más neuropszichiátriai tünetek társulása csak multidiszciplináris meg-

közéltéssel diagnosztizálható és kezelhető hatékonyan.

Következtetés

A cukorbetegség ellátásában egyre sürgetőbb a minél szélesebb körű összefogás Közép- és Kelet-Európában is. Mindebben a neurológiai, pszichiátri-

ai és pszichológiai szempontok több figyelmet kívánnak, lehetőleg az alapellátást végző szakemberek további túlterhelése nélkül, a páciensek érdekeit és a megelőzést tartva legfontosabbnak ezeken a területeken is.

TÁMOGATÁS

A Studium-Prospero Alapítvány és az MTA közös pályázata: 0348/2016.02.26.

IRODALOM

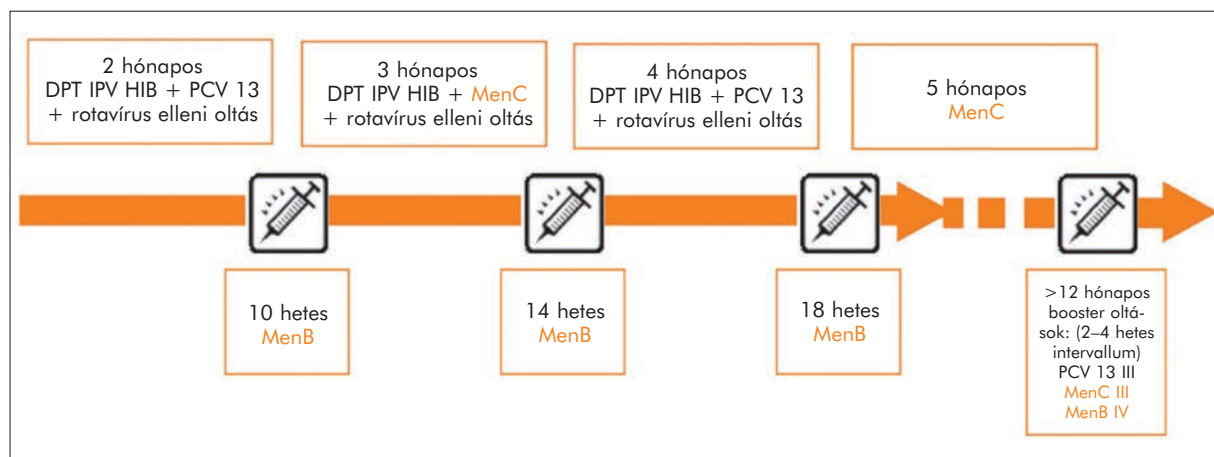
1. *Collaboration, N. C. D. R. F.* Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387(10027):1513-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
2. International Diabetes, F. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium. 2015.
3. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: *Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann I.* *Diabetologia Hungarica* 2017;25(1):3-77. <http://dx.doi.org/doi:10.24121/dh.2017.1>
4. *Ionescu-Tirgoviste C, Guja C, Tinu AM, Danculescu Miulescu R.* Ghid medical pentru îngrijirea pacienților cu diabet zaharat. Medical care guidelines for patients with diabetes. *Practica Farmaceutica* 2015;8(4):182-95.
5. *Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Manas L, et al.* European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 2011;37(Suppl 3):S27-38. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70962-4](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70962-4)
6. *Cho NH, Colagiuri S, Distiller L, Dong B, Dunning T, Gadsby R, et al.* International Diabetes Federation. Global guideline. Managing older people with type 2 diabetes. Brussels. International Diabetes Federation. 2013.
7. *Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M.* Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(12):2126-40. <https://doi.org/10.2337/dc16-2053>
8. American Diabetes Association. Older Adults. Sec.11. In Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S99-s104. <https://doi.org/10.2337/dc17-S014>
9. *Szeman B, Nagy G, Varga T, Veres-Szekely A, Sasvari M, Fiala D, et al.* Changes in cognitive function in patients with diabetes mellitus. *Orv Hetil* 2012;153(9):323-9. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29319>
10. *Kalcza-Janosi K, Lukacs A, Barkai L, Szamoskozi I.* Cognitive functions in type 1 and type 2 diabetes. Meta-analysis. *Orv Hetil* 2013;154(18):694-9. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29602>
11. *Dobjanschi C, Culman M.* Depression in some categories of diabetes patients. *Practica Medicala* 2015;10(4):318-23.
12. *Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H.* Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012;42(5):484-91. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x>
13. *Palta P, Schneider AL, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F.* Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc* 2014;20(3):278-91. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001483>
14. *Lin A, Northam EA, Rankins D, Werther GA, Cameron FJ.* Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatr Diabetes* 2010;11(4):235-43. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00588.x>
15. *Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al.* Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):63-80. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-7107>
16. *Szatmari S, Fekete I, Csiba L, Kollar J, Sikula J, Bereczki D.* Screening of vascular cognitive impairment on a Hungarian cohort. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53(1):39-43. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00468.x>
17. *Stoeckel LE, Arvanitakis Z, Gandy S, Small D, Kahn CR, Pascual-Leone A, et al.* Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. *F1000Res* 2016;5:353. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8300.2>
18. *Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, et al.* Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161(11):785-93. <https://doi.org/10.7326/M14-0737>
19. *Crane PK, Walker R, Larson EB.* Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369(19):1863-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1311765>
20. *Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr, Selby JV.* Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301(15):1565-72. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.460>
21. *Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffe T, et al.* Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc

- epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35(4):787-93.
<https://doi.org/10.2337/dc11-1855>
22. *Juhos BM, Gál R, Balogh AR, Kéri J, Szabó M, Szatmári S.* A visszatérő hipoglikémiás események hatása a szellemi tevékenységre cukorbetegéknél. *Orvostudományi Értesítő* 2016;89(1):15-9.
 23. *Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Woltjer RL, et al.* Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement* 2016;12(8):882-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.006>
 24. *Franke K, Gaser C, Manor B, Novak V.* Advanced Brain AGE in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci* 2013;5:90.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00090>
 25. *Moran C, Phan T. G, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, et al.* Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care* 2013;36(12):4036-42.
<https://doi.org/10.2337/dc13-0143>
 26. *Nunley KA, Ryan CM, Orchard TJ, Aizenstein HJ, Jennings JR, Ryan J, et al.* White matter hyperintensities in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Neurology* 2015;84(20):2062-9.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001582>
 27. *Raffield LM, Brenes GA, Cox AJ, Freedman BI, Hugeschmidt CE, Hsu F. C, et al.* Associations between anxiety and depression symptoms and cognitive testing and neuroimaging in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016;30(1):143-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.09.010>
 28. *Yang SQ, Xu ZP, Xiong Y, Zhan YF, Guo LY, Zhang S, et al.* Altered Intranetwork and Internetwork Functional Connectivity in Type 2 Diabetes Mellitus With and Without Cognitive Impairment. *Sci Rep* 2016;6:32980.
<https://doi.org/10.1038/srep32980>
 29. *Qiu X, Zhang Y, Feng H, Jiang D.* Positron Emission Tomography Reveals Abnormal Topological Organization in Functional Brain Network in Diabetic Patients. *Front Neurosci* 2016;10:235.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00235>
 30. *Li W, Risacher SL, Huang E, Saykin AJ.* Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort. *Neurology* 2016;87(6):595-600.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002950>
 31. *Roy T, Lloyd CE.* Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142(Suppl):S8-21.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70004-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70004-6)
 32. *Tabak AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimaki M.* Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(3):236-45.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70139-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70139-6)
 33. *Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Gron M, Davydow D, Waldorff FB, et al.* Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015;72(6):612-9.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0082>
 34. *Demakakos P, Muniz-Terrera G, Nouwen A.* Type 2 diabetes, depressive symptoms and trajectories of cognitive decline in a national sample of community-dwellers: A prospective cohort study. *PLoS One* 2017;12(4):e0175827.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175827>
 35. *Smith KJ, Beland M, Clyde M, Garipey G, Page V, Badawi G, et al.* Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2013;74(2):89-99.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.11.013>
 36. *Kreider KE.* Diabetes Distress or Major Depressive Disorder? A Practical Approach to Diagnosing and Treating Psychological Comorbidities of Diabetes. *Diabetes Ther* 2017.
<https://doi.org/10.1007/s13300-017-0231-1>
 37. *Fisher L, Mullan J. T, Arean P, Glasgow R. E, Hessler D, Masharani U.* Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. *Diabetes Care* 2010;33(1):23-8.
<https://doi.org/10.2337/dc09-1238>
 38. *Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, et al.* Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care* 2005;28(3):626-31.
<https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.626>
 39. *Rajaratnam SM, Arendt J.* Health in a 24-h society. *Lancet* 2001;358(9286):999-1005.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06108-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06108-6)
 40. *Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E.* Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(5):253-61.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.23>
 41. *Lo JC, Groeger JA, Santhi N, Arbon EL, Lazar AS, Hasan S, et al.* Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PLoS One* 2012;7(9):e45987.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045987>
 42. *Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK.* A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep* 2013;36(7):1059-68.
<https://doi.org/10.5665/sleep.2810>
 43. *Musiek ES, Holtzman DM.* Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016;354(6315):1004-8. <https://doi.org/10.1126/science.aah4968>
 44. *Lazar AS, Panin F, Goodman AO, Lazic SE, Lazar ZI, Mason SL, et al.* Sleep deficits but no metabolic deficits in premanifest Huntington's disease. *Ann Neurol* 2015;78(4):630-48.
<https://doi.org/10.1002/ana.24495>
 45. *Balbo M, Leproult R, Van Cauter E.* Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol* 2010;2010:759234.
<https://doi.org/10.1155/2010/759234>
 46. *Fernandes C, Rocha NB, Rocha S, Herrera-Solis A, Salas-Pacheco J, Garcia-Garcia F, et al.* Detrimental role of prolonged sleep deprivation on adult neurogenesis. *Front Cell Neurosci* 2015;9:140.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00140>
 47. *Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P.* Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep* 2015;38(5):707-15.
<https://doi.org/10.5665/sleep.4660>
 48. *Lazar AS, Slak A, Lo JC, Santhi N, von Schantz M, Archer SN, et al.* Sleep, diurnal preference, health, and psychological well-being: a prospective single-allelic-variation study. *Chronobiol Int* 2012;29(2):131-46.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2011.641193>
 49. *Reutrakul S, Van Cauter E.* Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:151-73. <https://doi.org/10.1111/nyas.12355>
 50. *Dashti HS, Follis JL, Smith CE, Tanaka T, Cade BE, Gottlieb DJ, et al.* Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants. *Am J Clin Nutr* 2015;101(1):135-43.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.114.095026>

51. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31(7):773-86. <https://doi.org/10.1111/dme.12452>
52. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol* 2015;14(3):329-40. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)
53. Murray AM, Hsu FC, Williamson JD, Bryan RN, Gerstein HC, Sullivan MD, et al. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia* 2017;60(1):69-80. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4118-x>
54. Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, Blackburn GL, Brancati FL, Bray GA, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2014;37(6):1544-53. <https://doi.org/10.2337/dc13-1928>
55. Espeland MA, Luchsinger JA, Baker LD, Neiberg R, Kahn SE, Arnold SE, et al. Effect of a long-term intensive lifestyle intervention on prevalence of cognitive impairment. *Neurology* 2017. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003955>
56. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(3):183-90. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70048-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70048-2)
57. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
58. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
59. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(11):1021-7. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15:11<1021::AID-GPS234>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::AID-GPS234>3.0.CO;2-6)
60. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12(7):439-45. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x>

ERRATUM

Az *Ideggyógyászati Szemle* 2017. május 29-én megjelent 5–6. összevont számában a 156. oldalon található 2. ábra hibásan jelent meg. Az ábrát most helyesen közöljük. KOVÁCS Ákos, KULCSÁR Andrea, KALABAY László, TORZSA Péter szerzőktől *Az invazív meningococcusfertőzés megelőzése felismerése és első, területi ellátása* című közlemény (*Ideggyogy Sz* 2017;70(5–6):151–158.) 2. ábrája helyesen:



2. ábra. A meningococcus elleni oltások beillesztése a hazai oltási sorba¹⁵

A változás félkövér betűvel: 12 hónapos booster oltások: (2–4 hetes **intervallum**), PCV 13 III, MenC III, MenB IV

A SZEGEDI SCLEROSIS MULTIPLEX REGISZTER

BENCSIK Krisztina¹, SANDI Dániel¹, BIERNACKI Tamás¹, KINCSES Zsigmond Tamás¹, FÜVESI Judit¹,
FRICSKA-NAGY Zsanett¹, VÉCSEI László^{1, 2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0301>

www.elitmed.hu

THE MULTIPLE SCLEROSIS REGISTRY OF SZEGED

Bencsik K, MD, PhD; Sandi D, MD; Biernacki T, MD;
Kincses ZT, MD; Füvesi J, MD; Friczka-Nagy Z, MD;
Vécsei L, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2017;70(9-10):301-306.

A sclerosis multiplex (SM) a teljes populáció tekintetében ritka megbetegedés, magyarországi prevalenciája 83,9/100 000. Az első SM-regisztert az 1950-es évek közepén Dániában hozták létre, melyet világszerte először nemzeti, majd nemzetközi, akár 100 000-es nagyságrendű beteg adatait tartalmazó regiszterek megszületése követett. A regiszterek elsődleges célja korábban az epidemiológiai adatok (betegszám, prevalencia, incidencia, mortalitás, kísérő betegségek) meghatározása volt. Napjainkra az SM kezelésére használt gyógyszerek számának folyamatos növekedése, a hatásosság és a mellékhatásprofilok különbözősége a terápiás regiszterek használatát is nélkülözhetlenné tette: egy-egy betegségmódosító kezelés (DMT) monitorozása elképzelhetlenné vált a korszerű, pontosan vezetett, folyamatosan frissített elektronikus adatbázisok nélkül. A Szegedi Sclerosis Multiplex Regiszter 1993-ban „papíralapon” jött létre, melyet 2012-ben elektronikus, internetes felületről könnyen elérhető és frissíthető adatbázissá alakítottunk. Jelenleg több mint 600 beteg szociodemográfiai és klinikai adatait tartalmazza és a regisztert folyamatosan bővítjük az új betegek adataival és a régiók frissítésével. Lehetőséget nyújt a „klasszikus” klinikai adatok mellett a képalkotó (MRI) és az egyre fontosabbá váló pszichopatológiai és életminőség-vizsgálatok eredményeinek rögzítésére és elemzésére. Az elektronikus regiszter létrejötté nagyban elősegítette mind a terápiák monitorozását, mind az új epidemiológiai és pszichopatológiai vizsgálatok sikerességét.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, regiszter, epidemiológia, terápia, Magyarország

Multiple sclerosis (MS) is a rare disease of the central nervous system considering the total population, the prevalence in Hungary is 83.9/100.000. The first MS registry was established in Denmark in the middle of the 1950's. This was followed by the establishment of several national, then international databases with the number of enrolled patients in the hundred-thousands. At the beginning, the primary goal of the registries were the epidemiological surveys, focusing on the number of patients, the prevalence, the incidence, the mortality and the co-morbidity. As of today, however, with the rapid advancement and development of new disease modifying therapies (DMT) with different effectiveness and adverse reactions, the therapeutic use of the registries became even more essential: the modern, up-to-date, well established registries become integral part of the DMTs' monitorization.

The Multiple Sclerosis Registry of Szeged was first established as a "paper-based" database, then, in 2012, it was upgraded to an electronic, easily contactable and useable internet-based registry. As of today, it contains the socio-demographic and clinical data of more than 600 patients; we constantly add new patients as well as keep the registry up-to-date with the refreshment of old patients' data. Aside from the "classical" clinical data, it can be used for the recording and assessment of the MRI scans and the data on psychopathological and quality of life assessments, which are becoming more and more important in everyday MS management. The establishment of the internet-based registry incredibly helped both the monitorization of the effectiveness of DMTs, and the success of the new epidemiological and psychopathological surveys.

Keywords: multiple sclerosis, registry, epidemiology, treatment, Hungary

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika;
6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: (06-62) 545-348, (06-62) 545-351, fax: (06-62) 545-597.
E-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2017. március 30. Elfogadva: 2017. április 28.

Asclerosis multiplex (SM) fiatal felnőttkorban az epilepszia után a leggyakoribb központi idegrendszeri (KIR) megbetegedés, ugyanakkor a teljes populáció tekintetében ritka betegségnek számít. A mortalitási és morbiditási adatokkal precízen nem határozható meg egy adott populációban a megbetegedettek száma, így közel hetven éve az epidemiológiai vizsgálatokhoz a prevalencia- és incidenciadatakat használjuk. Az epidemiológiai vizsgálatok a betegszám meghatározása mellett az etiológiai kutatásokban, a terápiák hatékonyságának hosszú távú vizsgálatában is eredményekkel szolgálnak. Másrészt ezek az adatok segítik az egészségügyi szolgáltatót is, hogy a betegek ellátásához szükséges anyagi feltételei tervezhetőek lehessenek. Magyarországon a Szegedi SM Regiszter adatai szerint 2013. január 1-jén Csongrád megyében az SM standardizált prevalenciája 83,9/100 000 volt¹. Ezek az adatok Csongrád megye 421 000 lakosára vonatkoznak. Mivel az „esetszám” Magyarország lakosságának több mint 4%-a, az eredmények reprezentatívnak tekinthetők¹. Ugyanakkor, a valós országos betegszám, a betegek kórformája, fizikális állapota, a kezelt és kezelést igénylő betegek száma, pontosan csak egy „nemzeti regiszter” adatai alapján határozhatók meg.

Az első regisztert [„Danish Multiple Sclerosis Registry” (DMSR)] Dániában hozták létre². A formális alapítás időpontja 1956, de prospektíven 1948-tól gyűjtötték a betegekre vonatkozó adatokat. Ezen betegség-specifikus regiszter epidemiológiai vizsgálatok céljából jött létre. Ez alapján határozták meg az SM prevalenciáját, incidenciáját, mortalitását és a lehetséges etiológiai rizikótényezőket. Kay Hyllested 1949-ben 85/100 000-ben határozta meg az SM prevalenciáját Dániában². Az epidemiológiai vizsgálatokhoz az adatokat a neurológiai osztályok, háziorvosi praxisok és rokkantság miatti munkaképesség elbírálását végző szervezet (Disability Insurance Court) adatai alapján állította össze². A DMSR alapítása 1956-ban az American Multiple Sclerosis Association pénzügyi támogatásával történt². A Dán Sclerosis Multiplex Társaság (Danish Multiple Sclerosis Society) 1966-tól, majd 1986-tól a Danish Institute for Clinical Epidemiology vette át a finanszírozást, amely intézet 1999-től a University of Southern Denmark hatáskörébe került². A DMSR-ben 2013-ig körülbelül 25 000 beteg adatait rögzítették, akik közül megközelítőleg 13 000 beteg élt a prevalencianapon, a prevalencia 232/100 000 volt².

A betegségmódosító kezelések bevezetését követően 1996-ban létrehozták a Dán Sclerosis Multiplex Terápiás Regisztert [„Danish Multiple Sclerosis Treatment Register” (DMSTR)], ami eredendően az akkor első terápiaként elfogadott interfe-

ron- β -1b (IFN- β) hosszú távú hatékonyságát és az IFN- β -ellenes neutralizáló antitestek kezelésre gyakorolt hatását vizsgálta³. A későbbiekben, 2006-ban, a DMSTR kutatási adatbázisból „klinikai minőségbiztosítási” adatbázissá vált, jelenleg pedig fő célkitűzése, hogy a különböző SM-terápiák alkalmazása során „minőségi indikátor” szerepet töltsön be. A terápiás regiszterben (DMSTR) 2016-ban több mint 8400 beteg adatai szerepeltek³.

A dán regisztert követően több nemzeti SM-adatbázis kiépítése is megtörtént. Az 1996-ban indult North American Consortium for MS Centers (NARCOMS) regiszter félévente gyűjt adatokat a betegektől, 2015-ben több mint 38 000 beteg adatait tartalmazta⁴. A svédországi Swedish MS Registry (SMSreg) 1997-ben kezdte meg működését, 2015-ben körülbelül 14 500 beteg adatait rögzítették benne, miközben az országban a becsült esetszám megközelítőleg 17 500 volt⁵. A Norvégiában működött Norwegian MS Registryben 5100 beteget dokumentáltak 2011. december 31-ig, ami körülbelül az országban élő betegek 60%-ának felelt meg⁶. A 2001-ben, illetve 2002-ben indult olasz és német nemzeti SM-regiszterek megközelítőleg 20 000, illetve 30 000 beteg adatait tartalmazták 2011 végéig⁶. Kelet-Közép-Európából pontos adat a 2007-ben indult horvát nemzeti regiszterből áll rendelkezésünkre, melynek elsődleges feladata az SM-terápiák gazdaságosságának monitorozása; 2011-ben 2477 beteg adatai voltak elérhetőek benne⁶.

A nemzeti regiszterek mellett nemzetközi, több országot átívelő regiszterek kiépítése is megkezdődött. Ezek közül az első, a „European Database for Multiple Sclerosis” (EDMUS) 1992-ben kezdte meg működését. Alapjául az 1976-ban létrehozott Lyon MS Database szolgált⁷. 2014-ben 42 országból több mint 286 SM-centrum csatlakozott az adatgyűjtéshez, míg a körülbelül egy évtizeddel később induló iMed adatbázis ugyanebben az évben több mint 150 000 beteg adatait tartalmazta⁸.

Míg a korábbi időkben az SM-regiszterek a betegszám meghatározásáról szóltak, az elmúlt két évtizedben a betegségmódosító kezelések megjelenésével funkciójuk kibővült. A placebokontrollált vizsgálatokban homogén populációra, beválasztási és kizárási kritériumok alapján szelektált betegekre, rövid utánkövetési időre kapunk eredményeket. Ezek alapján nem meghatározható, hogy a napi gyakorlatban az individuális beteg esetén a kezelésnek milyen eredménye van. Ezzel szemben a regiszterek nem szelektált betegpopulációról, hosszú távú (több évtizedes) utánkövetéssel, a napi gyakorlat számára adják meg az egyes kezelések „valódi” terápiás értékét^{6,9}.

A Szegedi Sclerosis Multiplex Betegregiszter

A Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján 1960 óta működik SM-szakambulancia. Az ambulancia alapítója *prof. dr. Heiner Lajos* volt. Kezdetben a szakambulancián csak Csongrád megye betegeit látták el, majd a '90-es évektől Bács-Kiskun, Békés és Szolnok megyei betegekkel is bővült az ellátottak köre. A Poser diagnosztikus kritériumoknak megfelelően 1993-ban nyílt lehetőség arra, hogy minden betegnek elkészüljön a koponya-MR-, szükség szerint spinális és opticus MR-vizsgálata¹⁰. A Klinika akkreditált liquor diagnosztikai laboratóriumában végezzük el az agyvíz analízisét, az oligoclonalis gammopathia (OGP) izoelektromos fókuszálással történő meghatározását, továbbá a Szemészeti Klinika segítségével a betegek vizuális kiváltott válasz (VEP-) vizsgálatát, valamint klinikánk elektrofiziológiai laboratóriumában a szomatoszenzoros kiváltott válasz (SSEP-) vizsgálatot.

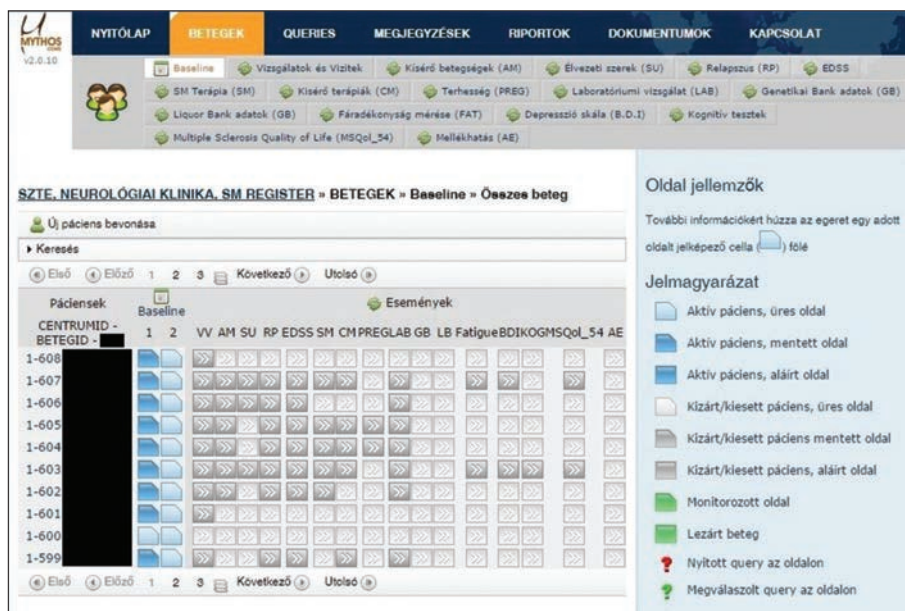
Magyarországról a Poser diagnosztikus kritérium előtti időszakból 1983-ban közölték az utolsó epidemiológiai adatokat. Akkor az SM prevalenciája 37/100 000 volt¹¹. A szegedi SM-szakambulancián a Poser diagnosztikus kritériumok alapján klasszifikált betegeknek 1993-ban hoztunk létre egy „papíralapú” regisztert. Először Szegeden végeztünk teljes populációra (200 000 lakos) epidemiológiai vizsgálatot, amit 1998-ban közöltünk. Majd 2001-ben Csongrád megye 400 000 lakosára vonatkoztatva adtuk meg prevalencia, incidencia, kórformák szerinti megoszlásra vonatkozó eredményeinket. Mindkét vizsgálatban hasonló, 62–65/100 000 prevalenciaértéket mértünk^{12, 13}.

A diagnosztika és a terápia fejlődése szükségessé tette, hogy a „papíralapú” regiszter helyett egy jobb, áttekinthetőbb, elektronikus regisztert hozzunk létre. Az elektronikus regiszter pénzügyi és személyzeti feltételeit 2012-től európai uniós pályázat (Szerb–Magyar IPA Határon Átnyúló Együttműködési Program; HUSRB/1002/214/082) és a Szegedi Neurológiáért Alapítvány biztosította. A program kifejlesztésében az Adware Research Ltd. vett részt. Az uniós pályázat lejártá óta a rendszer frissítését, karbantartását,

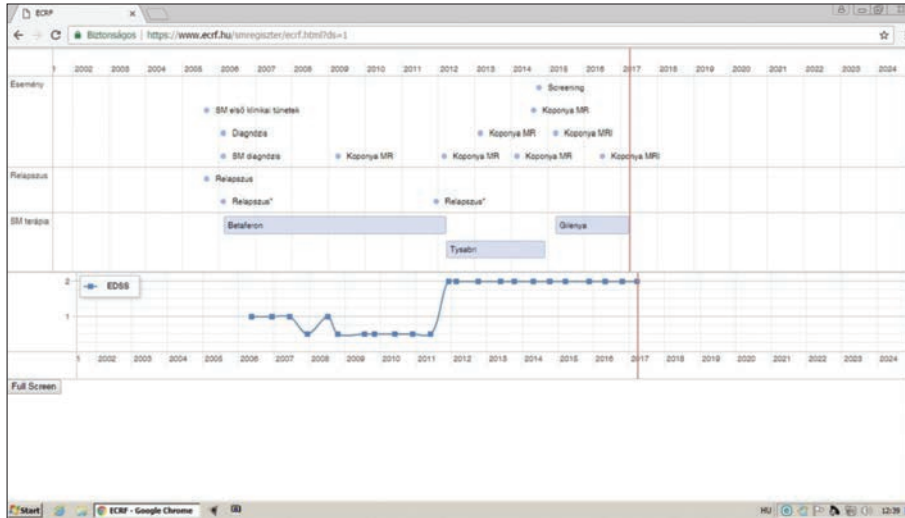
működtetését változatlanul a Szegedi Neurológiáért Alapítvány támogatja. Az adatbázis létrehozását a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Etikai Bizottsága engedélyezte (etikai engedélyszám: 124/2013-SZTE). A regiszterben jelenleg több mint 600 betegre vonatkozó adat áll rendelkezésünkre.

Ahhoz, hogy a regiszterbe problémamentesen lehessen adatokat bevinni, elengedhetetlen egy jól dokumentált ambuláns kezelőlap. Az ambuláns kezelőlap anamnézisének tartalmaznia kell a beteg betegségének kezdetét, a diagnózis évét, relapszusainak számát és idejét, az SM-terápiát; amennyiben kezelésváltásra került sor, annak okát, idejét; a társbetegségeket és gyógyszereit, a családi és szociális anamnézist, a terhességre vonatkozó adatokat és az élvezeti szereket. A vizsgálati leletek részben rögzíteni kell az MR-vizsgálatok idejét, helyét, leletét; és amennyiben van, a liquor-immunológia, VEP, SSEP eredményét. Ha társbetegségek állnak fenn, azok diagnózisát bizonyító vizsgálatokat szintén dokumentálni kell. A neurológiai státusz végén meg kell adni az EDSS-pontszámot. A vélemény résznek tartalmaznia kell az SM-diagnózis mellett a kórformát, valamint a kísérő betegségek diagnózisát is. Jelenleg klinikánkon használt betegnyilvántartási rendszerből (MedSolution) a laboratóriumi és egyéb vizsgálati eredmények a regiszterbe átmásolhatók.

A Szegedi SM Regiszter (**1. ábra**) jelenleg 19 blokkot tartalmaz. A „baseline” kitöltése kötelező, hiszen egyrészt itt rögzítjük, hogy a beteg belegegye-



1. ábra. A Szegedi Sclerosis Multiplex Regiszter internetes felülete. A kép felső részén láthatók a különböző adatbeviteli blokkok, jobb oldalon a jelmagyarázat, közep pedig a centrumok és betegek sorszáma alapján az adatbevitelbe beleegyezett betegek



2. ábra. Az egyes betegek adatait összefoglalóan tartalmazó grafikus megjelenítő felület

zett az adatai bevitelére és tárolásába, másrészt itt adjuk meg az alapvető szociodemográfiai adatokat. Ugyanebben a blokkban, minden egyes beteg esetén, egy „idővonalaszerűen” megjelenített grafikus felület is található (2. ábra). A „baseline” felület után a többi 18 blokk kitöltése a rendelkezésre álló adatok függvényében opcionális. A Szegedi SM Regiszter és a svéd SM-regiszter (SMSreg) egymással kompatibilisek.

A „vizsgálatok és vizitek” részben az MRI, liquor-, SSEP-, VEP-eredmények tárolhatók. A relapszusok rögzítését követően lehetőség nyílik az első attack intervallum- és a betegségaktivitás meghatározására. Az EDSS-pontszámot félévenként frissítjük. Az SM betegségmódosító kezelések kezdetét, a terápia nevét, dózisát, a mellékhatásokat; amennyiben szükséges a leállítás idejét és az új terápia beállításának kezdetét rögzítjük. Nőbetegek esetén az SM diagnózisa után létrejött terhességek adatainak bevitelére is lehetőség van; mennyi ideig, és milyen terápiát kapott a graviditás előtt; a szülés körülményei (természetes út/császármetszés), amennyiben császármetszés történt, annak indikációja (anyai vagy magzati), hányadik terhességi héten következett be a szülés. A gyermekekre vonatkozó vizsgálati eredményeket is rögzítjük, úgymint: APGAR-érték, születési hossz és súly, mikor fordult meg, mikor ült, állt fel, kezdett el járni, beszélni.

A „kísérő betegségek és kísérő terápiák” részben a beteg ismert társbetegségeit, azok kezdetét; amennyiben meggyógyult, a felépülés időpontját, illetve az erre szedett gyógyszer(ek) nevét, dózisát, a kezelés megkezdésének és befejezésének idejét jelezzük. Klinikánkon kutatási célokból több mint

500 beteg DNS-mintáját tároljuk, továbbá a betegek 90%-ának liquora is rendelkezésünkre áll, melyek a genetikai és liquorbank blokkokban kerülnek bevitelre (a biobankokban történő minta- és adattárolást az ETT-TUKEB engedélyezte, engedélyszám: 135/2008-ETT-TUKEB). Az SM pszichopatológiai tüneteinek vizsgálatát évente végezzük el szakambulanciánkon. A pszichopatológiai tünetek vizsgálatára a korábban klinikánkon magyar nyelvre validált kérdőíveket használjuk: a fatigue-ot a „Fatigue Impact Scale” (FIS), a kognitív funkciókárosodást a „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis” (BICAMS), az életmi-

nőséget a „Multiple Sclerosis Quality of Life – 54” (MsQOL-54) kérdőívvel vizsgáljuk (a vizsgálatot az SZTE Etikai Bizottsága engedélyezte, engedélyszám: 127/2013-SZTE, illetve 207/2015-SZTE)^{14–16}. A depresszió felméréséhez a „Beck’s Depression Inventory” (BDI-II) teszt 21 kérdéses verzióját használjuk¹⁷. A „mellékhatások” részben a terápiákkal feltételezhetően összefüggésben lévő mellékhatásokat rögzítjük. A rendszer közvetlen online összeköttetésben áll az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) rendszerével, így automatikusan, elektronikus formában, hivatalos jelentést tudunk küldeni a megfelelő szerveknek a terápiákkal feltételezhetően összefüggő mellékhatásokról, illetve a terápia felfüggesztéséről.

A rendszer lehetővé teszi, hogy az internetes felület a fentiekén túl is bővíthető legyen, amennyiben többletinformációra van szükség a későbbiek folyamán.

Az elmúlt három évben a Szegedi SM Regiszternek köszönhetően a McDonald diagnosztikus kritériumok alapján új epidemiológiai vizsgálatokat közöltünk^{18, 19}. A fentebb már említett prevalenciaadat mellett meghatároztuk betegeink kórformáit: klinikailag izolált szindróma (CIS) 11%, relapszáló-remittáló SM (RRSM) 69%, szekunder progresszív SM (SPSM) 14%, primer progresszív SM (PPSM) 6%¹. A betegek funkcionális állapotát az „Expanded Disability Status Scale” (EDSS-) pontszámuk alapján három csoportban határoztuk meg: 0–4 pont, 4,5–6,5 pont, 7 pont¹. Az RR kórfarmájú betegek 78%-át kezeltük a prevalencia- napon valamilyen immunmoduláns készítménnyel, a betegek 91,9%-ának funkcionális állapota EDSS

0–4 pont között volt¹. Szintén az adatbázis alapján 1993 és 2013 közötti időszakra vonatkozóan közöltük az SM-betegek standardizált halálozási együttműködését (SMR). A teljes SM-populáció tekintetében ez a hányados 2,52 volt, amely értelmében az SM-betegek halálozási kockázata 2,5-szeres az átlagpopulációhoz képest¹⁹. Férfiak és nők között halálozás tekintetében érdemi különbséget nem találtunk, azonban a különböző kórformákat összehasonlítva a PPSM-betegek halálozási kockázata kimagasló, SMR: 4,43¹⁹. A vizsgált betegek 63,6%-a az SM következményében halt meg, átlagéletkoruk halálukkor 54,3 év volt¹⁹. Eredményeink a nemzetközi irodalomnak megfelelnek, ez az első közlés Kelet-Közép-Európából, amely az SMR-re és a halál-okokra vonatkozóan ad meg adatot^{20, 21}.

A regiszter adatai alapján jelenleg közlés alatt áll a kognitív károsodás prevalenciájáról szóló tanulmányunk, illetve készülletben van az SM-betegek életminőségét befolyásoló tényezők elemzéséről szóló vizsgálatunk kézírata.

Lublin és munkatársai 2014-ben újradefiniálták az SM klinikai formáit. Alapvetően a betegség két típusát különböztetik meg (hasonlóan a korábban, 1996-ban definiált alaptípusokhoz): relapszáló-remittáló és progresszív kórformát^{22–24}. Az RRSM-típuson belül aktív és nem aktív, ezeken belül pedig kezelt és nem kezelt formákat különítettek el^{22, 23}. A progresszív formát aktivitás és progresszió alapján négy csoportba osztották: aktív és progrediálóra; aktív, de nem progrediálóra; progrediáló, de nem aktívra; illetve stabil formákra^{22, 23}. Az új értelmezés oka a terápiák monitorozásában keresendő: az új

klasszifikáció lehetővé teszi a hatékonyság ellenőrzését, és hatástalanság esetén a váltás szükségességének elbírálását. Ezen új séma alapján tervezzük újraklasszifikálni betegeinket egy epidemiológiai kutatás keretében.

Összefoglalás

Az első SM-regisztert az 1950-es évek közepén Dániában hozták létre, melyet a 2010-es évek világszerte több nemzeti, majd nemzetközi regiszter kialakítása követett. Az első regiszterek alapvetően epidemiológiai kutatási célokat szolgáltak. A XXI. században az egyre növekvő számú és folyamatos utánkövetést igénylő terápiák kapcsán elengedhetlenné vált a jól vezetett, pontos, elektronikus regiszterek alkalmazása mind a terápiák hatékonyságának, mind a mellékhatásprofiljuk monitorozásának céljából. A Szegedi SM Regiszter az epidemiológiai adatok pontos meghatározása és elemzése mellett terápiás hatékonysági és minőségbiztosítási célt is szolgál.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Szegedi Sclerosis Multiplex Regiszter létrejöttét a Szerb–Magyar Határon Átnyúló Együttműködés (HUSRB/1002/214/082) támogatta. Az internetes felület és a program fejlesztésében az Adware Research Ltd. vett részt. A Regiszter létrejöttét és működtetését a GINOP program (GINOP-2.3.2-15-2016-00034) és a Szegedi Neurológiáért Alapítvány biztosítja.

IRODALOM

1. Zsiros V, Fricska-Nagy Z, Fuvesi J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrad County, Hungary. *Acta Neurol Scand* 2014;130:277-82. <https://doi.org/10.1111/ane.12219>
2. Koch-Henriksen N, Magyari M, Laursen B. Registers of multiple sclerosis in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2015;132:4-10. <https://doi.org/10.1111/ane.12424>
3. Magyari M, Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The Danish Multiple Sclerosis Treatment Register. *Clin Epidemiol* 2016;8:549-52. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S99500>
4. Fox RJ, Bacon TE, Chamot E, et al. Prevalence of multiple sclerosis symptoms across lifespan: data from the NARCOMS Registry. *Neurodegener Dis Manag* 2015;5:3-10.
5. Hillert J and Stawiarz L. The Swedish MS registry - clinical support tool and scientific resource. *Acta Neurol Scand* 2015;132:11-9. <https://doi.org/10.1111/ane.12425>
6. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey. *Mult Scler* 2014;20:1523-32. <https://doi.org/10.1177/1352458514528760>
7. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:671-6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.8.671>
8. Ajami S, Ahmadi G, Saghaeiannjad-Isfahani S, Etemadifar M. A comparative study on iMed((c)) and European database for multiple sclerosis to propose a common langu-

- age of multiple sclerosis data elements. *J Educ Health Promot* 2014;3:107.
<https://doi.org/10.4103/2277-9531.145894>
9. *Flachenecker P, Stuke K.* National MS registries. *J Neurol* 2008;255(Suppl 6):102-8.
<https://doi.org/10.1007/s00415-008-6019-5>
 10. *Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
<https://doi.org/10.1002/ana.410130302>
 11. *Pálffy G, Czopf J, Kuntar L, Gyodi E.* Multiple sclerosis in Baranya County in Hungarians and in Gypsies. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update Leuchtturm, Darmstadt. 1994:274-8.
 12. *Bencsik K, Rajda C, Klivenyi P, Jardanhazy T, Vecsei L.* The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta Neurol Scand* 1998;97:315-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb05959.x>
 13. *Bencsik K, Rajda C, Fuvesi J, et al.* The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46:206-9.
<https://doi.org/10.1159/000050806>
 14. *Losonczy E, Bencsik K, Rajda C, Lencses G, Torok M, Vecsei L.* Validation of the Fatigue Impact Scale in Hungarian patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res* 2011;20:301-6.
<https://doi.org/10.1007/s11136-010-9749-7>
 15. *Sandi D, Rudisch T, Fuvesi J, et al.* The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:499-504.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.07.006>
 16. *Fuvesi J, Bencsik K, Benedek K, et al.* Cross-cultural adaptation and validation of the 'Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument' in Hungarian. *Mult Scler* 2008;14:391-8.
<https://doi.org/10.1177/1352458507082724>
 17. *Kopp M, Skrabski Á, Czákó L.* Recommended methodology for comparing mental hygiene. [Összehasonlító mentálhigiénés vizsgálatokhoz ajánlott módszertan]. *Végeken* 1990;1:4-24.
 18. *Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
<https://doi.org/10.1002/ana.22366>
 19. *Sandi D, Zsiros V, Fuvesi J, et al.* Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013. *J Neurol Sci* 2016;367:329-32.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.035>
 20. *Sumelahti ML, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E.* Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1437-42.
<https://doi.org/10.1177/1352458510379244>
 21. *Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E.* Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:844-50.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh104>
 22. *Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
 23. *Lublin FD.* New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 2014;72(Suppl 1):1-5.
<https://doi.org/10.1159/000367614>
 24. *Lublin FD, Reingold SC.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
<https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.907>

HEALTH ANXIETY MEDIATES THE CONNECTION BETWEEN SOMATOSENSORY AMPLIFICATION AND SELF-REPORTED FOOD SENSITIVITY

Linn M. ELIESON¹, Zsuzsanna DÖMÖTÖR², Ferenc KÖTELES³

¹Institute of Psychology, ELTE Eötvös Loránd University, Budapest

²Institute of Health Promotion and Sport Sciences and Doctoral School of Psychology, ELTE Eötvös Loránd University, Budapest

³Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University, Budapest



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0307> www.elitmed.hu

A SZOMATOSZENZOROS AMPLIFIKÁCIÓ ÉS A SZUBJEKTÍV ÉTELÉRZÉKENYSÉG KÖZÖTTI KAPCSOLATOT AZ EGÉSZSÉGSZORONGÁS MEDIÁLJA

Elieson LM; Dömötör Z; Köteles F

Ideggyogy Sz 2017;70(9–10):307–314.

Background – The frequency of self-reported food sensitivity (SFS) is increasing, and has a negative impact on the well-being and everyday functioning of the affected people. A considerable proportion of SFS cannot be medically explained. The lack of knowledge of its origin and treatment causes further stress in those affected.

Purpose – This study aims to get a better understanding of the psychological background of the condition.

Methods – A non-representative community sample (N=335; age: 35.1 ± 13.18 yrs; 75.8% female) completed an English on-line questionnaire assessing somatosensory amplification, health anxiety, modern health worries (MHWs), beliefs concerning the scientific validity of complementary and alternative medicine (CAM), holistic beliefs on health and illness.

Results – In multiple binary logistic regression analyses, SFS were associated with CAM related beliefs, somatosensory amplification, and health anxiety after controlling for age and gender. The connection between somatosensory amplification and SFS were completely mediated by health anxiety. No differences between the two groups were found with respect to MHWs, worries about the harmful effects of various artificial components in food, and holistic health beliefs. Discussion: More positive attitudes toward CAM might be based on the lack of conventional treatment, rather than on higher levels of MHWs or a more holistic worldview. Both the existence of symptoms and the presence of health anxiety might be needed for the development and maintenance of SFS.

Célkitűzés – A szubjektív (öndiagnozisra alapuló) ételérzékenység prevalenciája folyamatosan nő, az állapot negatív hatással van az érintettek jóllétére és mindennapi működésére egyaránt. Az esetek jelentős része klinikailag nem diagnosztizálható, ami további stressz forrása.

Kérdésselvetés – A vizsgálat célja a szubjektív ételérzékenység pszichológiai hátterének jobb megismerése.

A vizsgálat módszere – Online kérdőíves vizsgálat.

A vizsgálat alanyai – Egy nem reprezentatív közösségi minta tagjai (335 fő; életkor: 35,1 ± 13,18 év; 75,8% nő) töltöttek ki egy angol nyelvű kérdőívcsomagot, ami a szomatoszenzoros amplifikációs tendenciát, az egészségszorongást, a modernkori egészségfélést, a természetgyógyászati módszerekkel kapcsolatos attitűdöt, valamint az egészség- és betegséggel kapcsolatos holisztikus hiedelmeket mérte.

Eredmények – Többszörös bináris logisztikus regressziós elemzésekben a szubjektív ételérzékenység a nem és az életkor kontrollját követően is kapcsolódott a természetgyógyászattal kapcsolatos pozitívabb attitűdökhöz, valamint a szomatoszenzoros amplifikáció és az egészségszorongás magasabb szintjéhez. A szomatoszenzoros amplifikáció és a szubjektív ételérzékenység közötti kapcsolatot az egészségszorongás teljes mértékben mediálta. Nem találtunk kapcsolatot ugyanakkor a modernkori egészségfélést, az ételben található mesterséges anyagokkal kapcsolatos aggodalmak, valamint a holisztikus egészségszemlélet vonatkozásában.

Correspondent: Ferenc KÖTELES, Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University, 1117 Budapest, Bogdánfy Ödön u. 10. E-mail: koteles.ferenc@ppk.elte.hu

Érkezett: 2017. március 15. Elfogadva: 2017. május 7.

Conclusions – The findings support the notion that somatosensory amplification and health anxiety might play a role in the development and maintenance of SFS.

Keywords: food sensitivity, health anxiety, somatosensory amplification, modern health worries, symptoms

The frequency of reports on various food related health problems increases¹. Population studies suggests that 15-35% of adults report sensitivity to certain foods (cereal products, dairy products, etc.), which typically manifests itself in adverse gastrointestinal symptoms (flatulation, abdominal pain, bloating, diarrhoea, etc.)^{2,3}. Of these, the prevalence of medically diagnosed allergies is about 1-3% only^{3,4}. The remaining percentage consists of non-allergic reactions to food which is called food intolerances, as well as medically unexplained food sensitivities. The pathological processes behind intolerances involve enzyme transport defects, pro-inflammatory processes, and smooth muscle contractions caused by various components of food². As a considerable proportion of self-reported food sensitivities (SFS) cannot be explained by medical diagnostic procedures (e.g. double blind provocation tests), they are thought to be caused by non-specific gut and non-gut reactions to food such as behavioural and psychological factors (e.g. expectations, conditioning)⁵. The medically unexplained food sensitivities are commonly referred to as subjective food sensitivity^{1,4,6}. From this point of view, various forms of subjective food sensitivity and symptoms attributed to certain components of foods can be considered a sub-category of medically unexplained symptoms (MUS) or functional somatic symptoms⁷.

Both medically explained and unexplained SFS have a serious negative impact on well-being and everyday functioning^{1,3}. Among psychological processes involved in SFS are neurotic symptoms, stress, depression, general and symptom-specific anxiety, and cognitive sensitisation^{1,3,8}. Through classical conditioning, cues of stress can be associated with symptoms; in addition, further sensitisation can occur through operant conditioning of avoidance behaviour⁹. A proportion of the aforementioned factors can be a reaction to the condi-

Következtetések – A természetgyógyászattal kapcsolatos pozitív attitűdök mögött elsősorban a konvencionális kezelés hiánya állhat. Az eredmények támogatják azt az elképzelést, miszerint mind a szomatosenzoros amplifikáció, mind az egészségszorongás szerepet játszhat a szubjektív ételérzékenység kialakulásában és fennmaradásában.

Kulcsszavak: ételérzékenység, egészségszorongás, szomatosenzoros amplifikáció, modernkori egészségféltes, tünetek

tion, others increase the perceived severity of the perceived symptoms, or even might play a causal role in the development and maintenance of the multifactorial pathogenesis^{1,4,9}. A better understanding of the psychological background of the condition is essential from both a theoretical and a practical point of view.

As the most important aspect of self-reported food sensitivities are symptoms, the contribution of factors impacting symptom reports can be expected. Somatosensory amplification (SSA; the tendency to experience somatic sensation as intense, noxious, and disturbing) represents a trait-like characteristic which is related to various forms of symptoms reports^{10,11}. SSA is characterised by high levels of body focus, which can enhance the perception of symptoms with organic origin, and may also contribute to the top-down generation of symptoms (e.g. by enhancing signs of normal physiological processes and labelling them as pathological)¹². Concerning the gastrointestinal tract, higher levels of SSA were related to the severity of reported symptoms of functional dyspepsia^{13,14} and food intolerances^{7,15}. In conclusion, it is feasible to expect that people with SFS show elevated levels of SSA, regardless the medical background of the condition.

The presence of somatic symptoms usually gives rise to worry and uncertainty¹⁶. The lack of medical explanation and possible treatment can turn these cognitive-emotional reactions to health anxiety (i.e. the fear of a serious illness), which can in turn reinforce and intensify the symptoms and further enhance body focus¹². For example, patients with irritable bowel syndrome showed higher levels of hypochondriacal concerns in past studies¹⁷. Although SSA represents an important component of the vicious circle described by the cognitive model of health anxiety¹⁸, the two constructs show only medium level correlations¹⁹. Consequently,

SSA and health anxiety represent two overlapping but not identical constructs. SSA is closely related to symptoms and perceived actual threats to the integration of the body¹¹, while health anxiety refers to a more conceptual fear of a disease. For the perception of an illness (e.g. SFS), both components are necessary. Concerning their relationship, one can assume that the occurrence of the symptoms is the primary step, which evokes anxiety, and this is followed by their labelling and categorisation as indicators of a disease (in this case, food sensitivity). In other words, it is reasonable to expect that (1) people with SFS are characterised with higher levels of health anxiety, and (2) health anxiety mediates the connection between SSA and SFS (Figure 1, 2).

Mass media reports on possible harmful effects of various factors of the modern world generate worry (called modern health worries, MHWs)²⁰, which can also increase health anxiety. MHWs are represented in four main categories in people's mind²⁰, one of these ("Tainted food") refers to food related worries. In one study, individuals with subjective food sensitivity did not differ from controls with respect of total MHWs, however, significant differences in several food related items (food additives, genetically modified food) were found¹⁶. Accordingly, MHWs generally and food related worries in particular may play a role in the maintenance of SFS.

If scientific explanation and conventional medical treatment are not available for their complaints, people often turn to methods of complementary and alternative medicine (CAM)²¹. Interestingly, the use and preference of CAM methods was connected to MHWs in empirical studies^{22, 23}. Two explanations were proposed for the background of the latter connection: (1) CAM practitioners often emphasize the harmfulness of modern technologies to their clients; (2) high levels of MHWs make people more interested in various (including alternative) therapies in order to maintain an optimum level of health²². Stress and anxiety evoked by the symptoms and the lack of medical treatment may also facilitate holistic thinking, a further characteristic that was associated with both MHWs and the use of CAM in previous studies²⁴. In conclusion, it is reasonable to expect that individuals with SFS are characterised by a more positive attitude toward CAM and a more holistic thinking about health and illness.

In summary, although the available empirical evidence is scarce, there are psychological characteristics and attitudes whose contribution to SFS appears likely. Separation of causes and consequences is often theoretically impossible, as recip-

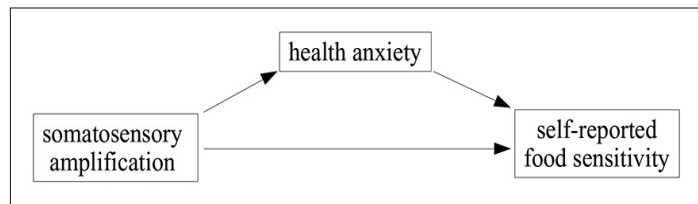


Figure 1. *The mediation hypothesis of the study*

rocal causation through bidirectional psycho-physiological interactions takes place. Exploration and exact description of these factors represent the first step toward the development of complex psychosocial interventions.

In the present study, the following hypotheses were tested: (1) there are significant differences between individuals with and without SFS in somatosensory amplification, health anxiety, modern health worries, holistic thinking about health, and preference of CAM; (2) the connection between somatosensory amplification and SFS is mediated by health anxiety.

Method

PARTICIPANTS

A non-representative community sample (N=335; age: 35.1±13.18 yrs; 75.8% female) was used. Participants were asked to complete an English on-line questionnaire via the social media. Overall, 21 Facebook groups were contacted and asked to share the survey, and eight was willing to publish it. The survey was shared by three groups whose members were people with SFS or related concerns, and additional five groups who were thematically unrelated to SFS. Beyond thematic Facebook groups, the survey was shared on private Facebook pages of 16 individuals (these pages were also thematically unrelated to SFS). The study was approved by the Ethics Board of the University, participants received detailed information on the study and signed an informed consent form on-line before the completion of the questionnaires.

QUESTIONNAIRES

*Somatosensory Amplification Scale (SSAS)*¹⁰ assesses the tendency to experience somatic sensation as intense, noxious, and disturbing. It consists of 10 items that are rated on a 5-point Likert scale, higher total scores indicate higher amplification

tendency. Its internal consistency was 0.77 in the present study.

*Short Health Anxiety Inventory (SHAI)*¹⁸ contains 18 items that assess fear of having a serious illness independently of actual physical health status on a 4-point scale. Higher scores indicate higher levels of health anxiety. The Cronbach's alpha coefficient was 0.89 in the present study.

*Modern Health Worries Scale (MHWS)*²⁰ is a 25-item scale that measures people's concerns of modernity (e.g. amalgam dental fillings, overuse of antibiotics or electromagnetic radiation) affecting their health. Items are rated on a 5-point Likert scale, higher scores indicate more worries. The scale consists of four sub-scales assessing various sources of perceived threat. One of these sub-scales (*Tainted food*) comprises food-related worries (e.g. genetically modified food, food additives). In the present study, the total score and the Tainted food sub-scale score was used, their internal consistency was 0.96 and 0.93, respectively.

The *Holistic Complementary and Alternative Medicine Questionnaire (HCAMQ)*²⁵ consists of two sub-scales. The 5-item *Holistic Health (HH)* sub-scale assesses beliefs about holistic health (e.g. 'Positive thinking can help you fight off a minor illness') on a 6-point Likert scale. The 6-item *Complementary and Alternative Medicine (CAM)* sub-scale measures people's beliefs about the scientific validity of CAM ('Complementary medicine can be dangerous in that it may prevent people getting proper treatment'). Items are rated on a 6-point Likert scale, higher scores indicate lower levels of HH and CAM related beliefs. Cronbach's alpha coefficients were 0.83 for both sub-scales.

ADDITIONAL FOOD SENSITIVITY RELATED QUESTIONS

Self-reported food sensitivity: "Many people experience continuous unpleasant symptoms (e.g. stomach and bowel upsets, bloating, headaches and migraines, wheezing and a runny nose, hives, feeling sick, unwell) when eating one or more of the following foods: milk and lactose (the sugar in milk), gluten, wheat, food preservatives and naturally occurring compounds in foods such as caffeine. Do you consider yourself to be sensitive to particular foods?" (Yes/No)

Foods: "Which compounds are you sensitive to? Milk; Lactose; Fructose; Gluten; Wheat; Caffeine; Other foods/compounds: (please specify)" (Yes/No in each case)

Medical diagnosis: "Have you been diagnosed with an allergy, food intolerance or another med-

ical condition by a medical professional?" (Yes/No)

Impact on everyday life: "What is the impact of these symptoms on your everyday life (work, traveling, recreation, etc.)?" (no impact at all / some impact / medium impact / high impact)

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was carried out using the SPSS v20 software. Homogeneity of the two groups (i.e. individuals with self-reported food sensitivity and non-sensitive controls) was checked using Kruskal-Wallis test for age and chi-square test for gender ratio. As the two groups were not homogeneous with respect to these two variables, and Shapiro-Wilk tests indicated significant deviations from normal distribution for the majority of the assessed psychological variables, group level comparisons were conducted using multiple binary logistic regression analyses controlling for gender (male: 1; female: 2) and age. A further binary logistic regression analysis was carried out to investigate independent contributions of trait-like variables that are significantly associated with SFS (i.e. somatosensory amplification and health anxiety). Variables were entered in three steps using the ENTER method: (1) age and gender as control variables; (2) somatosensory amplification, and (3) health anxiety. Finally, hypothesized mediating effect of health anxiety was checked using the INDIRECT method (an spss extension) developed by Preacher and Hayes²⁶. In this analysis, normal distribution is not required and binary variables can also be included. The mediation analysis was also controlled for age and gender.

Results

Food sensitivity was reported by 172 individuals (51.2% of the participants), of those 81 (47.1%) reported that they were sensitive to milk, 68 (39.5%) to lactose, 28 (16.3%) to fructose, 85 (49.4%) to gluten, and 49 (28.5%) to caffeine. Food sensitivity to other foods or compounds was reported by 97 (56.4%) and varied extensively. The main foods mentioned were nuts, foodmaps, various fruits, preservatives, legumes, and sweeteners. Within the sensitive group, 44 (25.6%) had been medically diagnosed with a food allergy or intolerance; however, 36 (81.2%) of those reported food sensitivities beyond their diagnosis. Overall, 141 (82%) reported sensitivity to more than one food or compound. When asked about the impact of the

Table 1. Descriptive statistics of the two groups (means and standard deviations)

	Non-sensitives, N=163	Sensitives, N=172
Somatosensory Amplification Scale	25.71±6.307	28.05±6.768
Modern Health Worries Scale (MHWS)	66.10±18.993	71.05±24.807
Tainted food sub-scale of the MHWS	15.13±5.213	17.31±5.941
Short Health Anxiety Inventory	29.79±5.521	33.98±7.812
Attitudes towards complementary and alternative medicine	25.17±5.500	21.75±7.000
Holistic health beliefs	11.32±5.045	10.78±5.380

Table 2. Results (Exp(B) coefficients) of multiple binary logistic regression analysis with subjective food sensitivity as criterion variable

	Step 1 p<0.001 Nagelkerke R ² =0.170	Step 2 p<0.001 Nagelkerke R ² =0.187	Step 3 p<0.001 Nagelkerke R ² =0.261
Age	1.025*	1.028**	1.035***
Gender	0.186***	0.213***	0.224***
Somatosensory amplification	–	1.041*	0.996
Health anxiety	–	–	1.105***

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

symptoms on everyday life, 20 (11.2%) reported no impact at all, 65 (36.5%) reported some impact, 55 (30.9%) reported medium impact, and 38 (21.3%) reported high impact.

Descriptive statistics split by group are presented in **Table 1**. The two groups showed significant differences with respect to age ($\chi^2=12.138$; $p<0.001$) and gender ratio ($\chi^2=36.262$; $p<0.001$). Separate multiple binary logistic regression analyses showed a significant association between SFS and somatosensory amplification (Exp(B)=1.041, $p=0.028$), health anxiety (Exp(B)=1.103, $p<0.001$), and CAM related attitudes (Exp(B)=0.932, $p<0.001$). Individuals with SFS showed higher levels of somatosensory amplification and health anxiety, and more positive attitudes towards CAM. Connections with modern health worries (Exp(B)=1.001, $p=0.817$), food related worries (Exp(B)=1.035, $p=0.123$), and holistic health beliefs (Exp(B)=0.991, $p=0.689$) were not significant (all reported models were controlled for gender and age, and significant at the level of $p<0.001$).

According to the results of the multiple binary logistic regression analysis, the significant contribution of somatosensory amplification (Step 2) became non-significant after entering the SHAI score in the equation in Step 3 (for details, see **Table 2**).

Mediation analysis indicated a complete mediation, i.e. the significant direct connection between somatosensory amplification and self-reported food sensitivity (**Figure 1**, C path) turned to non-significant after taking into consideration health anxiety (C' path).

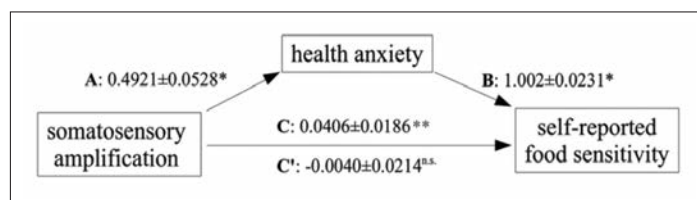


Figure 2. Results of the mediation analysis (regression coefficients and standard errors). All equations were controlled for age and gender

*p<0.001, **p<0.01, n.s. : not significant

Discussion

In a cross-sectional questionnaire research, individuals with self-reported food sensitivity were more positive concerning the scientific validity of complementary and alternative methods, and showed higher levels of somatosensory amplification and health anxiety than individuals who do not consider themselves sensitive to certain foods. The connection between somatosensory amplification and food sensitivity were completely mediated by health anxiety. No differences between the two groups were found with respect to modern health worries, worries about the harmful effects of various artificial components in food, and holistic beliefs on health and illness.

Complementary and alternative medicine is widely used by those with medically unexplained symptoms²⁵. As the condition of those with SFS cannot be medically explained in many cases, it is often warranted by medical professionals as unim-

portant²⁷. Possibly due to the lack of medical explanation and available treatment for the majority of those with SFS, many tend to alternative medicine²⁷. Beyond its specific effects, CAM may help gain a sense of control and reduce stress, which in turn can alleviate complaints²⁵. Moreover, a common advice given by many alternative therapists for those complaining about gastrointestinal symptoms is to avoid certain foods. This may lead to the conclusion that certain foods cause symptoms even if they are harmless (mistaken attribution). Over time, wrong attributions can become so strong that they may even suggest psychopathology¹⁶. Furthermore, the unnecessary avoidance of certain foods can lead to nutrient deficiencies and may also have public health implications¹⁵.

MHWs were also connected with a more positive attitude toward alternative or natural therapies in previous cross-sectional studies^{20, 22}. Those with higher levels of MHWs prefer CAM over conventional medical treatment as the latter is often viewed as artificial, and congruence with one's world view is an important determinant of the choice of therapy²⁸. In the case of SFS, however, not personal philosophy or avoidance of artificial factors, but the lack of conventional treatment might be the major reason behind the preference and usage of CAM. Moreover, as the majority of the reported food compounds behind the perceived sensitivity (with the exception of several preservatives and sweeteners) are natural molecules (e.g. lactose, gluten, caffeine), people with SFS do not tend to attribute their complaints to modern factors. The aforementioned two factors can explain the finding that the sensitive group did not show higher scores on the modern health worries scale and the tainted food sub-scale.

The construct of somatosensory amplification refers to the proneness to interpret the signs of normal somatic processes as pathological and show an increased cognitive-emotional reaction to them^{10, 12}. The consequence of the process is enhanced body focus, which leads to the experience of more symptoms. Beyond body focus, a general sensitivity to possible threats to health and integrity of the body seems to be a further important component of the construct¹¹. In the context of perceived food sensitivity, individuals with a higher amplification tendency will experience gastrointestinal sensations (regardless of their functional or organic origin) as symptoms of a disease. If health anxiety is also present, the individual will be convinced that there is a serious disease in the background, and label herself as ill. Already existing symptoms (e.g. from an existing food allergy or intolerance) can also

trigger the described self-enhancing cycle, which can lead to multiple perceived sensitivities. The fact that the vast majority of the sensitive group reported multiple sensitivities can be partly explained by this mechanism. In practice, this finding is important as it pinpoints the importance of reducing health anxiety in those with SFS, as it seem to play an important role in the manifestation and maintenance of the perceived food sensitivity.

Self-reported food-sensitivity was not connected with a more holistic view of health and illness. It is well-known that psychosocial factors (most importantly stress) often play a role in the fluctuation of gastrointestinal symptoms (e.g. in the case of irritable bowel syndrome)¹⁷. Both somatosensory amplification and health anxiety are related to negative affect¹⁹, and an important aspect of negative affect is increased reactivity to stress²⁹. Therefore, individuals with self reported food sensitivity could have many experiences concerning the connection between negative mood states, stress, and the severity of their symptoms. On the other hand, the connection between stress and the severity of the symptoms is considerably weaker than the connection between the consumption of certain foods and the symptoms. In other words, the best way to reduce gastrointestinal symptoms is the elimination of the food or foods that are thought to cause the problem. In consequence, people with food sensitivity may not pay more attention than non-sensitives to factors that are only indirectly connected with their complaints.

Consistent with previous research findings¹⁵, the current study also found that most people with SFS report being sensitive to more than one food or compound regardless of diagnosis. This finding leaves further speculation that similarly to MUS in general, the importance of cognitive, behavioural, and affective components should be considered to gain a comprehensive and truthful reflection of the clinical picture that can be attained by assessing the somatic food related complaints alone. For example, fatigue, one of the most frequent psychological concomitants of irritable bowel syndrome, showed a close association with psychological (anxiety, depression, perceived stress), behavioral (recreational activity), and somatic (severity of symptoms) characteristics in a recent clinical study³⁰. This finding indicates the importance of understanding the role health anxiety and somatosensory amplification may play in the development and maintenance of the SFS, without excluding the potential of an additional biological origin.

The main limitation of the current study concerns its non-representativeness (i.e. low external

validity) due to the purposive sampling method. The second limitation is that the questionnaires relied on self-reported subjective health complaints without any objective assessment. Moreover, medical screening and diagnostic processes were not involved. Further, measures of both independent and dependent variables in the present study are based on self-reported methods.

In conclusion, the findings support the notion that SSA and HA might play a role in the development and maintenance of SFS, and that contribution of SSA was mediated by HA in those with SFS. Based on these findings, to reduce the continuous search for diagnosis and the unnecessary elimination of foods from the diet, providing explicit explanations of results (after a medical examination) with an empathic nature, regardless of outcome is important particularly. Additionally, individually tailored offer

of advice on how to improve symptoms by the GP or other health professionals could be beneficial (to reduce health anxiety and help patients gain a sense of control). These findings also suggest the importance of developing easy reachable, readable and reliable informational resources for the population/patients to gather information on food intolerances and allergies, as a preventative strategy to reduce mistaken attribution. As this study has clear limitations, future research with more robust study design (e. g randomised, longitudinal, where medical diagnosis of food allergy and intolerance is controlled for) on particular characteristics in those with SFS could be beneficial.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by the Hungarian National Scientific Research Fund (K 109549).

REFERENCES

1. Lillestøl K, Berstad A, Lind R, Florvaag E, Arslan Lied G, Tangen T. Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:42-8.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2009.08.006>
2. Lomer MCE. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:262-75.
<https://doi.org/10.1111/apt.13041>
3. Teufel M, Biedermann T, Rapps N, Hausteiner C, Henningsen P, Enck P, et al. Psychological burden of food allergy. *World J Gastroenterol* 2007;13:3456-65.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i25.3456>
4. Lind R, Lied GA, Lillestøl K, Valeur J, Berstad A. Do psychological factors predict symptom severity in patients with subjective food hypersensitivity? *Scand J Gastroenterol* 2010;45:835-43.
<https://doi.org/10.3109/00365521003797213>
5. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:3-25.
<https://doi.org/10.1111/apt.12984>
6. Lind R, Lillestøl K, Valeur J, Eriksen HR, Tangen T, Berstad A, et al. Job stress and coping strategies in patients with subjective food hypersensitivity. *Scand J Psychol* 2010;51:179-84.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00761.x>
7. Yantcheva B, Mohr P, Martin M. Food intolerance - evidence for functional somatic syndrome? Aberdeen; 2016.
8. Addolorato G, Marsigli L, Capristo E, Caputo F, Dall'Aglio C, Baudanza P. Anxiety and depression: a common feature of health care seeking patients with irritable bowel syndrome and food allergy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1559-64.
9. Deary V, Chalder T, Sharpe M. The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: A theoretical and empirical review. *Clinical Psychology Review* 2007; 27:781-97.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.002>
10. Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL. The Somatosensory Amplification Scale and its relationship to hypochondriasis. *J Psy Res* 1990;24:323-34.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(90\)90004-A](https://doi.org/10.1016/0022-3956(90)90004-A)
11. Ferentzi E, Köteles F, Csala B, Drew R, Tihanyi BT, Pulay-Kottlár G, et al. What makes sense in our body? Personality and sensory correlates of body awareness and somatosensory amplification. *Personality and Individual Differences* 2017;104:75-81.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.07.034>
12. Barsky AJ. Patients who amplify bodily sensations. *Annals of Internal Medicine* 1979;91:63-70.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-1-63>
13. Jones MP, Roth LM, Crowell MD. Symptom reporting by functional dyspeptics during the water load test. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1334-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40802.x>
14. Jones MP, Schettler A, Olden K, Crowell MD. Alexithymia and somatosensory amplification in functional dyspepsia. *Psychosomatics* 2004;45:508-16.
<https://doi.org/10.1176/appi.psy.45.6.508>
15. Yantcheva B, Golley S, Mohr P. Non-medically diagnosed food intolerances in the Australian population. *Limassol*; 2015.
16. Lind R, Arslan G, Eriksen HR, Kahrs G, Haug TT, Florvaag E, et al. Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity. *Dig Dis Sci* 2005;50:1245-51.
<https://doi.org/10.1007/s10620-005-2767-6>
17. Surdea-Blaga T, Ban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18:616-26.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i7.616>

18. *Salkovskis PM, Rimes KA, Warwick HMC, Clark DM.* The Health Anxiety Inventory: development and validation of scales for the measurement of health anxiety and hypochondriasis. *Psychol Med* 2002;32:843-53. <https://doi.org/10.1017/S0033291702005822>
19. *Köteles F, Simor P.* Modern health worries, somatosensory amplification, health anxiety, and well-being. A Cross-sectional Study. *Eur J Mental Health* 2014;9:20-33. <https://doi.org/10.5708/EJMH.9.2014.1.2>
20. *Petrie KJ, Sivertsen B, Hysing M, Broadbent E, Moss-Morris R, Eriksen HR, et al.* Thoroughly modern worries: the relationship of worries about modernity to reported symptoms, health and medical care utilization. *J Psychosom Res* 2001;51:395-401. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00219-7)
21. *Asare F, Störsrud S, Simrén M.* Meditation over medication for irritable bowel syndrome? On exercise and alternative treatments for irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:283-9. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0268-2>
22. *Furnham A.* Are modern health worries, personality and attitudes to science associated with the use of complementary and alternative medicine? *Br J Health Psychol* 2007; 12:229-43. <https://doi.org/10.1348/135910706X100593>
23. *Köteles F, Simor P.* Illness and holistic thinking as major dimensions behind modern health worries. *International Journal of Behavioral Medicine* 2014; in Press. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9363-5>
24. *Köteles F, Simor P, Czető M, Sáros N, Szemerszky R.* Modern health worries - the dark side of spirituality? *Scand J Psychol* 2016;57:313-20. <https://doi.org/10.1111/sjop.12297>
25. *Hyland ME, Lewith GT, Westoby C.* Developing a measure of attitudes: the holistic complementary and alternative medicine questionnaire. *Complement Ther Med* 2003;11: 33-8. [https://doi.org/10.1016/S0965-2299\(02\)00113-9](https://doi.org/10.1016/S0965-2299(02)00113-9)
26. *Preacher KJ, Hayes AF.* Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods* 2008;40: 879-91. <https://doi.org/10.3758/BRM.40.3.879>
27. *Berstad A, Arslan G, Lind R, Florvaag E.* Food hypersensitivity—immunologic (peripheral) or cognitive (central) sensitisation? *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:983-9. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.010>
28. *Astin JA.* Why patients use alternative medicine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1998; 279:1548-53. <https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1548>
29. *Watson D, Clark LA.* Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states. *Psychol Bull* 1984; 96:465-90. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.96.3.465>
30. *Lackner JM, Gudleski GD, Dimuro J, Keefer L, Brenner DM.* Psychosocial predictors of self-reported fatigue in patients with moderate to severe irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 2013;51:323-31. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.03.001>

CORRELATION OF VITAMIN D LEVELS WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS AND PAIN IN THE PATIENTS WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME

Bekir Enes DEMIRYUREK¹, Aslı SENTÜRK²

¹Sakarya University Training and Research Hospital, Neurology Department, Sakarya, Turkey

²Bagcilar Training and Research Hospital, Neurology Department, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0315> www.elitmed.hu

Objective – This study aimed to assess the correlation between vitamin D deficiency and electrophysiological findings and pain level in patients with symptoms of carpal tunnel syndrome (CTS).

Patients and method – A total of 131 patients with symptoms of CTS, 70 with vitamin D deficiency and 61 without vitamin D deficiency, were included in the study. Using demographic data and findings from electrophysiological examinations, the patients were divided into two groups based on their vitamin D level (Group 1: <20 ng/ml; Group 2: ≥20 ng/ml). The Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire was used to assess their CTS-related pain level.

Results – Although the rate of CTS in the patients with a low vitamin D level was found to be high, no statistically significant correlation was observed between low vitamin D level and the frequency and severity of CTS. Additionally, the pain and functional loss ratio induced by CTS was found to be higher in the group with a lower vitamin D level than in the group with normal levels.

Conclusion – Low vitamin D levels may increase the severity of CTS symptoms. Treatment of vitamin D deficiency in patients with CTS can play a role in reducing pain and disability.

Keywords: carpal tunnel syndrome, vitamin D deficiency, Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire, neuropathy

A D-VITAMIN-SZINT, AZ ELEKTROFIZIOLÓGIAI TÜNETEK ÉS A FÁJDALOM KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS CARPALIS ALAGÚT SZINDRÓMA ESETÉN

Demiryurek BE, MD; Sentürk A, MD

Idegyogy Sz 2017;70(9-10):315-320.

Cél – A tanulmány célja a carpalis alagút szindrómában (CTS) szenvedő betegek fájdalomszintje, elektrofiziológiai tünetek és a D-vitamin-hiány közötti összefüggés vizsgálata.

Betegek és módszerek – A vizsgálatba összesen 131, CTS-tünetektől szenvedő beteg került bevonásra, közülük 70 esetében volt kimutatható, míg 61 esetében nem állt fenn D-vitamin-hiány. A betegeket a demográfiai adatok és az elektrofiziológiai tünetek felhasználásával a D-vitamin-szintjük alapján két csoportra osztották (1-es csoport: D-vitamin-szint <20 ng/ml; 2-es csoport: D-vitamin-szint ≥20 ng/ml). A CTS-sel összefüggő fájdalom mértékének megállapításához a Boston carpalis alagút szindróma kérdőívet (Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire) használták.

Eredmények – Habár az alacsony D-vitamin-szintű betegek esetében magas volt a CTS előfordulási aránya, nem lehetett statisztikailag szignifikáns mértékű összefüggést kimutatni az alacsony D-vitamin-szint, valamint a CTS frekvenciája és súlyossága között. Azonban a normális D-vitamin-szintű betegekkel összehasonlítva, a CTS által kiváltott fájdalom és funkcióvesztés aránya magasabb volt az alacsony D-vitamin-szintű betegek körében.

Következtetés – Az alacsony D-vitamin-szint növelheti a CTS tüneteinek súlyosságát. A CTS-ben szenvedő betegek D-vitamin-hiányának kezelése hozzájárulhat a fájdalom és a mozgáskorlátozottság csökkentéséhez.

Kulcsszavak: carpalis alagút szindróma, D-vitamin-hiány, Boston carpalis alagút szindróma kérdőív, neuropathia

Correspondent: Bekir Enes DEMIRYUREK, Sakarya University Training and Research Hospital, Neurology Department Sakarya, Turkey, 54187 Serdivan. E-mail: bekirenes@mynet.com

Érkezett: 2016. december 9. Elfogadva: 2017. február 27.

Vitamin D has two sources: 1) as cholecalciferol (D3) synthesized from 7-dehydrocholesterol via the effect of ultraviolet B rays on the skin at the rate of 90-95% and 2) as ergocalciferol (D2) taken in small quantities via a person's diet. Since the metabolization of vitamins D2 and D3 occurs in the same way, it is known as Vitamin D. As the major metabolite of Vitamin D, 25 hydroxyvitamin D (25 (OH) D) is the parameter that provides the best data about the entire amount of vitamin D in the body, and its half-life is 15-20 days^{1,2}.

Vitamin D is known to be correlated with bone metabolism and calcium and phosphorus levels in the serum for years, and, as a result of recent studies, it is anticipated that its deficiency has many clinical effects, including conditions such as gastrointestinal disorders, cardiovascular disorders, neuropsychiatric diseases, autoimmune conditions, cancer, and metabolic syndrome³. Vitamin D deficiency has also been associated with the development of diabetic neuropathy and many painful conditions⁴.

Carpal tunnel syndrome (CTS) is an entrapment neuropathy with a high prevalence. The clinical understanding of CTS is that it impairs an individual's quality of life, and it also results in social and economic losses. CTS causes pain, numbness, dysesthesia, and loss of strength. In terms of the etiology of CTS, systemic diseases, such as diabetes mellitus, thyroid function disorders, rheumatoid arthritis, and risk factors, such as pregnancy, obesity, and recurrent wrist movement, are also in question^{5,6}.

Vitamin D deficiency and CTS are commonly observed in society and they both cause chronic pain. Based on a potential association between vitamin D deficiency and non-specific neuropathic symptoms, this study aimed to assess the correlation between Vitamin 25 (OH) D deficiency and electrophysiological findings, pain level, and functional capacity in patients with CTS symptoms.

Method

STUDY POPULATION

The study was conducted at the ENMG Laboratory of Sakarya University Training and Research Hospital Neurology Clinic in Sakarya, Turkey between June 2016 and July 2016. A total of 131 patients, who were referred to our laboratory due to a pre-diagnosis of CTS, were included in this study. Of those 131 patients, 70 had 25 (OH) D deficiency and 61 had no 25 (OH) D deficiency. To be includ-

ed in the study, patients had to be between 18 and 45 years of age, have had their 25 (OH) D level examined in serum, and be willing to volunteer to participate in the study. Patients with a history of diabetes mellitus, thyroid disease, wrist fracture, tendon and connective tissue disease, rheumatoid arthritis, osteoporosis, renal failure, and diseases causing chronic pain, such as fibromyalgia, or patients with a history of hereditary or acquired polyneuropathy, radiculopathy, or neurological or psychiatric diseases, such as stroke, were excluded from the study.

All the participants were informed of the purpose of the study, and each patient read and signed the informed consent form. The present study was approved by the Ethics Committee of Sakarya University.

Each participant was examined by qualified clinicians. Tinel's sign and Phalen's maneuver tests were applied during the examination, and the test results were used to determine whether or not CTS had sensorial findings. The patients that underwent electrophysiological examinations were divided into two groups based whether their 25 (OH) D levels were normal and low. The patient's age, gender, and CTS-induced pain duration were assessed by using a demographic data form. All of the patients also filled out the Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BA) in order to assess their pain level and functionality.

MEASUREMENT OF VITAMIN D LEVELS

On the day of the electrophysiological assessment, the patients' fasting blood samples were taken in order to measure their 25 (OH) D levels; the samples were stored at -30°C. The radioimmunoassay method was used to determine the 25 (OH) D levels. Patients with 25(OH) D < 20 ng/ml were defined as having a vitamin D deficiency.

NERVE CONDUCTION STUDIES

A nerve conduction study was conducted on both arms (a total of 220 arms) using a Nihon Cohden (Tokyo, Japan) electromyograph (EMG) at room temperature. This neural evaluation was performed according to the standard protocol via superficial electrodes using standard neural conduction techniques⁷. Median and ulnar nerve sensory and motor nerve conduction studies were conducted and the F responses of both nerves were observed. In order to exclude cervical radiculopathy, upper extremity needle ENMG studies were conducted. To determine the presence of polyneuropathy, the bilateral

sural nerve at lower extremities and peroneal and tibial nerve conduction at a single extremity were examined. The patients' median and ulnar motor nerve conduction were recorded from the abductor pollicis brevis and the adductor digiti minimi muscles via supramaximal stimulation, and their amplitudes and latencies were assessed. Sensory conduction was assessed from the 2nd and 5th fingers. For the median nerve, the following conduction findings were assessed as abnormal: distal motor latency (DML) >4.2 ms, an amplitude <6.3 mV, a nerve conduction velocity <45 m/sec, sensory distal latency >3.5 ms, a sensory nerve action potential (SNAP) <15 and a nerve conduction rate <45 m/sec. Ulnar and median sensory nerve conduction examinations from the 4th finger were performed in patients with normal standard nerve conduction. A sensory distal latency difference between the median and ulnar nerves on the 4th finger that was > 0.4 ms was accepted as abnormal conduction findings⁸. The patients that underwent nerve conduction were further classified into four groups in based on the level of CTS, as follows: Patients with normal electrophysiology but typical CTS clinical symptoms group (normal median nerve conduction); Mild CTS group (retarded median nerve sensory conduction rate (by normal standard nerve conduction or sensory distal latency difference between the median and ulnar nerves on the 4th finger) and normal median DML; Moderate CTS group (retarded median nerve sensory conduction rate and prolonged DML; and Severe CTS group (the absence of median SNAP and prolonged DML)⁹.

BOSTON CARPAL TUNNEL SYNDROME QUESTIONNAIRE

The Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BA) is the questionnaire that is specific to this disease. It consists of two scales that evaluate

an individual's symptom severity and functional capacity. A Turkish validity and reliability study of this questionnaire was conducted. Each item in the questionnaire has five individual answers, scored between 1 and 5. The mean score is obtained by dividing the total score by the number of questions, and it ranges from 1 to 5. A high score signifies a decrease in functional capacity. The mean score is calculated separately for symptom severity and functional capacity. While the symptom score is based on 11 questions, the function score is based on eight questions¹⁰.

STATISTICAL ANALYSIS

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16.0 software program was used for the statistical analysis of the data. Numerical and categorical variables were given as the number, mean, standard deviation, and percentage. The Shapiro-Wilk test was used to determine whether or not the continuous variables had a normal distribution. The Student's t- test was used to compare the continuous variables that showed normal distribution and the Mann-Whitney U test was used to compare the continuous variables that did not show normal distribution. The chi-square test was used to compare the categorical variables. A p<0.05 level was accepted as the statistical significance value.

Results

Based on the electrophysiological examination results, CTS was determined in 65.7% (n=86) of the the 131 participants included in the study, and 53.4% (n=70) of the patients had a low 25 (OH) D level (**Table 1**).

No statistical difference in the CTS prevalence

Table 1. Demographic and clinical data of the patient group

Variable	Mean ±Standard Deviation	Number / Percentage
Age (year)	30.7±6.9	
Gender (female)		90/68.7
Pain duration (month)	12.1±6.8	
CTS		86/65.6
Mild CTS		37/28.2
Moderate CTS		22/16.8
Severe CTS		27/20.6
Patients with low 25 (OH) D level		70/53.4
Boston Symptom Scale Score	25.6±11.1	
Boston Functional Capacity Scale Score	14.9±7.2	

CTS: Carpal Tunnel Syndrome

Table 2. Comparison of demographic and clinical data of the individuals having low and normal 25 (OH) D levels

Variable	Low 25 (OH) D (n=70)	Normal 25 (OH) D (n=61) Mean±SD/ Number (%)	p
Age (year)	31.1±7.3	30.3±6.4	0.520*
Gender (female)	54 (77.1)	36 (59)	0.026**
CTS	48 (68.6)	38 (62.3)	0.451**
Mild CTS	18 (25.7)	19 (31.1)	0.491**
Moderate CTS	14 (20)	8 (13.1)	0.293**
Severe CTS	16 (22.9)	11 (18)	0.496**
Boston Symptom Scale Score	28.4±11.3	22.4±10.1	<0.001***
Boston Functional Capacity Scale Score	17±8.2	12.4±5	<0.001***

*Student-t test, **Pearson Chi Square test, ***Mann Whitney U test.

and severity was observed between patients with low 25 (OH) D levels and patients with normal 25 (OH) D levels, as determined by the electrophysiological examinations. It was found that the Boston Symptom Scale and Boston Functional Capacity scores of the patients with low 25 (OH) D levels were statistically higher than the patients with normal 25 (OH) D levels ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively) (Table 2).

Discussion

In this study, even though the rate of CTS in the patients with low vitamin D levels was found to be high, no statistically significant correlation was found between the low level of vitamin D and the CTS prevalence and severity. Additionally, the CTS-induced pain and functional loss ratio were higher in the group of patients with low vitamin D levels in comparison to the group of patients with normal vitamin D levels.

Vitamin D deficiency is frequently observed in developing countries due to insufficient exposure to sunlight and nutritional deficiencies. In the studies conducted in Turkey, the prevalence of vitamin D deficiency varied between 60% and 75%^{11,12}. In the present study, which was conducted during the summer months and on patients <45 years of age, it was found that 53.4% of the patients had vitamin D deficiency.

Numerous studies have revealed that common non-specific musculoskeletal pain increases with vitamin D deficiency. In a cross-sectional study conducted with 6284 individuals in England, vitamin D level was found to be low in the patients with chronic widespread pain¹³. Similarly, in another study conducted in Norway that included participants with a variety of ethnicities, it was specified

that individuals with a low vitamin D level suffered from more widespread musculoskeletal pain¹⁴. Another study determined that the vitamin D level was lower in patients with pain induced by rheumatologic diseases than it was in the normal population¹⁵.

Animal studies have indicated that vitamin D is efficient in protecting neurons and decreasing neuronal toxicity and damage. It has been suggested that Vitamin D has an anti-oxidant effect by reducing free radical release, it prevents the necrosis of neurons by applying a calcium channel blockage, it prevents nerve growth factor degradation, and it can be effective in the treatment of numerous neurodegenerative and neuroinflammatory diseases by activating genes related to myelin and by accelerating recovery and myelination¹⁶⁻¹⁸.

The literature contains numerous studies that have examined the correlation between vitamin D level and peripheral neuropathy. A study conducted on patients with diabetic peripheral neuropathic pain found a high rate of vitamin D deficiency among the participants¹⁸. Two other studies reported that when vitamin D was replaced in patients with diabetic neuropathy, there was a significant decrease in their neuropathic pain complaints¹⁹. In a study conducted in Turkey via in which electrophysiological examinations were performed on diabetic patients, the vitamin D levels were found to be lower in the group with diabetic neuropathy than in the group without diabetic neuropathy²⁰. In a study assessing the correlation between neuropathy and vitamin D in Sjögren's syndrome, the vitamin D levels were found to be low in the patients with peripheral neuropathy²¹. One study reported that myelination and recovery increased after vitamin D replacement in rats with peroneal nerve injury¹⁶. However, some studies found no correlation between vitamin D deficiency and neuropathic pain

and other musculoskeletal pain. For example, in the studies examined in a recent review article, it was reported that there was no satisfactory decrease in chronic musculoskeletal pain with vitamin D replacement^{22, 23}.

A limited number of studies have assessed the correlation between CTS and vitamin D levels. One study reported that the vitamin D binding protein level in serum was lower in patients with CTS in comparison to the control group²⁴. In Turkey, in a study assessing the correlation between CTS and vitamin D levels in 108 patients with CTS symptoms and a control group, the vitamin D level was lower in the patients with CTS symptoms than in the control group, and no significant difference was observed in the vitamin D levels between the patients with and without CTS, as determined electrophysiologically²⁵. Moreover, BA scores were used to evaluate the patients' pain and functional capacity, and it was reported that there was no significant correlation between the BA scores and the vitamin D level²⁵.

Another study that assessed the vitamin D level in women with CTS in South Korea reported that there was no significant correlation between 135 female patients that were electrophysiologically diagnosed with CTS and the control group in terms of vitamin D levels; however, the vitamin D levels in women with CTS were significantly low³. In a study conducted in Turkey, 90 patients that were electrophysiologically diagnosed with CTS were divided into two groups based on their vitamin D levels; the CTS severity in the patients in the group with a low vitamin D level was found to be significantly higher than the patients with a normal vitamin D level²⁶.

In contrast to past studies, in the present study, no significant correlation was observed between the serum vitamin D level and CTS. Moreover, different from the first study, the BA scores were found

to be higher in the group with low vitamin D levels in comparison to the group with normal vitamin D levels. While both studies included a control group, the present study did not include a control group without CTS symptoms. Furthermore, while the serum vitamin D level of a great majority of the patients in the first study was low, nearly half of the participants in the present study had normal vitamin D levels. Unlike the present study, all the participants in the second study were women. In contrast to the present study, in the second and third studies, the participants were patients with CTS that was proven using electrophysiological assessment methods. Therefore, we thought that the results of the present study are different from the results reported by the other studies since the methodologies used in those studies were different from the methodology used in our study.

The main limitation of the present study is that it did not include a control group. Another limitation of the present study is that it did not assess whether there was a significant improvement in the CTS strength in the sub-groups that were electrophysiologically diagnosed with CTS or improvement in the CTS symptoms after vitamin D replacement. Another limitation of the present study is that it did not include the occupational information of the participants whose relationship with CTS was not known.

In conclusion, no correlation was observed between low vitamin D level and the frequency and severity of CTS in this study. However low levels of vitamin D may increase the severity of the symptoms in individuals with CTS. Treatment of vitamin D deficiency can play a role in reducing pain and functional loss in patients with CTS. Furthermore, we think that numerous large-scale studies, including those that analyze the effects of vitamin D replacement, are required in order to assess the correlation between vitamin D deficiency and the symptoms or functional loss of CTS.

REFERENCES

1. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). Vitamin D and Rickets. Switzerland: S Karger AG, Vol 6; 2003. p. 1-13. <https://doi.org/10.1159/000072763>
2. Ozkan B, Doneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. Turkish Pediatric Journal 2011;54:99-119.
3. Lee SH, Gong, HS, Kim DH, et al. Evaluation of vitamin D levels in women with carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Eur Vol. 2015; Dec 23. pii: 1753193415622732. [Epub ahead of print]
4. Basit A, Khalid Abdul Basit, Asher Fawwad, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. BMJ Open Diabetes Research and Care 2016;4:e000148. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000148>
5. Bland JDP. Do nerve conduction studies predict the outcome of carpal tunnel decompression? Muscle Nerve 2001; 24:935-40. <https://doi.org/10.1002/mus.1091>
6. Kouyoumdjian JA, Zanetta DM, Motita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for

- carpal tunnel syndrome severity. *Muscle Nerve* 2002;25:93-9.
7. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Int Med* 2008; 168:771-2.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.771>
 8. Havton LA, Hotson JR, Kellerth JO. Correlation of median forearm conduction velocity with carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:781-85.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.12.011>
 9. Sahin N, Albayrak I, Ugurlu H. Association between intensity of carpal tunnel syndrome and body mass index values in obese patients. *Tubav Bilim* 2009;2(4):484-88.
 10. Heybeli N, Ozerdemoglu RA, Aksoy OG, Mumcu EF. Karpal tünel sendromu: Cerrahi tedavi izleminde fonksiyonel ve semptomatik skorlama. *Acta Orthop Traumatol Turc.*
 11. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2013;16(7):1306-13.
<https://doi.org/10.1017/S1368980012003588>
 12. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17(8):1133-40 2001;35:147-51.
 13. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hyppönen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):817-22.
<https://doi.org/10.1136/ard.2008.090456>
 14. Knutsen KV, Brekke M, Gjellstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care* 2010;28(3):166-71.
<https://doi.org/10.3109/02813432.2010.505407>
 15. Serhan E, Newton P, Ali HA, Walford S, Singh BM. Prevalence of hypovitaminosis D in Indo-Asian patients attending a rheumatology clinic. *Bone* 1999;25(5):609-11.
[https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(99\)00209-4](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(99)00209-4)
 16. Chabas JF, Stephan D, Marqueste T, et al. Cholecalciferol (vitamin D(3)) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLoS One* 2013;8:e65034.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065034>
 17. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39:458-84.
 18. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Intern Med* 2012;23:e67-8
 19. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Int Med* 2008; 168:771-2.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.771>
 20. Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, et al. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neuro Belg* 2015;115(1):47-52.
<https://doi.org/10.1007/s13760-014-0304-0>
 21. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2012;39:234-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.05.018>
 22. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2012;10(6):547-55.
<https://doi.org/10.1370/afm.1402>
 23. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014;155(2):261-8.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.10.002>
 24. Oh YM, Ma TZ, Kwak YG, Eun JP. Proteomic evaluation to identify biomarkers for carpal tunnel syndrome: a comparative serum analysis. *Connect Tissue Res* 2013;54:76-81.
<https://doi.org/10.3109/03008207.2012.746320>
 25. Gursoy AE, Bilgen HR, Duruyen H, Altıntas H, Kolukisa M, Asil T. The evaluation of vitamin D levels in patients with carpal tunnel syndrome. *Neurol Sci* 2016; Mar 3. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s10072-016-2530-0.
<https://doi.org/10.1007/s10072-016-2530-0>
 26. Tanik N, Balbaloglu O, Ucar M, et al. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016; Mar 31. [Epub ahead of print] doi:10.3233/BMR-160696.
<https://doi.org/10.3233/BMR-160696>

AZ IDIOPATHIÁS INTRACRANIALIS HIPERTENZIÓ KORSZERŰ DIAGNÓZISA ÉS KEZELÉSE

SALOMVÁRY Bernadett¹, PÁNCZÉL Gyula², MARKIA Balázs¹, NAGY Gábor¹

¹Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

²Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Neurológia és Stroke Osztály, Kistarcsa



Hungarian <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0321> www.elitmed.hu

Célkitűzés – Az idiopathiás intracranialis hipertenzió ismeretlen eredetű intracranialis nyomásfokozódással járó betegség, mely kezeletlen esetben maradandó látásromláshoz vezethet.

Kérdésfeltevés – A műtéti időzítést, valamint a ventriculo-peritonealis sönt hatékonyságát és biztonságát vizsgáltuk.

Módszer – Szemészeti ambulanciánkon 2009 és 2017 között kezelt 65 beteg retrospektív elemzése.

Betegek – Tizenöt gyermeket és 50 felnőttet kezeltünk, 42 beteget konzervatíván, 23-at sebészileg is. A felnőttek medián prezentációs kora 27 év volt, 88%-uk túlsúlyos, 86% nő. A gyermekek kora 5–17 év, 40% túlsúlyos, 53% leány. Mindkét csoportban a leggyakoribb tünet a fejfájás (64%), majd obsküráció (33%), és kettős látás (22–31%) volt. A betegek látásromlást csak a sebészi csoportban éltek meg (50%). A diagnózisig eltelt idő két hét, a konzervatív csoport szignifikánsan korábban (három hét) került intézetünkbe, mint a sebészi csoport (nyolc hét). A követési idő 25 hónap.

Eredmények – A konzervatív csoportban a pangás 2D, a visus $\geq 0,7$, a látótérkiesés enyhe volt. A gyógyulási idő három hónap volt. A műtéti csoportban a preoperatív pangás (3D), és a látásfunkció is szignifikánsan rosszabb volt. A műtét indikációja konzervatív terápiára rezisztens papilloedema, romló látásfunkció, vagy relapszus volt. A pangás a műtét után három hónappal szűnt meg, a látótér szignifikánsan javult. Az első szemészeti vizsgálat (négy nap) alkalmával szignifikáns javulást detektáltunk minden paramétert illetően. A visus azonban csak preoperatív visus $\geq 0,3$ esetén állt helyre. Söntrevízió 17%-ban, söntinfekció 8,5%-ban volt. Tartós posztoperatív visusromlást, és tünetmentes műtéti szövődményt (epiduralis haematoma) 1-1

CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION

Salomváry B, MD; Pánczél Gy, MD, PhD; Markia B, MD; Nagy G, MD, PhD

Ideggogy Sz 2017;70(9–10):321–332.

Background – Idiopathic intracranial hypertension is characterized by raised intracranial pressure of unknown origin, leading to persisting visual loss if left untreated.

Purpose – We assessed timing of surgery, and the efficacy and safety of ventriculo-peritoneal shunt.

Methods – Retrospective analysis of 65 patients treated at our Neuro-ophthalmology Clinic between 2009 and 2017.

Patients – We treated 15 children and 50 adults, 42 patients conservatively, and 23 surgically. The median age at presentation was 27 years for adults, 88% were obese, and 86% female. The age of children was 5–17 years, 40% were obese, and 53% girl. The commonest presentation symptom was headache in both groups (64%), followed by obscuration (33%), and double vision (22–31%). Subjective visual loss was only experienced in the surgical group (50%). The time until diagnosis was 2 weeks in both groups. However, the conservative group presented to our institute significantly earlier (3 weeks), than the surgical group (8 weeks). The follow-up time was 25 months.

Results – In the conservative group papilla edema was 2D, visual acuity ≥ 0.7 , and visual field loss was only mild. Time to cure was 3 months. In the surgical group both preoperative papilla edema (3D), and visual function were significantly worse. Indications for surgery were papilla edema, deteriorating visual function or relapse resistant to conservative treatment. Papilla edema disappeared 3 months after surgery, and visual field deficit improved significantly. We detected significant improvement in all aspects of visual function even at first neuro-ophthalmic control 4 days after surgery. However, visual acuity only improved in cases of preoperative acuity ≥ 0.3 . Shunt revision occurred in 17%,

Levelező szerző (correspondent): Dr. NAGY Gábor, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet;
1145 Budapest, Amerikai út 57. E-mail: gnagydr@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-2051-9822>

Érkezett: 2017. május 7. Elfogadva: 2017. június 12.

esetben tapasztaltunk. Műtéti mortalitás nem volt.

Következtetések – A betegség időben felismerve, adekvát kezeléssel gyógyítható, a tartós látásromlás megelőzhető. A műtét eredményes és biztonságos, időzítéséhez a szoros neurooftalmológiai monitorozás elengedhetetlen. Az időben operált betegek visusa minden esetben rendeződik, súlyos látásromlást már műtéttel sem lehet korrigálni.

Kulcsszavak: idiopathiás intracranialis hipertenzió, pseudotumor cerebri, papilloedema, visus, ventriculoperitonealis sönt

Az idiopathiás intracranialis hipertenzió (IIH, primer pseudotumor cerebri, vagy benignus intracranialis hipertenzió)^{1, 2} kimutatható strukturális ok híján kialakuló intracranialis nyomás (ICP) fokozódással járó, ismeretlen eredetű ritka betegség³. A korábbi „benignus” elnevezés arra utal, hogy az IIH nem vezet életveszélyhez az egyéb ICP-fokozódással járó kórképekhez képest. A későn diagnosztizált vagy nem megfelelően kezelt eseteknél azonban a maradandó szignifikáns látásvesztés kockázata a 20%-ot is elérheti⁴, ezért korai felismerése, és az adekvát kezelés ismerete elengedhetetlen. Az elmúlt évtizedben a betegség diagnosztikájára és kezelésére is egyértelmű irányelveket dolgoztak ki, melyek segíthetnek megakadályozni az életminőséget jelentősen rontó látásvesztést⁵. A sebészi kezelés technikája is változott az utóbbi években, a korábban alkalmazott lumboperitonealis söntbeültetést a világon egyre inkább a ventriculoperitonealis söntbeültetés váltja föl⁶. A kórképpel járó réskamrák miatt ez utóbbi technika biztonságos elvégzéséhez szükséges volt a neuronavigáció („frameless stereotactic ventricular shunt

and shunt infection in 8.5%. One patient suffered from persistent visual deterioration after surgery, and asymptomatic complication (epidural hematoma) was found in another patient. There was no surgical mortality.

Conclusions – This is a curable condition with early diagnosis and adequate treatment, and persistent visual loss can be prevented. Surgery is effective and safe, close neuro-ophthalmic monitoring is mandatory for its optimal timing. Visual function of all patients can be preserved when operated on in time, whereas severe visual loss appears to be irreversible despite surgery.

Keywords: idiopathic intracranial hypertension, pseudotumor cerebri, papilledema, visus, ventriculo-peritoneal shunt

placement”)⁷ elterjedésére, melyet ebben az indikációban 2009-ben vezettünk be az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben (OKITI). Az eltelt időben átlagosan évi 9-10 beteget kezeltünk IIH diagnózissal, melyek mintegy harmada szorult sebészi beavatkozásra. A jelen közleményben összefoglaljuk az elmúlt hét évben 65 beteggel szerzett diagnosztikus, valamint kezelési tapasztalatainkat. Az eredmények és az irodalmi adatok fényében javaslatot teszünk az IIH diagnosztikai és kezelési rutinjára, mellyel a betegség időben gyógyítható és elkerülhető az irreverzibilis látásromlás.

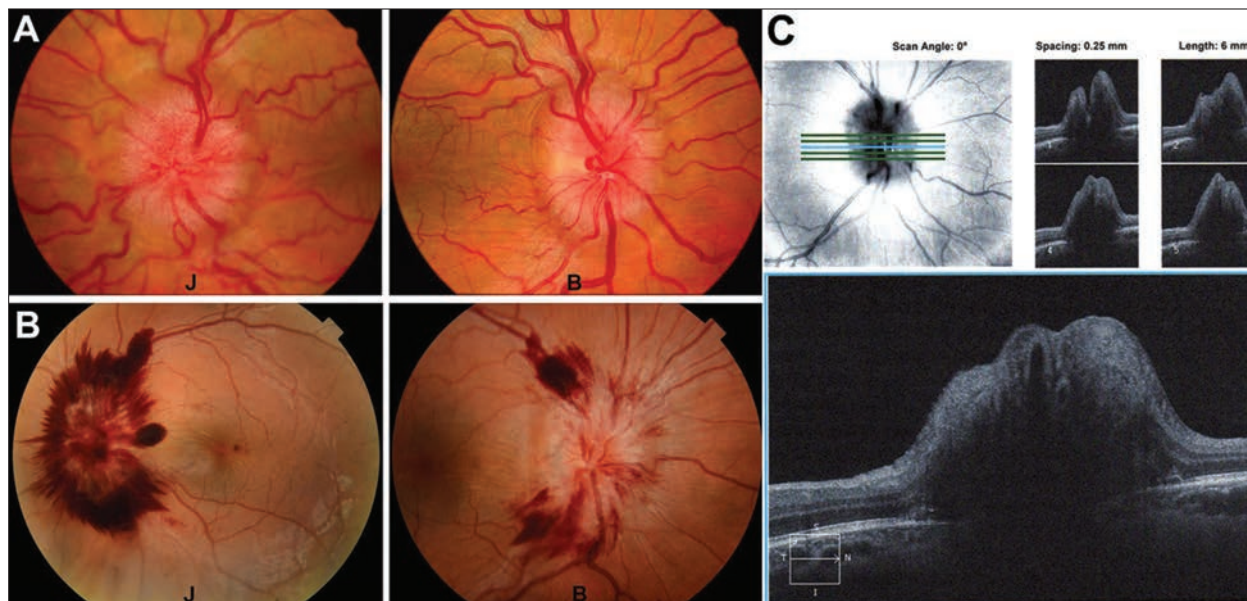
Módszerek

DIAGNÓZIS

IIH az emelkedett ICP klinikai tünetei alapján merül fel, ezek a fejfájás, tinnitus, tranziens vizuális obskuráció (TVO), kettős látás, és látásromlás (**1. táblázat**)^{1, 2, 8}. A TVO a látás néhány másodpercig tartó – gyakran a testhelyzet változtatásakor

1. táblázat. Idiopathiás intracranialis hipertenzió (IIH) diagnózisa^{1, 2, 8, 11}

Emelkedett ICP-re utaló panaszok és tünetek
Agyidegtünetek kivételével normális neurológiai státusz
Papilloedema (ezt imitáló egyéb papillabetegség kizárandó)
Képpalkotó diagnosztika (MRI, kontraindikáció esetén kontrasztos CT):
Normális agyi parenchyma
Hydrocephalus, térfoglalás és egyéb strukturális elváltozás kizárható
Nincs meningealis halmozás (kontrasztos MRI)
Sinusthrombosis, duralis arteriovenosus fistula kizárható (MRV)
IIH-t valószínűsíthet: üres (empty) sella; liquorral telt, tág opticus hüvely; ellapult hátsó szemgolyófél; promineáló, kontraszthalmozó papilla; sima falú (extraluminális) sinusstenosis
Basis meningokelék/meningoencephalokelék (olfactorius árok, Meckel-tasak, pyramiscsúcs) IIH velejárái lehetnek
Normális liquorösszetétel
Oldalfekvő helyzetben lumbálpunkció során mért nyitónyomás >20 vízcmm
<20 vízcmm esetén fennálló ICP-fokozódásra utaló tünetek, papilloedema, és valószínűsítő MR-eltérések esetén ICP-monitorozás megfontolandó



1. ábra. A: Krónikus papillaoedema szemfenéki képe. **B:** Fulmináns papillaoedema szemfenéki bevérvéssel (J: jobb fundus, bal oldalt, B: bal fundus, jobb oldalt) **C:** Optikai koherencia tomográfia (OCT) vizsgálat által ábrázolt papillaoedema

jelentkező – elsötétülése, lehet egy-, vagy kétoldali tünet, nem jelez közvetlenül fenyegető látásvesztést⁹. A betegség kezdetben lehet teljesen tünetmentes, ilyen esetben rutin szemészeti vizsgálat során derülhet ki a papillaoedema (**1. ábra**).

Amennyiben a tünetek alapján az ICP-fokozódás gyanúja fölmerül, szemészeti vizsgálat szükséges. Vizsgáljuk a visust, a látóteret, a kritikus fúziós frekvenciát (CFF), és a fundust. A korai diagnózis és a betegség követése szempontjából legfontosabb a látótér- és CFF-vizsgálat, melyek a funkcióromlás legérzékenyebb mutatói. A látóteret minden felnőtt betegnél Goldmann-féle kinetikus, és Humphrey-féle automata perimetriás módszerrel vizsgáljuk (**2. ábra**). Az automata perimetria statikus, a küszöbérzékenységet méri a centrális, 30 fokon belüli pontokon. Kezdetben a vakfolt megnagyobbodása mutatható ki, majd nasalis, zömmel alsó kvadránsban jelentkező látótérszűkület és paracentrális ív alakú scotomák jelennek meg, végül a látótér koncentrikusan beszűkül. Az irreverzibilis látásvesztés ebben a stádiumban napok, akár órák alatt is bekövetkezhet. A szemfenéki pangás mértéke is arányos a funkcióval, de lassabban jelzi a változást. Előrehaladott, irreverzibilis esetben az opticus rostok károsodnak, a pangás megszűnik, a papilla atrophíássá válik (**3. ábra**). Kiegészítő vizsgálat az optikai koherencia tomográfia (OCT), mely a retina morfológiai eltéréseit regisztrálja, ezáltal a pangás mértéke objektíven monitorizálható (**1C. ábra**)⁵. Csak a funkcióval együtt (látótér) értékelhető.

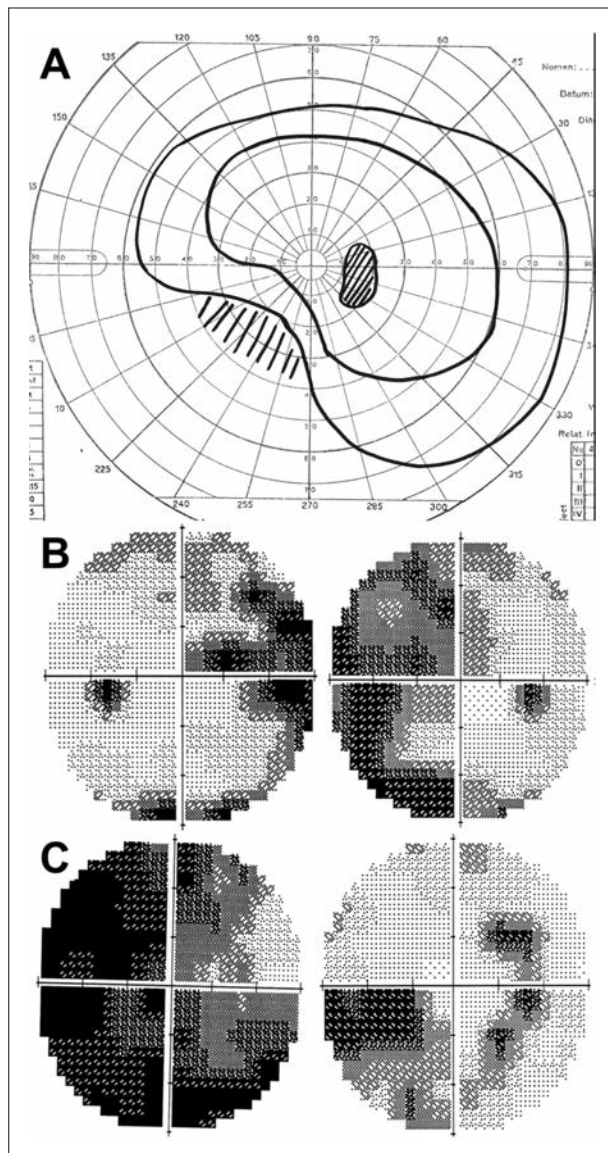
Egyéb okok kizárandók natív + kontrasztos MRI

+ MR venogrammal, kontraindikáció esetén kontrasztos CT-vizsgálattal, valamint liquorvizsgálattal^{5, 10}. Az elvégzett MR-vizsgálat sokszor nem negatív: előfordulhat az opticus hüvely tágulata (kitágult periopticus subarachnoidealis tér), időnként a promineáló papilla is látható, valamint gyakori az üres (empty) sella (**4. ábra**)¹¹. Ezen elváltozások jelezhetik az ICP fokozódását, azonban önmagukban nem diagnosztikusak. Emellett sokszor megfigyelhető a sinusok szűkülete is, sinus thrombosis azonban kizárható¹¹. Előfordulhat basalis meningokele, illetve meningoencephalokele is IIIH szövődményeként, az elülső scalában nasalis liquorrhoeával vagy a nélkül (**5. ábra**)¹¹.

IIIH diagnózisa felállítható, amennyiben a fenti tüneteket igazolhatóan emelkedett ICP okozza (leggyakrabban fekvő elvégzett lumbálpunkcióval mérve), a szemészeti vizsgálat papillaoedemát igazol, valamint azonosítható oki tényező kizárható.

ANALÍZIS

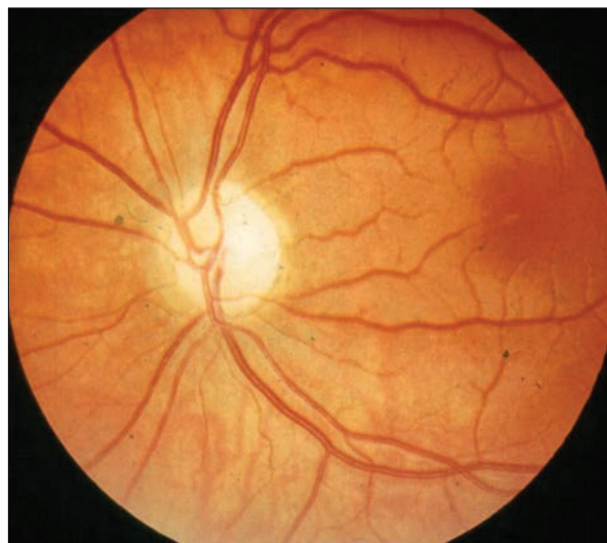
A látótérfunkciót a funkcióromlás mértékével párhuzamosan emelkedő számokkal jelöltük: 1. normális, 2. megnagyobbodott vakfolt, 3. nasalis kiesés, 4. koncentrikus szűkület + megnagyobbodott vakfolt (csőlátás), 5. diffúz érzékenységsökkenés, 6. temporalis sziget, 7. rossz visus miatt nem vizsgálható. A leíró statisztikánál a középértéket (medián) és a szélsőértékeket adjuk meg. Szignifikanciát a Mann-Whitney-, a páros Wilcoxon- és a Fisher-féle egzakt tesztekkel számoltunk.



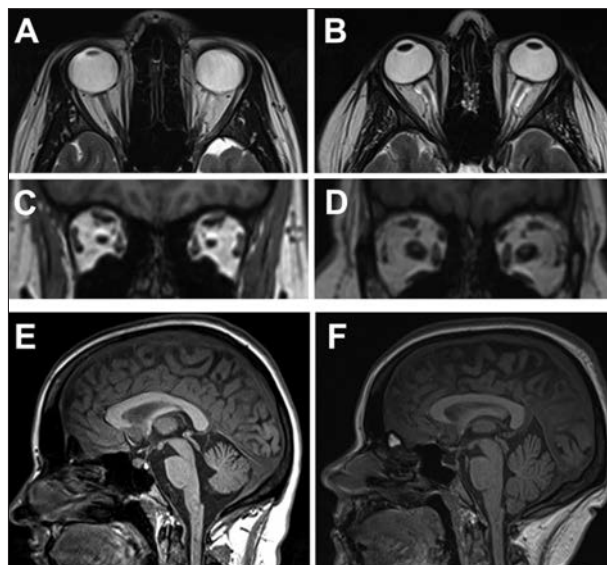
2. ábra. **A:** Goldmann-féle kinetikus perimetria: nasalis kiesés, megnagyobbodott vakfolt. **B, C:** Humphrey-féle automata perimetria. Kétoldali nasalis látótérszűkület, nyolc hónapja fennálló krónikus pangás esetén (**B**). Jobb szemem súlyos visusromlás, megmaradt nasalis felső kvadráns látótérszűkülettel (atrophias papilla), bal szemem kezdődő, nasalis alsó kvadránsban jelentkező látótérszűkület és paracentrális ív alakú scotomák (súlyos krónikus pangás) (**C**)

KEZELÉS

Az OKITI-ben konzervatív terápiával kezelt betegek mindegyike részesült dehidráló kezelésben, mely enyhe fokú papilloedema, és kezdeti látótérkiesés (magnagyobbodott vakfolt) esetén önmagában elegendő lehet (**2. táblázat**). Első vonalbeli kezelés az *acetazolamid*, mely a liquortermelés

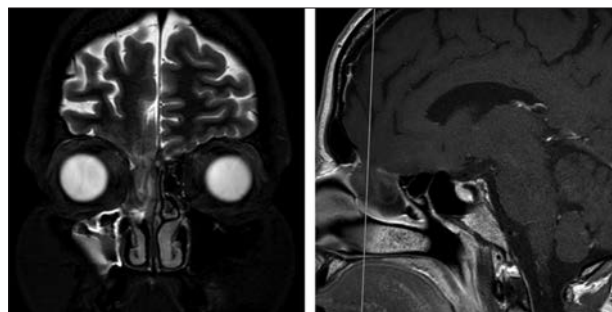


3. ábra. Atrophias papilla szemfenéki képe



4. ábra. **A, C:** Egészséges kontroll, és **B, D** IIH-ban szenvedő beteg orbitát ábrázoló MR-felvételei. **A, B:** T2-súlyozott axialis MR felvételek, a **B** képen jól látható a szemgolyó ellapult hátsó része, bal oldalt sejthető a promináló papilla, az opticusok tortuosusak, az opticus hüvely kiszélesedett (T2-hiperintenz sávok az opticusok körül). **C, D:** T1-súlyozott coronalis MR-felvételek, a **D** képen a kiszélesedett opticus hüvely hipointenz gyűrűként ábrázolódik. **E:** Egészséges kontroll kitöltött sellája, és **F:** IIH-ban szenvedő betegben gyakran látható típusos empty sella T1-súlyozott sagittalis MR-felvételei

csökkentése révén hat. Az általában csak kezdetben jelentkező mellékhatások (ízérzészavar, végtagzsibbadás, gyengeség, étvágycsökkenés, hányinger) a dózis fokozatos emelésével elkerülhetőek, a



5. ábra. *IIH* következtében a jobb oldali olfactorius árokban kialakult meningoencephalokele MR-felvételei: jobb oldalt T2-súlyozott coronalis, bal oldalt kontrasztos T1-súlyozott sagittalis képek

2. táblázat. Az *IIH* kezelési algoritmusa

Testsúlycsökkentés (önmagában csak tünetmentes, jó funkciók és enyhe papillaoedema esetén)
 Karboanhidráz-gátlók (enyhe tünetek, kezdődő látótérkiesés és mérsékelt papillaoedema)
 Acetazolamid: 1,5–2 g/nap 3–4 részletben, maximális 4 g/nap; gyermekkorban 25 mg/ttkg/nap
 Furosemid: 40–120 mg/nap 2 részletben (acetazolamid-intolerancia esetén)
 Kortikoszteroid (csak súlyos esetben, rövid ideig!)
 Methylprednisolon: 750–500 mg/nap intravénásan, 2–3 naponta csökkenthető, majd 64 mg/nap per os, 3–4 naponta csökkenthető a dózis felezésével
 Lumbálpunkció (elsősorban diagnosztikus, terápiás céllal csak kiegészítő, átmeneti hatású)
 Sebészi kezelés (**3. táblázat**)

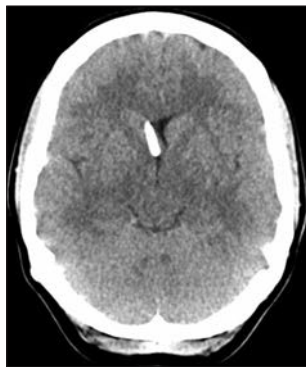
3. táblázat. Műteti indikáció *IIH* esetén⁶

Maximális konzervatív terápia mellett
 Hosszú ideje fennálló, konzervatív terápiára nem javuló papillaoedema
 Új vagy romló látótérdefektus
 Már meglévő látótérkiesés növekedése
 Visusromlás papillaoedema és/vagy -vérzés miatt
 Standard fejfájásgyógyszerek ellenére is perzisztáló fejfájás
 Súlyos visusromlás az első vizsgálatnál
 Gyógyszeres kezelés felfüggesztését követő relapszus
 Feltételezhető hipotenzív antihipertenzív kezelés hatására, dialízis
 Pszichoszociális okok: noncompliance gyógyszereszedés-nél

súlyosabb mellékhatások (nephrolithiasis, aplasticus anaemia, allergia) ritkán fordulnak elő. Acetazolamid-intolerancia esetén a szintén karboanhidráz-bénítő hatású *furosemid* alkalmazható. Súlyosabb esetekben, vagy a dehidráló kezelés hatástalansága esetén rövid távú parenteralis kortikoszteroid-kezelés bevezetése indokolt (*methylprednisolon*). Lumbálpunkciót elsősorban diagnosztikus céllal alkalmazunk, mivel a liquornyomást csak átmenetileg csökkenteni⁵.

Konzervatív terápiára rezisztens papillaoedema, csökkenő CFF, visusromlás, súlyosan beszűkült látótér, vagy relapszus esetén műteti beavatkozás indokolt (**3. táblázat**)⁶. Bár önmagában sem a CFF csökkenése, sem a beszűkült látótér nem műteti indikáció, ezek jelzik legérzékenyebben a nervus opticusok funkcióromlását: maximális konzervatív kezelés (**2. táblázat**) mellett észlelt romlásuk figyelmeztető. A műteti indikáció felállításához 2016 óta kötelezőnek tartjuk az ICP-mérést lumbálpunkció során. Amennyiben a mért nyitónyomás a 30 vízcsm-t nem haladja meg, terápiás liquorlebotcsátást elegendőnek tartunk, szoros klinikai obszerváció és ismételt lumbálpunkció segíthet a műteti indikációjának eldöntésében.

Gyakorlatunkban a sebészi beavatkozás elsőként választandó módjának a ventriculoperitonealis (VP) sönt beültetését tekintjük, a korábban elterjedt lumboperitonealis (LP) söntöt már csak kivételes esetben, második opcióként alkalmazzuk⁶. A műteti indikációt minden esetben a neurooftalmológus és az idegsebész közösen állítja fel. Az indikáció relatív sürgősséget jelent, a beteget néhány napon belül megoperáljuk. Abszolút sebészi kontraindikációt infektív góc jelent. Thrombocytáaggregáció-gátló, illetve antikoaguláns kezelés hatását a műtét előtt fel kell függeszteni, valamint – hasonlóan egyéb idegsebészeti beavatkozásokhoz – a műtét $\leq 1,3$ INR, valamint >100 G/l thrombocytaszám esetén végezhető csak el. A diagnosztikus lumbálpunkció során terápiás céllal az ICP-t maximum 20–30 ml liquor lebotcsátásával 10–20 vízcsm közé csökkentjük, a beteg a műtéig folytatja a megkezdett gyógyszeres kezelést. A beteget a műtét előtti napon, vagy a műtét napján vesszük föl, altatóorvosi vizsgálatot követően a műtétet intratrachealis narcosisban végezzük. Tekintettel a szűk kamrarendszerre, a kamrai szárat minden esetben neuronavigáció segítségével vezetjük be. Ehhez 2015-ig a Brainlab (Boston, Massachusetts, USA) Vector Vision[®] neuronavigációs rendszerét használtuk manuális regisztrációval közvetlenül a preoperatív



6. ábra. *IIH-s beteg ventriculoperitonealis söntműtétje utáni axialis CT-felvétel. A kamrai szár a jobb frontális kamraszárvon keresztül a foramen Monroi felé halad, a típusosan szűk kamrák mérete nem változik szignifikánsan, bár előfordul, hogy az ábrának megfelelően kissé aszimmetrikusá válnak*

elvégzett CT alapján, 2016 óta a Medtronic (Jacksonville, Florida, USA) StealthStation® S7® rendszert, elektromágneses regisztrációval a korábban elvégzett volumetriás MR-vizsgálatot felhasználva. A Sophysa (Orsay, Franciaország) söntrendszerét ültettük be minden esetben, 7 cm-es kamrai szárral, 30-tól 200 vízmm-ig mágnesesen állítható Sophy® Mini SM8 (n=17) vagy 50–300 vízmm-es tartományban állítható SM8-300 (n=6) szeleppel. A szelepet sebésztől függően 150 vízmm (110–200) nyitónyomásra állítjuk beültetéskor. Később ez szükség esetén változatható, általában csökkentjük, a gyógyuláskor 110 vízmm-en (30–200) állt ($p < 0,01$). A betegeket másnap mobilizáljuk, panaszmentesség esetén legkorábban 2-3 nappal a műtétet követően hazaengedhetők. Emisszió előtt minden esetben kontroll-koण्या-CT készül a kamrai szárhelyzet ellenőrzése, valamint az esetleges posztoperatív vérzés kizárása céljából (6. ábra).

BETEGEK

2009 és 2017 között 65 beteget (15 gyermek, 50 felnőtt) kezeltünk intézetünkben IIH diagnózissal. A betegek fele volt budapesti vagy Pest megyei, másik felük a szűk ellátási területünkön kívülről jött neurooftalmológiai vizsgálatra. A diagnózis gyanúját neurológus vagy szemész állította föl, ezt követően jelentkeztek a betegek az OKITI Szemészeti Ambulancián. Amennyiben a képalkotó vizsgálatok hiányosak voltak, a kiegészítő vizsgálatokat elvégeztük a fentiek szerint. Hasonló arányban fordult elő mindkét csoportban fejfájás (64%), és TVO (33%). A konzervatív csoportban jelzetten magasabb volt a kettős látás aránya (31%) a sebészihez képest (22%), a látásfunkció romlását a betegek azonban csak a sebészi csoportban élték meg (50%). Ritkább tünetek a tinnitus (6%), valamint nyak- és retrobulbalis fájdalom (1,5–1,5%) voltak, a konzervatív csoportban a betegek 4,5%-a pedig

tünetmentes volt. Egy gyermeknek a n. abducens paresis mellett egyoldali n. facialis paresise is volt. Az első tünet és a diagnózis között eltelt idő két hét volt mind a konzervatív (0,3–52), mind a sebészi (1–24) csoportban. Míg azonban az első tünet és az OKITI-be kerülés között a konzervatív csoportban csak három hét (1–52), a sebészi csoportban nyolc hét (1–62) telt el ($p < 0,0001$).

Tíz gyermek és 32 felnőtt esetében a konzervatív kezelés elégséges volt a gyógyuláshoz (65%). A gyermekek 70%-a leány volt, 50% túlsúlyos, koruk 15 év (8–17). 30%-ban volt kimutatható vírusfertőzés (enteritis) a tünetkezdetet megelőzően. A felnőttek 87,5%-a nő volt, 81,25%-uk túlsúlyos, koruk 27 év (18–63). Felnőtt betegeknél a tüneteket egyszer sem előzte meg vírusfertőzés, de egy nőbetegnek colitis ulcerosája volt.

Öt gyermek és 18 felnőtt igényelt söntműtétet (35%). A gyermekek 80%-a normáltestsúlyú fiú, a leány túlsúlyos volt, koruk 12 év (5–13). Vírusfertőzés (enteritis, és fedett mastoid) 40%-ban volt kimutatható 1 hónappal a tünetkezdetet előtt. Minden felnőtt túlsúlyos volt, 89%-uk nő, koruk 28 év (21–53). Egy felnőtt betegnek volt előtte vírusos enteritise (5,5%), egynek serosus meningitise. Emellett 2 nőbetegnek autoimmun betegsége (colitis ulcerosa, és tartósan szteroiddal kezelt hereditær sphaerocytosis), egy férfi betegnek pedig hatéves korában arachnoidealis cysta miatt söntműtétje volt. Ez utóbbi esetben a korábbi sönt vezetési zavara az ICP-fokozódás okaként kizárható volt. A tünetkezdetet és a műtét között eltelt idő gyermekek-nél öt hónap (10 nap – 28 hónap), a felnőtteknél két hónap (14 nap – 72 hónap) volt. Három gyermeknél (60%) 13–14 hónap után konzervatív kezelés hatására átmeneti remissziót követően a műtét relapszus miatt történt. Ez felnőtteknél egy esetben (5,5%) történt, 13 hónap után remisszió, majd műtétet igénylő relapszus.

A sebészi kezelést igénylő gyermekek fiatalab-bak voltak ($p < 0,05$), míg a felnőttek életkora nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A nemek és a túlsúlyosak aránya sem különbözött szignifikánsan a konzervatív és a sebészi csoportban.

KÖVETÉS

Gyógyultnak a pangás megszűntét tekintjük gyógy-szerszedés nélkül.

A szemfenéki pangás megszűnése után a dehid-rálást fokozatosan csökkentjük a konzervatív cso-portban. A beteg szoros obszervációja legalább fél évig ajánlott, havonta történő szemészeti ellenőr-zéssel (visus, fundus, látótér).

Söntműtét után a karboanhidráz-gátló kezeléssel azonnal leállítható, a kortikoszteroid-kezelést fokozatosan hagyjuk el. Az első posztoperatív szemészeti kontroll általában az emisszió előtt történik, legkésőbb varratszedéskor, 10–14 nappal a műtét után. Idegsebészeti kontroll tünet- és panaszmentesség esetén hat héttel a műtétet követően javasolt rutinszerűen. A beteg állapotától függően szemészeti kontroll kezdetben kéthetente, majd havonta a teljes regresszióig, utána tünet- és panaszmentesség esetén évente. Panasz esetén szemészeti kontroll soron kívül javasolt, ezt szükség esetén idegsebészeti kontroll követi. Az ambuláns szakban további rutin képalkotó vizsgálat nem indokolt. A medián követési idő 25 hónap (4–82) volt.

Eredmények

KONZERVATÍV KEZELÉS

A konzervatíván kezelt betegek első vizsgálatakor a szemfenéki pangás mindkét szemén 2D (jobb oldalt 0–5; bal oldalt 0–4), a visus a jobb szemén 1 (0–1), a bal szemén 1 (0,1–1) volt. A látótérfunkciók számértékei mindkét oldalt 2 (1–4) voltak. Minden beteg kapott acetazolamidot, kezdetben 3×500 mg-ot, melyet két esetben 4×500 mg-ra kellett emelni. Emellett 28 beteg (67%) kapott szteroidot, kilenc (21,5%) pedig lumbálpunkción is átesett. Egy betegnek előrehaladott súlyos látásromlása volt (decolorált papilla mellett az egyik szemére megvakult, a másik szemén is csak csőlátása maradt), a többi betegnek enyhe visusromlása volt ($\geq 0,7$). Ez utóbbi csoport visusa kivétel nélkül helyreállt. A betegek az OKITI-be kerülést követően három hónap (1–9) alatt gyógyultak meg.

A SEBÉSZI BEAVATKOZÁS INDIKÁCIÓJA

A műtétre kerülő betegek preoperatív státuszában a szemfenéki pangás mindkét szemén 3D (jobb oldalt 0,5–5; bal oldalt 1–5), mely szignifikánsan nagyobb, mint a konzervatív csoportban ($p < 0,05$). A preoperatív visus jobb szemén 0,8 (0–1), a bal szemén 0,9 (0,1–1), szignifikánsan alacsonyabb a konzervatív csoportnál ($p < 0,001$). A CFF jobb oldalt 36 (12–45), bal oldalt 35 Hz (11–44) volt a sebészeti betegekben. A látótérfunkciók számértékei jobb oldalt négy (1–7), bal oldalt három (1–6), voltak, mely szignifikáns látótércsökkenést jelent a konzervatív csoporthoz képest ($p < 0,0001$).

A műtét indikációja egy betegnél (4%) hosszú ideje (15 hónap) fennálló, konzervatív kezelés mellett stagnáló papilloedema; hét betegnél (30,5%)

súlyos, már a betegség kezdetén gyorsan progrediáló visusromlás; 10 esetben (48%) krónikus stádiumba került oedema, maculaérintettséggel; valamint négy betegnél (17,5%) a gyógyszerelhagyást követő recidíva volt. A műtétre kerülő betegek 74%-át az OKITI-be kerülést követően egy héten belül, 13%-át 2–4 hét, 13%-át pedig nyolc hét múlva megoperáltuk. A konzervatív csoportból az egyetlen betegnek, akinek előrehaladott súlyos visusromlása volt, műtétet azért nem indikáltunk, mert lumbálpunkció során emelkedett ICP-t már nem mértünk.

SEBÉSZI KEZELÉS

A pangás a műtétet követő 3 hónap (1,5–11) alatt szűnt meg. Az első szemészeti vizsgálat a műtét után 4 nappal (2–18) történt, jobb oldalt a pangás 1,5D-ra (0–4), bal oldalt 1,75D-ra (0–3,5) csökkent. Ez mindkét szemén szignifikáns korai javulást jelent a preoperatív státuszhoz képest ($p < 0,0001$). A műtét előtt csökkent visusú betegek jobb szemén 0,8 (0,3–1), bal oldalt 0,3 (0–1) volt a visus az első vizsgálatkor, ez bal oldalt szignifikáns javulás ($p < 0,05$), jobb oldalt is egyértelmű a javulás, azonban az alacsony betegszám ($n=5$) miatt a szignifikanciaszámítás nem megbízható. A pangás megszűnésekor a visus jobb oldalt 1 (0–1), bal oldalt 1 (0,1–1), mely szignifikáns javulást jelent ($p < 0,001$). Minden beteg visusromlása megszűnt, akiknek a visusa 0,3 volt preoperatív, azonban ez alatti preoperatív visus esetén érdemi javulást nem tapasztaltunk. A látótér is szignifikánsan javult ($p < 0,001$), jobb oldalt 1-re (1–4), bal oldalt 2-re (1–4). A preoperatív észlelt n. abducens és n. facialis paresis minden betegnél 1–2 héten belül megszűnt.

A közvetlen posztoperatív szakban (< 2 hét) két betegnél észleltünk átmeneti visusromlást, mindkét beteget rehospitalizáltuk. Az egyik beteg papillája bevérzett, az elvégzett lumbálpunkcióval a söntvezetési zavart azonban ki tudtuk zárni, alacsony (30) nyitó nyomásra állított szeleppállás mellett látása helyreállt. A másik betegnél a posztoperatív 4. napon epilepsziával és fejfájással kísért ictalis állapotrosszabbodás jelentkezett. CT-, majd MR-vizsgálatok posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES) igazoltak, a tünetek a szelep magasra állítását követően néhány nap alatt regrediáltak, az epilepszia nem ismétlődött, hat héttel a műtét után elvégzett kontroll MRI-n teljes remiszió ábrázolódott. Hosszú távon egy beteg visusa romlott a beavatkozást követő két hónapos javulást követően. Ezen betegnek a műtétnél már kétoldali krónikus pangása volt, bal túlsúlyú súlyos visus-

romlással, söntvezetési zavar biztos kizárására lum-bálpunkció itt nem történt.

Söntrevíziót négy beteg (17%) igényelt 1, 3, 7 és 30 hónappal az első műtét után. Ezen betegek összesen hét reoperációt igényeltek, egy beteg (4%) a harmadik műtete során LP söntöt kapott. Söntinfekció miatt két beteg (8,5%) söntjét kellett eltávolítani két és hat hónappal a műtétet követően. Az egyik betegnél az infekcióforrás egy utólag felfedezett, korábbi műtét kapcsán kialakult sipolyozó infektált fonalgranuloma volt (*S. aureus*). A másik betegnél egyértelmű független gócot nem találtunk, a hasi szárból kitenyészett kórokozó bőrflóra (*S. epidermidis*) volt. Mindkét beteg a sönteltávolítás és adekvát intravénás antibiotikum-terápia mellett gyógyult, söntvisszahelyezésre nem volt szükségük.

Közvetlen műtéti szövödményt egy esetben (4%) tapasztaltunk, tünetmentes epiduralis haematomát, mely beavatkozást nem igényelt. A szelepet magas (200) nyitónyomáson hagyva a műtétet követő 6. héten készült kontroll-CT-n már teljesen regrediált. A söntműtéttel összefüggésbe hozható mortalitás nem volt.

Megbeszélés

AZ IIH ETIOLÓGIÁJA, KLINIKUMA ÉS DIAGNÓZISA

Az 1985-ös módosított Dandy-kritériumok szerint IIH alatt ICP-fokozódással járó azon szindrómát értjük, amely háttérében nem áll hydrocephalus vagy térszűkítő folyamat, és a liquor összetétele normális¹². Azóta az akkor még IIH diagnózisba eső tünetek háttérében számos kiváltó tényezőt sikerült azonosítani, e tényezők egyrészt az agyi vénás nyomás növelése, másrészt a liquornyomás fokozása révén vezetnek ICP-emelkedéshez^{1, 10}. Az előbbi csoportba tartoznak például az agyi vénás elfolyás anatómiai gátjai (véna sinus septumok, Pacchioni-granulációk), az agyi arteriolák diszautoregulációja, ezáltal az agyi vénás rendszer volumenterhelése fokozódik (az „agy priapizmusa”), valamint a centrális vénás nyomást növelő állapotok (obesitas, terhesség, jobb szívfél elégtelenség, tricuspidalis insufficiencia). A liquornyomás emelkedéséhez vezetnek a liquor termelődését fokozó ágensek (antibiotikumok, A-vitamin), immunológiai kórképek, endokrin diszfunkció (prolaktin, ösztrogén, tiroxinhatás), plexus chorioideus papilloma, ADH-túltermelés (Addison-kór, Cushing-szindróma), a liquorfelszívódás zavara (microthrombusok keletkezése az arachnoid villusokban prothromboticus faktorok hatására). A fenti faktorok jó része klini-

kailag azonosítható, az IIH diagnózis ezen esetekben nem áll fönn, ilyenkor szekunder pseudotumor cerebri szindrómáról beszélünk¹. Feltételezik, hogy a primer (idiopathiás) formának is a liquordinamika diszregulációja az oka, melynek háttérében számos mechanizmus merült föl¹³. Az agyi vénás sinus szerepe a patomechnizmusban különösen izgalmas azon megfigyelés fényében, hogy kétoldali sinus transversus stenosis IIH esetén 90-100%-ban fordul elő¹⁴, míg normális ICP esetén ennek előfordulása csak 2-3%¹⁵. Főként a sinus transversusok fala összenyomható¹⁶, ICP-fokozódás hatására ezen sinus szakaszok komprimálódnak, ami nehezíti a vénás kiáramlást pozitív visszacsatolásként. Az emelkedett liquornyomás a vénás sinus falát összenyomja, a vénás nyomás következményes emelkedése viszont növeli a liquornyomást, így a két nyomásérték parallel fog emelkedni. Amint a vénás sinus fala a maximális feszülést eléri, új egyensúlyi helyzet alakul ki az agyi vénás nyomás és a liquornyomás között egy, a korábbinál magasabb nyomásszinten. Hogy a sinusstenosis az ICP-fokozódás oka, vagy csak annak következménye majd a fent leírt circulus vitiosus beindítója, nem ismert. Fontos azonban tudni, hogy bár a sinus transversus stenosis IIH esetén szinte univerzálisan megfigyelhető, annak foka nem korrelál az ICP-fokozódás és a következményes klinikai tünetek súlyosságával¹⁴.

Az IIH típusosan a túlsúlyos, fertilis korú nők betegsége. Bár gyermekeknél (anyagunkban 23%), valamint férfiaknál (20%) is előfordul, míg az incidenciája az európai populációban 1/100 ezer körüli-re tehető, obes fertilis nők között a 10–20/100 ezret is elérheti³. Gyanúja az emelkedett ICP klinikai tünetei alapján merül fel, melyek a fejfájás, vizuális tünetek (TVO, kettős látás és látásromlás), ritkábban tinnitus (**1. táblázat**)^{1, 2, 8}. A TVO-t a nervus opticus átmeneti ischaemiája okozza. A kettős látás egy- vagy kétoldali n. abducens paresis következménye, mely hamis lokalizációs tünet, oka az agytörzs caudalis elmozdulása következtében az ideg feszülése a Dorello-csatornában. Látásromlás a betegség folyamán bármikor kialakulhat, legtöbb esetben azonban késői következménye a tartós ICP-fokozódás miatt kialakuló papillaoedemának. Kezdetben csak a látótérben okoz kiesést, amit a beteg általában nem vesz észre, a visus sokáig megtartott lehet, hetek-hónapok is eltelhetnek a látásromlás jelentkezéséig, a centrális visus csökkenése többnyire már előrehaladott állapotot jelent. A tinnitus általában féloldali, pulzusszinkronözörej, mely a bulbus jugularisban kialakuló turbulens áramlás következménye.

ICP-fokozódás gyanúja esetén, amennyiben a szemészeti vizsgálat papillaoedemát igazol, képal-

kotó és liquorvizsgálat indokolt^{5, 10}. Ez utóbbi vizsgálatok a szekunder formák kizárását célozzák, az **1. táblázatban** jelzett IIH esetén megfigyelhető radiológiai elváltozások jelezhetik az ICP fokozódását, azonban önmagukban nem diagnosztikusak¹¹. Szenzitív és az IIH-ra specifikus radiológiai marker azonosítását célzó kutatások folyamatban vannak, azonban eddig sikertelennek bizonyultak¹⁷. A Monro–Kellie-elv reflexiójaként ritkán előfordulhat spontán nasalis liquorrhoea, valamint basalis meningokele, illetve meningoencephalokele is az elülső scalában nasalis liquorrhoeával vagy a nélkül¹¹. Míg liquorrhoeával anyagunkban nem találkozunk, nasalis meningoencephalokele egy betegünkben (1,5%) előfordult.

AZ IIH KONZERVATÍV KEZELÉSE

Az IIH kezelése elsődlegesen tüneti, cél a liquornyomás csökkentése a következményes visusromlás elkerülése érdekében^{5, 18} (**2. táblázat**). Az IIH modern kezelésének alapja, hogy ha a korábban említett vénás sinus eredetű pozitív feedback-kör vénás vagy liquorágán beavatkozunk, akkor mind a vénás, mind a liquornyomás szimultán csökkenése megindul és új egyensúlyi helyzet alakul ki, immár egy alacsonyabb nyomásszinten. Ez alapján mind a konzervatív, mind a sebészi kezelések hatásmechanizmusa érthetővé válik. Mivel az IIH hajlamos a spontán gyógyulásra, tünetmentes esetben, jó funkciók és enyhe szemfenéki pangás mellett a gyógyszeres kezelés halasztható. A beteg szoros követése azonban ilyenkor is szükséges, valamint a jó eséllyel fennálló obesitást is kezelni kell. Ez esetben a fogyókúra esetenként önmagában is elégséges a gyógyuláshoz¹⁹, azonban kimenete sokszor bizonytalan, hatása csak hosszú távon érvényesül. A legtöbb esetben ezért a gyógyszeres kezelés nem elkerülhető²⁰, mely enyhe fokú papillaoedema és visusromlás esetén karboanhidráz-gátló kezelést jelent (*acetazolamid*, intolerancia esetén *furosemid*). Súlyosabb esetekben, vagy a dehidráló kezelés hatástalansága esetén rövid távú parenteralis kortikoszteroid (*methylprednisolon*) -kezelés szóba jön. A szteroidkezelés hatása kérdéses, fulmináns esetekben egyértelműen javasolják, bár ilyenkor a sebészi beavatkozás ritkán kerülhető el²¹. A lumbálpunkció elsősorban diagnosztikus célú, a liquornyomást csak átmenetileg csökkenti, azonban esetenként akár egyetlen lumbálpunkció után is bekövetkezhet tartós remisszió²².

Betegeink 65%-a (10 gyermek, 32 felnőtt) konzervatív kezelésre gyógygyult. A konzervatíván kezelt betegek a diagnózist követően három héttel kerültek intézetünkbe, szemfenéki pangásuk 2D,

visusromlásuk, ha volt, egy beteg kivételével nem haladta meg a 0,7-et. Minden betegünk kapott acetazolamidot, 67%-nak pedig átmeneti kortikoszteroid-kezelésre is szüksége volt. Ez az általánosan javasoltnál szélesebb indikációs kört feltételez, tartós mellékhatást a rövid kezelési idő miatt nem okozott. Minőségi összehasonlító vizsgálatok híján azonban nehéz megmondani¹⁸, hogy mennyire szűkíthető az indikációs kör, ezért egyelőre a fent leírt indikációval javasoljuk alkalmazását. Bár 21,5%-uk lumbálpunkción is átesett, a diagnózis megerősítése mellett ennek szerepét a konzervatív terápia hatásosságában nehéz igazolni. Az egy, krónikus pangás miatt definitív opticus atrophias beteget kivéve, minden beteg gyógygyult, a diagnózist követő átlag négy, az OKITI-be kerülést követően három hónapon belül.

SEBÉSZI KEZELÉS

Konzervatív terápiára rezisztens papillaoedema, romló látásfunkció, vagy relapszus esetén műtéti beavatkozás indokolt az irreverzibilis látásromlás megelőzése céljából (**3. táblázat**)⁶. Bár a lumbálpunkció elvégzését a diagnózis felállításában kötelezőnek tartják¹⁸, gyakorlatunkban annyiban megengedőbbek vagyunk, hogy ezt jelenleg csak a műtéti indikáció felállításához tartjuk elengedhetetlennek. Amennyiben műtéti beavatkozás fölmerül, 30 vízcmm nyitónyomás alatt a söntműtétet első körben elkerülhetőnek tartjuk. Az egyetlen súlyos látásvesztést okozó krónikus pangásos betegünknel a konzervatív csoportban műtétet azért nem indikáltunk, mert normális liquornyomást találtunk, ez esetben az ICP-t csökkentő söntműtéttől javulás már nem volt várható.

A papillaoedema enyhítésére az opticus hüvely fenesztrációt (ONSF, „optic nerve sheath fenestration”) *de Wecker* írta le 1872-ben. A műtét lényege, hogy az orbitában futó opticus hüvelyt bemetszve az opticusra ható szekunder nyomás csökkenthető, mellyel megelőzhető annak irreverzibilis károsodása. ICP-fokozódás kezelésére 1937-ben *Dandy* vezette be a subtemporalis dekompresszív craniectomiát, mely évtizedekig az IIH elsődleges sebészi kezelése volt, jelenleg azonban már csak kivételes, egyéb terápiára rezisztens esetben alkalmazzák. Az 1949-ben leírt VP sönt IIH esetén a szűk kamrák miatt sokáig nem terjedt el, az LP söntöt pedig csak 1971-ben vezették be az IIH kezelésének sebészi alternatívájaként¹⁰. A subtemporalis dekompresszió, valamint a korai söntműtétek kockázatai miatt a 80-as években oftalmológusok között az ONSF reneszánszát élte, sokan továbbra is ezt javasolják, amennyiben az elsődleges probléma a látásromlás

fejfájás nélkül²³. Az egyre biztonságosabbá váló söntműtét azonban a 90-es évekre domináns műtétté vált, az ONSF Magyarországon nem is igen terjedt el. A söntnek több előnye is van az ONSF-fel szemben: az ONSF esetén 2%-ban előforduló direkt opticus sérülés okozta vakulás kizárható; az ONSF hatása döntően unilaterális, hacsak nem mindkét szemem végzik; bár a söntvezetési zavar az első két évben akár az 50%-ot is meghaladja, ONSF esetén hegesedés hasonló problémát okozhat két éven belül; az ONSF nem az ICP-fokozódást kezeli, ezért a következményes fejfájásra vagy diplopia-ra sem hat; valamint ONSF esetén rezidualis minor papilloedema gyakran marad ellentétben a jól funkcionáló sönttel¹⁰. Mivel felmerült a sinus transversusok kétoldali szűkületének oki szerepe az IIIH patomechanizmusában, sinus transversus stent beültetése logikus lépésnek tűnt az IIIH kezelésében, melyet először 2002-ben alkalmaztak sikerrel²³. Az általában domináns sinusba helyezett stent az esetek mintegy 90%-ában oldja meg a papilloedemát^{18, 24}, a fejfájás enyhülése azonban változó (60–90%)¹⁸. Kiemelendő azonban, hogy a betegek mintegy 10%-ában restenosis fordul elő a stent mellett, valamint 4%-ban fordulnak elő súlyos szövődmények, és a betegek hosszas thrombocytaaggregáció-gátló kezelésre szorulnak a beavatkozást követően²⁴. A beavatkozás jelenleg még vitatott, indikációs köre nem meghatározott, ezért intézetünkben egyelőre nem alkalmazzuk, a kezdeti ígértes eredmények alapján azonban a későbbiekben nem zárható ki magyarországi elterjedése. A magyar idegsebész közösségben az utóbbi időkhöz az LP sönt beültetése volt elterjedt, 2009 előtt mi is döntően ezt alkalmaztuk, jelenleg azonban csak a VP sönt ismétlődő malfunkciója esetén (4%) használjuk. VP söntbeültetés megkönnyítésére neuronavigációt IIIH-ban először 2005-ben alkalmaztak⁷, melynek rutinszerű használatával IIIH-ban az utóbbi időben a VP söntbeültetés reneszánszát éli. A két technikát összehasonlító tanulmány idáig csak kettő született^{25, 26}, összességében azonban elmondható, hogy a klinikai javulást illetően hasonló eredményt adnak, LP sönt esetén azonban nagyobb a komplikáció esélye¹⁸. Ennek döntően az az oka, hogy az ICP-t LP sönt esetén nehezebb szabályozni, gyakoribb a kezelhetetlen szekunder liquorhipotenzió, valamint szekunder Chiari I malformáció is előfordul (főleg gyermekekben)⁶. Kis szériák alapján a sztereotaxiás VP söntbeültetés effektív, a fejfájás 80–90%, a szemészeti tünetek 60–100%-ban javultak, opticus atrophia esetén (40%) pedig nem romlottak tovább. Söntrevízióra 30–60%-ban volt szükség két év alatt, infekció pedig 0–55%-ban fordult elő, míg major komplikációt nem írtak le^{7, 27, 28}.

Betegeink 35%-a igényelt söntműtétet (öt gyermek és 18 felnőtt), a konzervatív és a sebészi csoport az alapadatokban nem különbözött, azonban a sebészi csoport szignifikánsan később került intézetünkbe a diagnózist követően (nyolc versus három hét). Emellett a műtetre kerülő betegek preoperatív státuszában a szemfenéki pangás (3D), valamint mind a látótérfunkció, mind a visus szignifikánsan rosszabb volt a konzervatív csoportnál. Anyagunkban nem fordult elő terápiarezisztens fejfájás elsődleges műtéti indikációként, az indikáció minden esetben neurooftalmológiai volt. 4%-ban hosszú ideje fennálló, konzervatív kezelés mellett stagnáló papilloedema, 30,5%-ban fulmináns visusromlás, 48%-ban krónikus stádiumba került oedema, maculaérintettséggel, valamint 17,5%-ban recidíva volt. A pangás minden betegben megszűnt, a műtétet követő három hónap alatt. Továbbá a látótér is szignifikánsan javult, és minden beteg visusromlása megszűnt, akiknek a visusa 0,3 volt preoperatív, azonban ez alatti preoperatív visus esetén érdemi javulást nem tapasztaltunk. Ez sebészi betegeink 30%-a, a szemek 17%-a, azaz a 23 betegből hét legalább egyik szemén elvesztette a funkcionális látását (azaz a táblaolvasása megszűnt), egy beteg pedig mindkét szemén. Már a műtét utáni első szemészeti vizsgálat (négy nap) alkalmával szignifikáns szemészeti javulást detektáltunk, mind a pangást, mind a látásfunkciót illetően. Tartós visusromlást a műtét előtt képest egy betegnél tapasztaltunk (4%), söntrevíziót a betegek 17%-a igényelt, a söntinfekció előfordulása 8,5% volt, sönteltávolítást és adekvát antibiotikum-terápiát követően gyógyultak. Közvetlen műtéti szövődeményt (epiduralis haematoma) egy esetben (4%) tapasztaltunk, mely tünetmentes volt, sebészi beavatkozást nem igényelt. Érdekes, hogy PRES-t, melyet egy betegünkönél tapasztaltunk a söntműtétet követően közvetlenül, eddig csak LP söntbeültetést követően írtak le a hirtelen nyomáseséssel összefüggésben²⁹. Feltételezhetően a kialakulása a mi esetünkben is összefüggött ezzel, azonban a szelep állításával (mely az LP sönthöz képest kifejezett előny) a tünetek gyorsan megszűntek. Összességében eredményeink az irodalmi adatokkal összevethetőek, a söntrevíziót tekintve pedig kifejezetten jobbák a közölt eredményeknél.

Összefoglalás

Az IIIH időben felismerve és adekvátan kezelve gyógyítható, a tartós látásromlás megelőzhető. Bár a betegek kisebb része igényel műtéti beavatkozást,

ennek időzítéséhez a szoros neurooftalmológiai monitorozás elengedhetetlen. Az intézetünkben műtéti kezelésre használt, neuronavigáció segítségével a szűk kamrákba bevezetett VP sönt beültetése eredményes, és biztonságos. Míg az időben operált betegek visusa minden esetben rendeződik, krónikus pangás okozta szekunder opticus atrophia

talaján kialakult súlyos látásromlást (mely sebészi betegeink 30%-ánál állt fenn) már műtéttel sem lehet korigálni. Tapasztalatunk alapján amennyiben a visusromlás a 0,7-et nem haladja meg, a betegek konzervatív kezeléssel is jó eséllyel gyógyíthatók, 0,3 alatt azonban a visus már söntműtéttel sem menthető.

IRODALOM

1. *Friedman DI, Liu GT, Digre KB*. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81:1159-65.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e3182a55f17>
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a55f17>
2. *Wall M, Corbett JJ*. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2014;83:198-9.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/01.wnl.0000452039.32455.3e>
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000452039.32455.3e>
3. *Andrews LE, Liu GT, Ko MW*. Idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Horm Res Paediatr* 2014;81:217-25.
<http://dx.doi.org/doi:10.1159/000357730>
<https://doi.org/10.1159/000357730>
4. *Radhakrishnan K, Thacker AK, Bohlega NH, Maloo JC, Gerryo SE*. Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension: a prospective and case-control study. *J Neurol Sci* 1993;116:18-28.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/0022-510X\(93\)90084-C](http://dx.doi.org/doi:10.1016/0022-510X(93)90084-C)
[https://doi.org/10.1016/0022-510X\(93\)90084-C](https://doi.org/10.1016/0022-510X(93)90084-C)
5. *Bidot S, Bruce BB*. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol* 2015;35:527-38.
<http://dx.doi.org/doi:10.1055/s-0035-1563569>
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1563569>
6. *Brazis PW*. Clinical review: the surgical treatment of idiopathic pseudotumour cerebri (idiopathic intracranial hypertension). *Cephalalgia* 2008;28:1361-73.
<http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01778.x>
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01778.x>
7. *Woodworth GF, McGirt MJ, Elfert P, Sciubba DM, Rigamonti D*. Frameless stereotactic ventricular shunt placement for idiopathic intracranial hypertension. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:12-6.
<http://dx.doi.org/doi:10.1159/000084059>
<https://doi.org/10.1159/000084059>
8. *Friedman DI, Jacobson DM*. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002;59:1492-5.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/01.WNL.0000029570.69134.1B>
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000029570.69134.1B>
9. *Friedman DI*. Papilledema. In: *Miller NR, Newman NJ* (eds). *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology*. Vol 1. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 237-92.
10. *Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW*. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery* 2004; 54:538-51.
<http://dx.doi.org/doi:10.1227/01.NEU.0000109042.87246.3C>
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000109042.87246.3C>
11. *Bidot S, Saindane AM, Peragallo JH, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V*. Brain Imaging in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol* 2015;35:400-11.
<http://dx.doi.org/doi:10.1097/WNO.0000000000000303>
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000303>
12. *Smith JL*. Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthalmol* 1985;5:55-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp-2015-311302>
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311302>
13. *Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Friedman DI, Sinclair AJ*. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:982-92.
<http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp-2015-311302>
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311302>
14. *Riggeal BD, Bruce BB, Saindane AM, Ridha MA, Kelly LP, Newman NJ, et al*. Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology* 2013;80:289-95.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e31827debd6>
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827debd6>
15. *Kelly LP, Saindane AM, Bruce BB, Ridha MA, Riggeal BD, Newman NJ, et al*. Does bilateral transverse cerebral venous sinus stenosis exist in patients without increased intracranial pressure? *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1215-9.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.clineuro.2012.11.004>
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.004>
16. *Osterholm JL*. Reaction of the cerebral venous sinus system to acute intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1970;32:654-9.
<http://dx.doi.org/doi:10.3171/jns.1970.32.6.0654>
<https://doi.org/10.3171/jns.1970.32.6.0654>
17. *Cagli B, Tuncel SA, Yilmaz E, Tekatas A, Ermis V*. Vitreous humor diffusion measurements from diffusion-weighted imaging in idiopathic intracranial hypertension. *Ideggyogy Sz* 2016;69:405-10.
<http://dx.doi.org/doi:10.18071/isz.69.0405>
<https://doi.org/10.18071/isz.69.0405>
18. *Portelli M, Papageorgiou PN*. An update on idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:491-9.
<http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00701-016-3050-7>
<https://doi.org/10.1007/s00701-016-3050-7>
19. *Johnson LN, Krohel GB, Madsen RW, March GA Jr*. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Ophthalmology* 1998;105:2313-7.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0161-6420\(98\)91234-9](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0161-6420(98)91234-9)
[https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)91234-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)91234-9)
20. *Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, Corbett JJ, Feldon*

- SE, Friedman DI, et al.* Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA* 2014;311:1641-51.
<http://dx.doi.org/doi:10.1001/jama.2014.3312>
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3312>
21. *Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Biouesse V.* Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2007;68:229-32.
<http://dx.doi.org/doi:10.1212/01.wnl.0000251312.19452.ec>
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251312.19452.ec>
 22. *De Simone R, Marano E, Fiorillo C, Briganti F, Di Salle F, Volpe A, et al.* Sudden re-opening of collapsed transverse sinuses and longstanding clinical remission after a single lumbar puncture in a case of idiopathic intracranial hypertension. Pathogenetic implications. *Neurol Sci* 2005;25:342-4. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s10072-004-0368-3>
<https://doi.org/10.1007/s10072-004-0368-3>
 23. *Spitze A, Malik A, Lee AG.* Surgical and endovascular interventions in idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol* 2014;27:69-74.
<http://dx.doi.org/doi:10.1097/WCO.0000000000000049>
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000049>
 24. *Ahmed RM, Wilkinson M, Parker GD, Thurtell MJ, Macdonald J, McCluskey PJ, et al.* Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1408-14.
<http://dx.doi.org/doi:10.3174/ajnr.A2575>
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A2575>
 25. *McGirt MJ, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D.* Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *J Neurosurg* 2004;101:627-32.
<http://dx.doi.org/doi:10.3171/jns.2004.101.4.0627>
<https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.4.0627>
 26. *Tarnaris A, Toma AK, Watkins LD, Kitchen ND.* Is there a difference in outcomes of patients with idiopathic intracranial hypertension with the choice of cerebrospinal fluid diversion site: a single centre experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:477-9.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.clineuro.2011.02.008>
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.02.008>
 27. *Abu-Serieh B, Ghassempour K, Duprez T, Raftopoulos C.* Stereotactic ventriculoperitoneal shunting for refractory idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery* 2007;60:1039-43.
<http://dx.doi.org/doi:10.1227/01.NEU.0000255456.12978.31>
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255456.12978.31>
 28. *Kandasamy J, Hayhurst C, Clark S, Jenkinson MD, Byrne P, Karabatsou K, et al.* Electromagnetic stereotactic ventriculoperitoneal csf shunting for idiopathic intracranial hypertension: a successful step forward? *World Neurosurg* 2011;75:155-60; discussion 32-3. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.wneu.2010.10.025>
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.10.025>
 29. *Karakis I, Nuccio AH, Amadio JP, Fountain AJ Jr.* The Monro-Kellie doctrine in action: posterior reversible leukoencephalopathy syndrome caused by intracranial hypotension from lumboperitoneal shunt placement. *World Neurosurg* 2017;98:868e11- e15.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.wneu.2016.12.046>
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.046>

DOES THE COMPARISON OF MEDIAN-TO-ULNAR NERVE SENSORY CONDUCTION ADD AN ADDITIONAL VALUE IN ELECTRODIAGNOSIS OF CARPAL TUNNEL SYNDROME?

Özgür SELEK¹, Murat ALEMDAR²

¹Kocaeli University, Faculty of Medicine, Education and Research Hospital, Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Kocaeli, Turkey

²Sakarya University, Faculty of Medicine, Education and Research Hospital, Neurology Clinic, Sakarya, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0333> www.elitmed.hu

SEGÍTI-E A CARPAL TUNNEL SZINDRÓMA (CSUKLÓTÁJI ALAGÚTSZINDRÓMA, CTS) ELEKTRODIAGNÓZISÁT A NERVUS MEDIANUS ÉS AZ ULNARIS IDEG SZENZOROS VEZETÉSI SEBESSÉGÉNEK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA?

Alemdar M, MD, PhD; Selek Ö, MD

Ideggogy Sz 2017;70(9-10):333-341.

Background and purpose – Distal sensory onset latency (DSOL), conduction velocity (SCV) and nerve action potential (SNAP) amplitudes are used in electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome (CTS) beside motor conduction data. The aim of our study is to search whether the comparison of median-to-ulnar nerve sensory conduction adds an additional diagnostic value in CTS or not.

Methods – Median and ulnar nerve were stimulated on wrist, and SNAPs were recorded on second and fifth fingers, respectively. Best cut-off points for the searched parameters and their diagnostic efficiencies were determined. The cut off points were also stratified according to the age and gender, and their diagnostic efficiencies were calculated again.

Results – The study includes 415 hands belong to 344 subjects. Best cut off points for median nerve DSOL and SCV were 2.7 msec and 49.0 m/sec with the diagnostic efficiencies of 87.7% and 88.7%, respectively. Best cut off points for DSOL difference and SCV difference were 0.62 msec and 4.0 m/sec, and efficiencies were 89.6% and 84.3%, respectively.

Conclusion – Determining the relative elongation of median nerve DSOL to the ulnar nerve one has a little additional value in electrodiagnosis of CTS, whereas any additional value is not obtained from SCV comparison.

Keywords: carpal tunnel syndrome, sensory onset latency, conduction velocity

Háttér és cél – A motoros vezetési adatokon kívül a carpal tunnel szindróma elektrodiagnózisa során a distalis szenzoros válasz kezdeti latenciáját (DSOL), a vezetési sebességet (SCV) és az idegi akciós potenciál (SNAP) amplitúdóit mérjük. A vizsgálat célja annak megállapítása, hogy a medianus és az ulnaris ideg szenzoros vezetési sebességének összehasonlítása segíti-e a CTS diagnosztizálását.

Módszerek – A medianus és az ulnaris ideget a csuklón ingereltük, a mutató- és a kisujjon rögzítettük a SNAP-értékeket. Meghatároztuk a keresett paraméterek legjobb cut-off pontjait, és meghatároztuk azok diagnosztikus hatékonyságát. A cut-off pontokat életkor és nem alapján rétegezve újraszámoltuk diagnosztikus hatékonyságukat.

Eredmények – A vizsgálatba 344 személy és 415 kéz került bevonásra. A DSOL és SCV mediánjainak legjobb cut-off pontjai 2,7 msec és 49,0 msec voltak, 87,7%-os, illetve 88,7%-os diagnosztikus hatékonysággal. A DSOL különbség és az SCV különbség legjobb cut-off pontjai 0,62 msec és 4,0 m/sec voltak, 89,6%-os, illetve 84,3%-os hatékonysággal.

Következtetés – Az ulnaris ideggel összehasonlítva, a medianus ideg DSOL relatív megnövekedésének meghatározása kevés járulékos előnyt jelent a CTS elektrodiagnózisában; a járulékos előny nem az SCV-értékek összehasonlításából ered.

Kulcsszavak: carpal tunnel szindróma, szenzoros válasz kezdeti latenciája, vezetési sebesség

Correspondence: Doç. Dr. Murat ALEMDAR, Sakarya Üniversitesi Tıp Fak. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adnan Menderes Bulvarı, 54100, Adapazarı, Sakarya, Turkey. Telephone: +90 532 2032744, Email: dr.alemdar@gmail.com

Érkezett: 2017. február 20. Elfogadva: 2017. április 5.

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common entrapment neuropathy caused by focal compression of median nerve in the carpal tunnel. The prevalence of clinically and electrophysiologically confirmed CTS is about 2.7%¹. The diagnosis of CTS is mainly based on typical symptoms in disease history, and signs in physical examination². Electrophysiologic studies by use of electroneuromyography (ENMG) are commonly applied for confirming median nerve compression at wrist, and also for staging the CTS which helps to choose the appropriate treatment option and follow up the disease progress³⁻¹⁰. Electrodiagnosis is also important to detect the CTS when the classic defining features are absent¹¹. In ENMG practice, transcarpal median motor and sensory nerve conduction studies (NCSs) are used to establish the impairment of median nerve conduction at wrist in CTS patients. Transcarpal sensory or transcarpal sensory and motor conduction abnormalities of median nerve in the presence of normal ipsilateral ulnar nerve conduction are the main indicators of CTS in NCSs.

In electrophysiological practice, numerous NCS techniques are used. Traditionally used nerve conduction tests include wrist-to-second finger sensory conduction velocity (SCV), wrist-to-second finger distal sensory peak latency (DSPL), wrist-to-second finger wrist-to-palm SCV of median nerve, sensory nerve action potential (SNAP) amplitude of median nerve, wrist-to-abductor pollicis brevis (APB) muscle distal motor latency (DML) and forearm motor conduction velocity (MCV). However, the previous studies showed wide range of sensitivity and specificity for these tests^{3, 8, 12-19}. Up to date, a variety of methods exist to increase the efficiency of NCSs in CTS diagnosis. Among them, the median-to-ulnar nerve comparative tests were revealed to have satisfactory diagnostic powers in many previous researches. DSPL difference between median (second finger) and ulnar (fifth finger), the ratio of the median (second finger) to ulnar (fifth finger) SNAP amplitude, median-thenar to ulnar-hypothenar DML difference, median-thenar to ulnar-hypothenar minimum F wave latency difference, median-thenar to ulnar-thenar DML difference, median-to-ulnar nerve DSPL difference over fourth finger and antidromic median-to-ulnar nerve SCV comparison over wrist-to-fourth finger segment are the main kinds of these comparative techniques^{12, 14-16, 20-25}. The addition of ultrasonographic measurements to NCSs could also yield an additional diagnostic value²⁶.

Because the sensory fibers compose the outer layers of the median nerve in its topographical anatomy, the abnormalities in transcarpal sensory

ABBREVIATIONS

AAEM: American Association of Electrodiagnostic Medicine
 APB: abductor pollicis brevis
 ADM: abductor digiti minimi
 CTS: carpal tunnel syndrome
 DML: distal motor latency
 DSOL: distal sensory onset latency
 DSPL: distal sensory peak latency
 ENMG: electroneuromyography
 MCV: motor conduction velocity
 NCS: nerve conduction studies
 SCV: sensory conduction velocity
 SNAP: sensory nerve action potential

studies of median nerve are expected to occur in earlier stages of the nerve compression in carpal tunnel than ones in motor responses. Therefore, the sensitivities of transcarpal sensory conduction studies are expected to be higher than of motor ones²¹. During a traditional NCS in many ENMG laboratory, median nerve antidromic distal sensory onset latency (DSOL), antidromic SCV and SNAP amplitude are measured over second finger as it has a well preserved sensory branch, even in the hands with severe median nerve compression^{8, 10}. In this study, we aimed to determine the sensitivity and specificity of these tests in the diagnosis of CTS. Antidromic DSOL difference, SCV difference and SNAP amplitude ratio between median (wrist-to-second finger) and ulnar nerve (wrist-to-fifth finger) could also be easily applied procedures by consuming a little time during an electrophysiological work-up. Therefore, we also determined the diagnostic efficiencies of the DSOL, SCV and SNAP amplitude comparison between median (second finger) and ulnar nerve (fifth finger). We also analyzed the diagnostic efficiencies of them with the use of age or gender stratified cut off points. To the best of our knowledge, this is the first study that searches the sensitivity and specificity of age or gender stratified cut off points for antidromic median nerve DSOL, antidromic DSOL difference and SCV difference median (second finger) and ulnar nerve (fifth finger) in electrodiagnosis of CTS.

Subjects and methods

We retrospectively analyzed the recordings of patients who were referred to our electroneuromyography (ENMG) laboratory with suspicion of CTS within one year period of time. The study was

approved by the Ethic Committee of Kocaeli University (IRB No: KAEK 42). Our ENMG laboratory recordings include the demographic data, medical & disease histories, clinical findings and physical examination of patients beside the results of NCSs. Each patient was diagnosed as having clinically certain CTS or not. The diagnosis of CTS was based on typical findings in disease history and physical examination. Each patient was diagnosed as having clinically certain CTS or not. The diagnosis of CTS was based on typical findings in disease history and physical examination. Clinically certain CTS findings were defined with following criteria: 1. The presence of recurring nighttime or activity-related numbness or tingling of the hands at least for three weeks. 2. The involvement of the palmar aspects of at least two of first four fingers during the complaints. 3. Relief of the complaints with hand shaking completely or partially. The presences of positive Tinel or Phalen's test and of median nerve sensory or motor deficit were considered as supportive findings for the diagnosis. All hands with diagnosis of clinically certain CTS were accepted as disease group. The control group is composed of the hands without any symptom or sign of CTS either on disease history or the physical examination. The control group includes both hands of healthy subjects without any symptom or sign of CTS, and also contralateral asymptomatic and neurophysiologically normal hand of the patients with one-sided CTS.

The exclusion criteria were: 1. History of carpal tunnel release operation in studied extremity, 2. signs of plexopathy, cervical radiculopathy or polyneuropathy, 3. any abnormality in ulnar NCSs, and 4. unelicitable median nerve sensory responses on second finger.

The nature of neurophysiologic studies of upper extremities was explained to the subjects before the studies. They sit on a padded table with the upper limb supported. All the studies were performed in a warm room with the temperature maintained at 26–28°C. If necessary, the limb was warmed with infrared lamp to maintain the temperature of 30°C or over. The intercathodal distances were measured with an anthropometer. All subjects were studied by using a Neuro-MEP (Neurosoft company, Ivanovo, Russia) ENMG tool. All the electrophysiological studies were done by main author according to the American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) practice guidelines.

NCSs were performed using standard techniques of supramaximal percutaneous stimulation with a constant current stimulator and surface electrode recording on upper extremities of each subject. All

recordings were performed using a sensitivity of 10 microV/division, and a sweep speed of 1 msec/division. The low frequency filter was 20 Hz and high frequency filter was 20 kHz. The median motor nerve was examined by stimulating it on wrist with a distance of 6 cm to the recording surface bar electrode, and antecubital fossa. The nerve was stimulated with bipolar surface electrodes and the recording was carried out over the belly of APB muscle with surface bar electrodes. Median nerve sensory conduction studies were performed by stimulating it on wrist and recording the responses from second finger (distance of 14 cm), antidromically. Motor conduction studies of the ulnar nerve were performed by stimulating it on wrist with a distance of 6 cm to the recording surface bar electrode, distal and proximal segments of ulnar groove (across elbow). The motor responses were recorded over abductor digiti minimi muscle with surface electrodes. If the across elbow motor conduction velocity of ulnar nerve was measured below 50 m/sec, inching study was done to exclude the ulnar entrapment neuropathy at elbow. The motor responses were recorded over ADM muscle with surface electrodes. Ulnar nerve sensory conduction studies were performed by stimulating it on wrist and recording the responses from fifth finger (distance of 12 cm), antidromically. Onset latency was determined as the time period from the stimulus to the initial negative deflection from the baseline (beginning of SNAP curve). SNAP amplitude was measured from the baseline to the negative peak.

Only the hands with elicitable median nerve sensory response on second finger were included. We calculated the best cut off points for median nerve DSOL, SCV, SNAP amplitude, DSOL difference, SCV difference and SNAP amplitude ratio between median (second finger) and ulnar nerve (fifth finger) to confirm the CTS diagnosis by using the 0.01 msec, 0.1 m/sec and 0.1 microV intervals, respectively. The point which indicates the least number of misdiagnosed cases (minimum value of sum of the false negative and false positive results) was determined as the best cut off point. The sensitivity and specificity values were calculated for the determined best cut off points. Then, the diagnostic efficiency (true positively plus true negatively diagnosed hands / total hands) was determined for each test.

All data was analyzed using SPSS® 13.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). A *p* value < 0.05 was considered as statistically significant. After tests for normality, statistical significance was calculated using an independent sample *t*-test for normally distributed data and the Mann-Whitney *U*-test for data not normally distributed.

Results

STUDY POPULATION

Totally, 622 upper extremities were considered for inclusion. Forty-two upper extremities with coexisting polyneuropathy, 28 upper extremities with ulnar neuropathy, 3 upper extremities with C6-7 radiculopathy, one upper extremity with history of CTS releasing operation and, one upper extremity with total denervation of median nerve were excluded. In addition, 132 hands with absent median nerve sensory responses over second finger were excluded. Totally, 415 upper extremity recordings belong to 344 patients were included. There were 335 hands of 276 female and 80 hands of 68 male patients in studied group. The majority of patients are composed of housewives. Students, workers, and secretaries are the other common occupations.

The mean age was 45.4 ± 11.8 (range was 16–79 years, median age was 45). The difference between mean ages of female and male patients were not statistically significant (45.9 ± 11.4 and 43.8 ± 13.2 respectively; $p=0.192$). In 203 hands, CTS was diagnosed clinically. In our study population, frequency of CTS was higher among the hands of females than ones of males (52.5% vs. 33.8%). The mean age of the hands with CTS was older than the hands without CTS (48.3 ± 10.9 and 42.4 ± 11.9 , respectively) ($p < 0.001$).

NCSs were done in 254 right hands and 161 left hands. There was not statistically significant difference in frequencies of CTS between right and left hands (49.2% vs. 48.5%).

NERVE CONDUCTION STUDIES

The best cut off point for antidromic DSOL of median nerve (wrist-to-second finger) was calculated as 2.7 msec. It had the sensitivity of 82.8%

(168/203) and the specificity of 92.5% (196/212) in the diagnosis of CTS. The efficiency in diagnosis of CTS was 87.7%. The best cut off point for antidromic DSOL difference between median nerve (wrist-to-second finger) and ulnar nerve (wrist-to-fifth finger) was calculated as 0.62 msec. It had the sensitivity of 89.7% (182/203) and the specificity of 89.6% (190/212) in the diagnosis of CTS. The diagnostic efficiency was 89.6%.

In this studied group, calculated best cut off point for antidromic SCV of median nerve (wrist-to-second finger) in electrodiagnosis of CTS was 49.0 m/sec. If antidromic SCV of median nerve values slower than 49.0 m/sec were accepted as abnormal, it would have the sensitivity of 82.8% (168/203) and the specificity of 94.3% (200/212) in the diagnosis of CTS. The diagnostic efficiency was 88.7%. The calculated best cut off point for antidromic SCV difference between ulnar nerve (wrist-to-fifth finger) and median nerve (wrist-to-second finger) was 4.0 m/sec. If antidromic SCV difference values over 4.0 m/sec were accepted as abnormal, it would have the sensitivity of 86.2% (175/203) and the specificity of 82.6% (175/212) in the diagnosis of CTS. The diagnostic efficiency was 84.3%.

The best cut off point for SNAP amplitude of median nerve on second finger was calculated as 18.5 microV. It had the sensitivity of 70.9% (144/203) and the specificity of 72.6% (154/212) in the diagnosis of CTS. The diagnostic efficiency was 71.8%. The best cut off point for SNAP amplitude ratio of median nerve (second finger) to ulnar nerve (fifth finger) was calculated as 0.7. It had the sensitivity of 58.1% (118/203) and the specificity of 81.1% (172/212) in the diagnosis of CTS. The diagnostic efficiency was 69.9%. (**Table 1**).

We also calculated the diagnostic sensitivity and specificity values of searched parameters in electrodiagnosis of CTS after the cut off points were strat-

Table 1. The efficiencies of searched parameters in the electrodiagnosis of CTS for the best cut off points

Parameter	Best Cut Off	Sensitivity	Specificity	Efficiency
Median nerve DSOL	2.7 msec	82.8% (168/203)	92.5% (196/212)	87.7% (364/415)
Median-Ulnar nerve DSOL Difference	0.62 msec	89.7% (182/203)	89.6% (190/212)	89.6% (372/415)
Median nerve SCV	49 m/sec	82.8% (168/203)	94.3% (200/212)	88.7% (368/415)
Ulnar-Median nerve SCV Difference	4 m/sec	86.2% (175/203)	82.6% (175/212)	84.3% (350/415)
Median nerve SNAP amplitude	18.5 microV	70.9% (144/203)	72.6% (154/212)	71.8% (298/415)
SNAP amplitude ratio of median to ulnar nerve	0.7	58.1% (118/203)	81.1% (172/212)	69.9% (290/415)

Table 2. The efficiencies of searched parameters in the electrodiagnosis of CTS for the best cut off points stratified by age

Parameter	Age	n	Best Cut Of	Sensitivity	Specificity	Efficiency
Median nerve DSOL	16–35	84	2.54 msec	88.5% (23/26)	91.4% (53/58)	91.7% (76/84)
	36–45	133	2.68 msec	85.3% (52/61)	94.4% (68/72)	90.2% (120/133)
	46–55	112	2.88 msec	81.4% (48/59)	96.2% (51/53)	88.4% (99/112)
	>55	86	2.60 msec	89.5% (51/57)	75.9% (22/29)	84.9% (73/86)
	Total	415	–	85.7% (174/203)	91.5% (194/212)	88.7% (368/415)
Median-Ulnar nerve DSOL Difference	16–35	84	0.62 msec	100% (26/26)	91.4% (53/58)	94.1% (79/84)
	36–45	133	0.62 msec	82% (50/61)	88.9% (64/72)	85.7% (114/133)
	46–55	112	0.69 msec	86.4% (51/59)	96.2% (51/53)	91.1% (102/112)
	>55	86	0.63 msec	94.7% (54/57)	86.2% (25/29)	91.9% (79/86)
	Total	415	–	89.2% (181/203)	91% (193/212)	90.1% (374/415)
Median nerve SCV	16–35	84	50.5 m/s	88.5% (23/26)	94.8% (55/58)	92.9% (78/84)
	36–45	133	49 m/s	80.3% (49/61)	97.2% (70/72)	89.5% (119/133)
	46–55	112	48.5 m/s	89.8% (53/59)	88.7% (47/53)	89.3% (100/112)
	>55	86	49.5 m/s	89.5% (51/57)	89.7% (26/29)	89.5% (77/86)
	Total	415	–	86.7% (176/203)	93.4% (198/212)	90.1% (374/415)
Ulnar-Median nerve SCV Difference	16–35	84	4 m/s	88.5% (23/26)	87.9% (51/58)	88.1 (74/84)
	36–45	133	4.2 m/s	80.3% (49/61)	84.7% (61/72)	82.7% (110/133)
	46–55	112	5.5 m/s	81.4% (48/59)	88.7% (47/53)	84.8% (95/112)
	>55	86	1.4 m/s	96.5% (55/57)	75.9% (22/29)	89.5% (77/86)
	Total	415	–	86.2% (175/203)	85.4% (181/212)	85.8% (356/415)

ified according to the age and gender. When the stratified best cut off points according to the age were used, the diagnostic efficacy of median nerve DSOL was 88.7% and the diagnostic efficacy of median to ulnar nerve DSOL difference was 90.1% for whole study population. The diagnostic efficacy of median nerve SCV was determined as 90.1%, and the diagnostic efficacy of ulnar to median nerve SCV difference was determined as 85.8% for whole study population (**Table 2**). When the stratified best cut off points according to the gender were used, the diagnostic efficacy of median nerve DSOL was 89.6% and the diagnostic efficacy of median to ulnar nerve DSOL difference was 89.9% for whole study population. The diagnostic efficacy of median nerve SCV was determined as 89.6%, and the diagnostic efficacy of ulnar to median nerve SCV difference was determined as 85.1% for whole study population (**Table 3**).

Discussion

In ENMG laboratories, antidromic neurophysiological techniques which are stimulating impulses in a direction opposite to the normal physiological direction are given preference to the orthodromic method since they are easier to apply²⁷. We also used antidromic technique in median and ulnar nerve conduction measurements in our research. Antidromic median nerve SCV is a commonly used

parameter in traditional NCSs. However, it revealed a significant variation between different sensory branches of the nerve. In particular, the velocity in the middle and fourth finger branch of the median nerve is slower than that in the second finger^{10, 28}. Beside, median SNAP becomes unelicitable on the first, third, and fourth fingers earlier than second finger during the follow-up of the hands with CTS, and SNAP could be evoked on second finger even in hands with severe median nerve compression¹⁰. Therefore, we prefer to search second finger sensory branch of median nerve to avoid false positive results as it has a relatively faster SCV and a most likely elicitable SNAP in case of median nerve compression. Our results confirm that median nerve SCV and DSOL over wrist-to-second finger is an efficient parameter in electro-diagnosis of CTS with high positive predictive values.

Additional methods to the traditional transcarpal median nerve conduction techniques are being studied for a long time to increase the sensitivity and specificity of NCSs in electrodiagnosis of CTS, as the traditional ones have not got satisfactory accuracies. Mills reported that 53% of the hands from those suspected of CTS were thought to have median nerve compression using conventional criteria²⁹. However, 67% of hands were considered abnormal when orthodromic conduction velocity in median palm-wrist fibers was added to test protocol in his research. Cassvan et al. researched sensitivities of median nerve DML, distal sensory peak latency

Table 3. The efficiencies of searched parameters in the electrodiagnosis of CTS for the best cut off points stratified by gender

Parameter	Gender	n	Best Cut Of	Sensitivity	Specificity	Efficiency
Median nerve DSOL	Male	80	2.9 msec	88.9% (24/27)	96.2% (51/53)	93.8% (75/80)
	Female	335	2.62 msec	84.7% (149/176)	93.1% (148/159)	88.7%(297/335)
	Total	415	–	85.2% (173/203)	93.9% (199/212)	89.6% (372/415)
Median-Ulnar nerve DSOL Difference	Male	80	0.69 msec	96.3% (26/27)	94.3% (50/53)	95% (76/80)
	Female	335	0.63 msec	88.1% (155/176)	89.3% (142/159)	88.7% (297/335)
	Total	415	–	89.2% (181/203)	90.6% (192/212)	89.9% (373/415)
Median nerve SCV	Male	80	48.5 m/sec	92.3% (25/27)	96.2% (51/53)	95% (76/80)
	Female	335	49.2 m/sec	84.7% (149/176)	92.5% (147/159)	88.4% (296/335)
	Total	415	–	85.7% (174/203)	93.4% (198/212)	89.6% (372/415)
Ulnar-Median nerve SCV Difference	Male	80	8.6 m/sec	81.5% (22/27)	96.2% (51/53)	91.3% (73/80)
	Female	335	4 m/sec	85.2 (150/176)	81.8% (130/159)	83.6 (280/335)
	Total	415	–	84.7% (172/203)	85.4% (181/212)	85.1% (353/415)

(DSPL) (wrist-to-third finger), SCV (wrist-to-palm), and difference between median and radial nerve DSPLs (wrist-to-first finger)³⁰. He reported that two-hump camels' sign which represented peak-to-peak latency difference higher than 0.4 msec at first finger in median to radial nerve DSPL comparison was a sensitive test used, being positive in 83.7% of cases. The study of Pease et al. also revealed the same conclusion³¹. They reported that routine median nerve DSPL during antidromic conduction to third finger had a sensitivity of 52% in 86 mild CTS cases. However, antidromic median-to-radial nerve DSPL difference increased the sensitivity of NCS to 87%, and the median-to-ulnar DSPL difference was diagnostic in 88% of mild CTS cases. In 1989, *Uncini* et al. studied 41 hands with recent onset symptoms and signs of CTS but normal median nerve DML and normal SCV from the second finger, and 50 control hands³². In CTS, fourth finger SCV was significantly slower than second finger SCV, and median to ulnar SCV difference from fourth finger was abnormal in 38 of these hands (92%).

In 1993, *Séror* reported abnormal findings were 44% for the needle study, 56% for DML, 65% for finger-to-wrist orthodromic SCV, and 78% for palm-to-wrist orthodromic SCV in his research on 100 hands with CTS³³. Among the 22 hands which had normal findings for these conventional parameters, 20 had a fourth finger median-to-ulnar DSPL difference of 0.40 msec or more, and 22 had an abnormal centimetric test. His data highlighted the value of palm-to-wrist orthodromic SCV, fourth finger median-to-ulnar nerve DSPL difference measurements and the centimetric test in electrodi-

agnosis of CTS. *Schuhfried* et al. also reported a high accuracy in the diagnosis of CTS by determining the relative slowing of the median nerve antidromic SCV from the wrist to the ring finger comparing with ulnar nerve²⁵. They reported that the sensitivity was 83%, the specificity was 93% at a cut-off value of 10 m/s. Recently, *Uzar* et al. also reported that fourth finger median-to-ulnar nerve DSPL is the most valuable additional technique to the conventional NCSs with a sensitivity of 91.5% and specificity of 97.3% for the electro-diagnosis of CTS³⁴. However, to the best of our knowledge, our study is the first one that searches the diagnostic value of antidromic DSOL difference and SCV difference between median (second finger) and ulnar nerve (fifth finger) as an additional method in electrodiagnosis of CTS.

In 1989, *Joynt* implied that median and ulnar nerve SCVs are not well correlated in the same hand in the same individual²⁸. Therefore, comparing of them in terms of SCV for diagnosing CTS carries risk of reaching false positive or false negative result. Palmar and digital conduction velocity in the same nerve may also not be identical, and the median nerve may have asymptomatic palmar slowing of no clinical significance. In accordance with *Joynt's* assumption, our results show that comparing median nerve SCV (second finger) with ulnar nerve SCV (fifth finger) over wrist-to-finger segments has a lower sensitivity and specificity values in the electrodiagnosis of CTS than using median nerve SCV alone. However, this is not true for another conduction parameter, DSOL, which have not been studied up to date. Our results revealed that determining the relative elongation of median

nerve DSOL to the ulnar nerve DSOL has a valuable technique in electrodiagnosis of CTS.

Because the compression distorts the myelin sheets of the nerve fibers earlier than axons, most of the sensitive parameters in CTS diagnosis depends on conduction time measures (latency and velocity) which reflect the functional status of myelin sheet. SNAP amplitude was not found sensitive enough, yet highly specific in electrodiagnosis of CTS depends²¹. SCV and DSOL parameters have higher diagnostic efficiencies than SNAP amplitude in our results, also. In the study of *Loong and Seah* on 22 clinically effected hands of 15 CTS patients, the ratio of the median (second finger) to ulnar (little finger) SNAP amplitude was found as a sensitive test in the diagnosis of CTS, and was particularly useful in those patients who show a normal motor latency and sensory conduction¹². They underlined that recording of median and ulnar digital SNAPS in normal subjects showed that the ratio of the median to ulnar potential amplitude was consistently greater than one. However, to the best of our knowledge, there are no other studies found in literature supporting the value of this method in the literature. In our study with a relatively high number of individuals, the ratio of median to ulnar SNAP amplitude have not got satisfactory sensitivity and specificity values for electrodiagnosis of CTS.

In neurophysiologic practice, the obtained results from traditional motor and sensorial NCSs of the patients are compared to the normative values derived from published charts or normative values of the studied laboratory itself, as in our research, for detecting any abnormality. However, ideally, these normative data charts are detailed according to age, gender and height of the patients. In the study of *Werner et al.*, amplitudes of the median nerve SNAP were revealed to decrease by 0.58 μV per year, whereas conduction velocity decreased at a rate of 0.41 m/s per year³⁵. Corresponding values for the ulnar nerve were 0.89 μV and 0.29 m/s per year. The rates of change in amplitudes did not differ, but the median nerve

demonstrated a more rapid loss of conduction velocity. Therefore, determination of the cut off points in whole study population, and usage of these raw values in electrodiagnosis of CTS for each individual of any age could be a major limitation for the studies searching the diagnostic efficiencies of NCS parameters. Therefore, we also stratified the cut off points according to the age and gender, and obtained a better sensitivity and specificity values for each searched conduction parameter when comparing the ones obtained with raw cut off point.

In conclusion, elongation of antidromic median nerve DSOL and slowing of antidromic median nerve SCV to the second finger have high diagnostic accuracies for CTS. Determining the relative elongation of median nerve DSOL to the ulnar nerve's one has an additional diagnostic efficiency in electrodiagnosis of CTS, whereas any additional value is not obtained from SCV comparison. Better efficiency values could be yielded for CTS diagnosis when the cut off points stratified according to the age or gender. However, SNAP amplitude analyses have not got satisfactory diagnostic efficiencies. Therefore, we suggested that ENMG practitioners should continue to use median nerve antidromic SCV measurement routinely during the electrophysiological work-up in suspicion of CTS. Beside, antidromic median nerve DSOL (second finger), and median (second finger) to ulnar nerve (fifth finger) DSOL difference could also be used routinely as they are easy, rapid and efficient methods. Future studies are warranted for possible additional values of the antidromic DSOL and SCV difference or SNAP amplitude ratio techniques in particular to detect the CTS in patients with concomitant polyneuropathy.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study conducted at authors' previous institute (Toyotasa First Aid and Traumatology Hospital, Arifiye, Sakarya, Turkey). The study was approved by the Ethic Committee of Kocaeli University (IRB No: KAEK 42).

REFERENCES

1. *Atroshi I, Gummesson C, Johnson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I.* Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-8. <https://doi.org/10.1001/jama.282.2.153>
2. *Graham B.* The value added by electrodiagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2587-93. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01362>
3. *Aulisa L, Tamburrelli F, Padua R, Romanini E, Lo Monaco M, Padua L.* Carpal tunnel syndrome: indication for surgi-

- cal treatment based on electrophysiological study. *J Hand Surg [Am]* 1998; 23:687-91.
[https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(98\)80056-7](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(98)80056-7)
4. *Inukai T, Uchida K, Kubota C, Takamura T, Nakajima H, Baba H.* Second lumbrical-interossei nerve test predicts clinical severity and surgical outcome of carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurosci* 2013;20:1224-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.10.041>
 5. *Aygun R, Ulvi H, Karatay S, Deniz O, Varoglu AO.* Determination of sensitive electrophysiological parameters at follow-up of different steroid treatments of carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22:222-30.
 6. *Premoselli S, Sioli P, Grossi A, Cerri C.* Neutral wrist splinting in carpal tunnel syndrome: a 3-and 6-months clinical and neurophysiologic follow-up evaluation of night only splint therapy. *Eura Medicophys* 2006;42:121-6.
 7. *Karsidag S, Sahin S, Hacikerim Karsidag S, Ayalp S.* Long term and frequent electrophysiological observation in carpal tunnel syndrome. *Eura Medicophys* 2007;43:327-32.
 8. *Haridoim DGV, de Oliveira GB, Kouyoumdjian JA.* Carpal tunnel syndrome: long-term nerve conduction studies in 261 hands. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:69-73.
<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2009000100017>
 9. *Di Fabio R, Castagnoli C, Madrigale A, Barella M, Serrao M, Pierelli F.* Requests for electromyography in Rome: a critical evaluation. *Funct Neurol* 2013;28:281-4.
 10. *Lee HJ, Kwon HK, Kim DH, Pyun SB.* Nerve conduction studies of median motor nerve and median sensory branches according to the severity of carpal tunnel syndrome. *Ann Rehabil Med* 2013;37:254-62.
<https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.2.254>
 11. *Wilder-Smith EP, Seet RC, Lim EC.* Diagnosing carpal tunnel syndrome – clinical criteria and ancillary tests. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;7:366-74.
<https://doi.org/10.1038/ncpneu0216>
 12. *Loong SC, Seah CS.* Comparison of median and ulnar sensory nerve action potentials in the diagnosis of the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:750-4.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.34.6.750>
 13. *Jablecki CK, Andary MT, So YT, Wilkins DE, Williams FH.* Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1993;16:1392-414.
<https://doi.org/10.1002/mus.880161220>
 14. *Stevens JC.* AAEM Minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20:1477-86.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199712\)20:12<1477::AID-MUS1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1477::AID-MUS1>3.0.CO;2-5)
 15. *Chang MH, Wei SJ, Chiang HL, Wang HM, Hsieh PF, Huang SY.* Comparison of motor conduction techniques in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002; 58:1603-7.
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1603>
 16. *Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E.* Diagnostic properties of nerve conduction tests in population-based carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:9.
<https://doi.org/10.1186/1471-2474-4-9>
 17. *Demirci S, Sonel B.* Comparison of sensory conduction techniques in the diagnosis of mild idiopathic carpal tunnel syndrome: which finger, which test? *Rheumatol Int* 2004; 24:217-20.
<https://doi.org/10.1007/s00296-003-0351-y>
 18. *Schrijver HM, Gerritsen AA, Strijers RL, Uitdehaag BM, Scholten RJ, de Vet HC, et al.* Correlating nerve conduction studies and clinical outcome measures on carpal tunnel syndrome: lessons from a randomized controlled trial. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:216-21.
 19. *Chang MH, Liu LH, Lee YC, Wei SJ, Chiang HL, Hsieh PF.* Comparison of sensitivity of transcarpal median motor conduction velocity and conventional conduction techniques in electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:984-91.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.015>
 20. *Jackson DA, Clifford JC.* Electrodiagnosis of mild carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:199-204.
 21. *Kuntzer T.* Carpal tunnel syndrome in 100 patients: sensitivity, specificity of multi neurophysiological procedures and estimation of axonal loss of motor, sensory and sympathetic median nerve fibers. *J Neurol Sci* 1989;127:221-9.
[https://doi.org/10.1016/0022-510X\(94\)90076-0](https://doi.org/10.1016/0022-510X(94)90076-0)
 22. *Sander HW, Quinto C, Saadeh PB, Chokroverty S.* Sensitive median-ulnar motor comparative techniques in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22:88-98.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199901\)22:1<88::AID-MUS13>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199901)22:1<88::AID-MUS13>3.0.CO;2-C)
 23. *Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, et al.* American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Neurology; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;58:1589-92.
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1589>
 24. *Schuhfried O, Vacariu G, Kopf A, Paternostro-Sluga T.* Relative slowing of the median antidromic sensory nerve conduction velocity to the ring finger in screening for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 2004;29:947-52.
<https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2004.04.026>
 25. *Alemdar M.* Value of F-wave studies on the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2279-86.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S45331>
 26. *Borire AA, Hughes AR, Lueck CJ, Colebatch JG, Krishnan AV.* Sonographic differences in carpal tunnel syndrome with normal and abnormal nerve conduction studies. *J Clin Neurosci* 2016;34:77-80.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.05.024>
 27. *Tackmann W, Kaeser HE, Magun HG.* Comparison of orthodromic and antidromic sensory nerve conduction velocity measurements in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol* 1981;224:257-66.
<https://doi.org/10.1007/BF00313289>
 28. *Joynt RL.* Differences in sensory conduction velocity between different sensory branches and segments of the median and ulnar nerves. *Am J Phys Med Rehabil* 1989; 68:210-4.
<https://doi.org/10.1097/00002060-198910000-00002>
 29. *Mills KR.* Orthodromic sensory action potentials from palmar stimulation in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:250-5.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.48.3.250>
 30. *Cassvan A, Ralescu S, Shapiro E, Moshkovski FG, Weiss J.* Median and radial sensory latencies to digit I as compared with other screening tests in carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1988;67:221-4.
<https://doi.org/10.1097/00002060-198810000-00007>

31. Pease WS, Cannell CD, Johnson EW. Median to radial latency difference test in mild carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1989;12:905-9. <https://doi.org/10.1002/mus.880121106>
32. Uncini A, Lange DJ, Solomon M, Soliven B, Meer J, Lovelace RE. Ring finger testing in carpal tunnel syndrome: a comparative study of diagnostic utility. *Muscle Nerve* 1989;12:735-41. <https://doi.org/10.1002/mus.880120906>
33. Séror P. Electrophysiologic diagnosis of carpal tunnel syndrome in 1993. Apropos of 100 cases. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60:591-5 [abst].
34. Uzar E, Tamam Y, Acar A, Yucel Y, Palanci Y, Cansever S, et al. Sensitivity and specificity of terminal latency index and residual latency in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1078-84.
35. Werner RA, Franzblau A, D'Arcy HJ, Evanoff BA, Tong HC. Differential aging of median and ulnar sensory nerve parameters. *Muscle Nerve* 2012;45:60-4. <https://doi.org/10.1002/mus.22233>

GYERMEKKORI SPORADIKUS HEMIPLEGIÁS MIGRÉN ARTERIA CEREBRI MEDIA HIPOPERFÚZIÓVAL

NAGY Csaba¹, BAJZIK Gábor¹, SKOBRÁK Andrea², CSORBA Eszter², LAJTAI Anikó³, BALOGH Gábor²,
NAGY Ferenc², VAJDA Zsolt¹

¹Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Központ, Kaposvár

²Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0343>

www.elitmed.hu

CHILDHOOD SPORADIC TYPE OF HEMIPLEGIC MIGRAINE WITH ARTERIA CEREBRI MEDIA HYPOPERFUSION

Nagy Cs, MD; Bajzik G, MD; Skobrák A, MD;
Csorba E, MD; Lajtai A, MD; Balogh G, MD; Nagy F, MD;
Vajda Zs, MD

Ideggogy Sz 2017;70(9–10):343–348.

A migrén egy ritka formájában, a hemiplegiás migrénben (HM) az aura során reverzibilis motoros gyengeség lép fel. A migrénnek ez a típusa gyakran gyermekkorban kezdődik, jelentőségét az első roham differenciáldiagnosztikai nehézsége adja. Jelen közleményben egy hemiplegiás migrénes gyermek esetét mutatjuk be, akinél a féoldali hullámzó intenzitású motoros tünetek és afázia miatt elsők között ischaemiás stroke gyanúja merült fel, azonban az elvégzett képalkotó vizsgálatok, az 5-hidroxi-indolacetát (5-OH-IA) -meghatározás és a roham utáni spontán, rapidan javuló klinikai kép a HM diagnózisát erősítette meg. A roham alatt elvégzett MR és MR-angiográfia nagyban elősegítette a diagnózist. A HM familiáris és sporadikus formáinak elkülönítése genetikai vizsgálatokkal lehetséges.

Kulcsszavak: hemiplegiás migrén, TIA, MRI, MRA, 5-OH-IA

Hemiplegic migraine is a rare subtype of migraine that is associated with reversible motor weakness in the aura phase. This is an uncommon form of migraine usually starting in childhood. The purpose of this case report is to highlight the differential diagnostic difficulty of the first attack. We describe a case, where the fluctuating unilateral motor weakness and aphasia suggested that the patient had ischaemic stroke. Nevertheless the brain MRI and MR angiography, the measured 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) concentration changes and the spontaneously improving clinical status proved the diagnosis of hemiplegic migraine. The MRI and MR angiography was very beneficial in establishing the correct diagnosis in this case. To distinguish between the familiar and sporadic type of hemiplegic migraine further genetic tests can be carried out.

Keywords: hemiplegic migraine, TIA, MRI, MRA, 5-HIAA

Levelező szerző (correspondent): Dr. NAGY Ferenc, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház,
7400 Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–32. E-mail: nagyferenckaposvar@gmail.com

Érkezett: 2017. május 7.

Elfogadva: 2017. július 31.

A migrén a lakosság 10-15%-át érinti, ezzel a leggyakoribb primer fejfájás gyermek- és serdülőkorban¹. A hemiplegiás migrén (HM) ritka formája a fejfájásoknak, mely gyakran gyermekkorban kezdődik². A HM különösen ritka formája a tudatzavarral járó roham. A rohamok gyakorisága válto-

zó, jelentőségét azonban az első roham differenciáldiagnosztikai nehézsége okozza. A fejfájások érvényben lévő nemzetközi osztályozása alapján HM-ről abban az esetben beszélünk, ha a betegnek legalább két, teljesen reverzibilis motoros és szenzoros tünetekkel, valamint beszédzavarral járó

aurája jelentkezett, a tünetek közül legalább egy féloldali és a motoros tünetek nem tartanak 72 óránál tovább².

A családi halmozódás megléte vagy hiánya alapján a HM lehet familiáris vagy sporadikus. A genetikai vizsgálatok azonban érdemben nem segítik a HM diagnózisát, mivel a betegség genetikailag nagyon heterogén. Háttérben a mai napig három felelős gént azonosítottak. Ezek a CACNA1A, az ATP1A2 és az SCN1A gének, de ennél sokkal több, eddig ismeretlen génről lehet szó az azonos klinikai kép háttérben. A tünettani megjelenés alapján nem lehet elkülöníteni az öröklődő formát a sporadikus-tól, továbbá a familiáris forma eddig azonosított három altípusát sem. Így a familiáris HM diagnózisát megerősíti a pozitív genetikai vizsgálat, de negatív genetikai vizsgálat sem zárja ki a hereditér formát. Egyes HM-betegeknél más, ez idáig még nem azonosított gének is érintettek lehetnek a betegség kialakulásában. Az SCN1A-mutációt hordozó beteg esetén nagyobb a valószínűsége a további neurológiai tünetek (krónikus ataxia vagy epilepszia) megjelenésének. A familiáris HM-es betegek-nél a CACNA1A gén több mint 30 különböző mutációja, az ATP1A2 gén több mint 60 mutációja és az SCN1A gén mindössze négy különböző mutációja ismert³.

A patomechanizmusban nagy valószínűséggel a kérgi úgynevezett spreading depression, vagyis az agykéreg rövid lokális idegi izgalom által kiváltott, majd tovaterjedő excitációja és az idegsejtek funkciójának ezt követő gátlása által okozott reverzibilis diszfunkciója játszik döntő szerepet. Ritka betegségről lévén szó, az irodalomban eddig összesen hozzávetőleg 200 sporadikus HM-es esetről számoltak be, a familiáris forma prevalenciája 0,003%-ra tehető³. Közleményünkben egy sporadikus HM miatt vizsgált gyermek esetét mutatjuk be.

Esetbemutató

A 13 éves leány bal oldali temporális fejfájás, ehhez társuló hányás, beszédzavar és zavartság miatt került felvételre a sürgősségi ambulanciára. A fejfájás jellege lüktető volt, közepesnél erősebb (VAS 5), időtartama több órával meghaladta az auratüneteket. A fájdalmat fény- és hangkerülés kísérte és a fizikai aktivitás rosszabbította. A fejfájására vonatkozó kérdésekre természetesen csak a tudatzavar és az afázia megszűnte utáni napokban kaptunk választokat a betegtől. A felvételt követően progresszió, arcaaszimmetria, a jobb oldali arcfél elmaradása és a jobb oldali

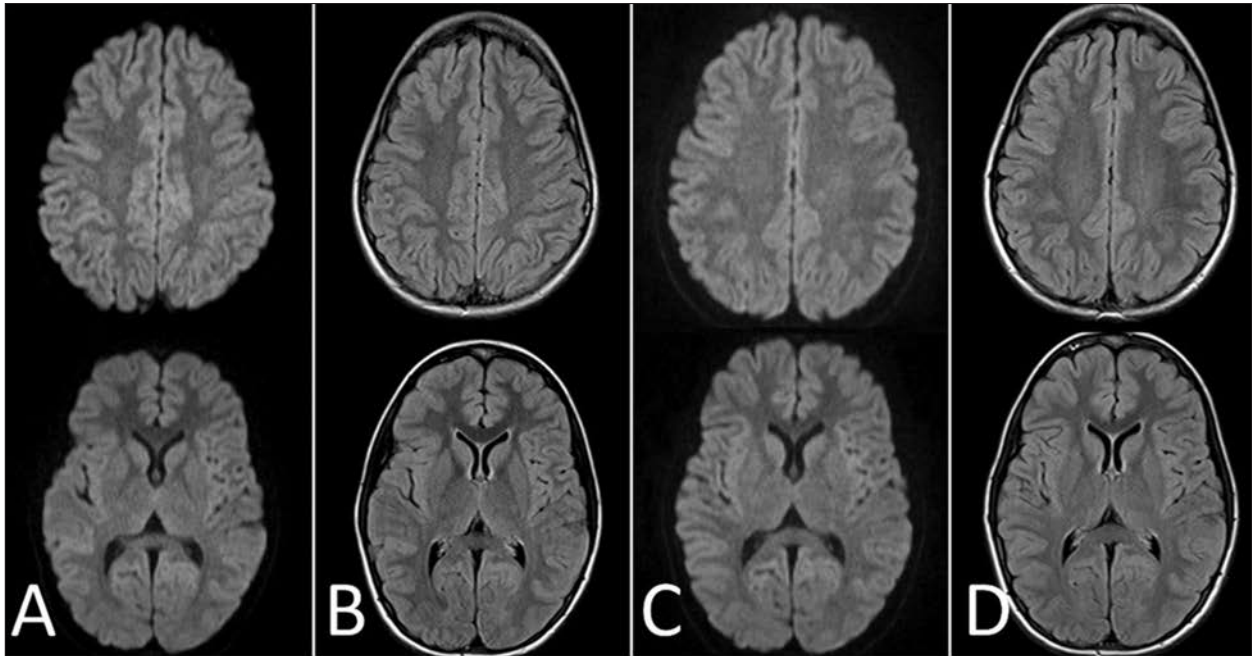
végtagok enyhe fokú paresise jelentkezett, a beteg tünetei, zavartsága, beszédzavara hullámzó lefolyást mutattak. Felvételét követően neurológiai tünetei tovább progrediáltak, szenzomotoros afázia, dezorientáltság és aluszékonyság jelentkezett. Tudatállapota felvételét követően 5-6 órán keresztül somnolentia-sopor határán hullámozott. A liquor rutin laboratóriumi és mikroszkópos vizsgálata eltérést nem mutatott, valamint a liquor-ELFO során is normális fehérjekép látszott. Kezdetben a herpes encephalitis nem volt kizárható, ezért aciclovirterápiát indítottunk. Koponya-CT-vizsgálattal kóros eltérés nem igazolódott. Koponya-MR és time-of-flight (TOF) MRA készült, mely az agyállományban kóros eltérést nem bizonyított, a diffúziósúlyozott felvételeken friss ischaemiára utaló eltérés nem volt megfigyelhető (**1.A és B ábra**). A TOF MRA vizsgálattal a bal oldali a. carotis interna (ICA) intracranialis szakaszának és az a. cerebri media (MCA) főtrzsének mérsékelt spasmusa ábrázolódott (**2.A ábra**), az MCA-végágakban az ellenoldallal összehasonlítva jelentős fokú áramlási jel kiesés volt megfigyelhető (**3.A ábra**). EEG-vizsgálattal epilepsziás működészavarra utaló aktivitás nem volt észlelhető, azonban kifejezett, bal féltekére lokalizálódó lassú aszimmetria volt látható.

A roham kezdetétől számított ötödik órától a beteg tudatállapota fokozatosan rendeződött, 24 óra elteltével neurológiai tünetei teljes mértékben megszűntek. A beteg később rákérdezésre elmondta, hogy korábban is volt már egy alkalommal jobb-kéz-gyengeséggel járó fejfájásos rohama, mellyel nem fordult orvoshoz.

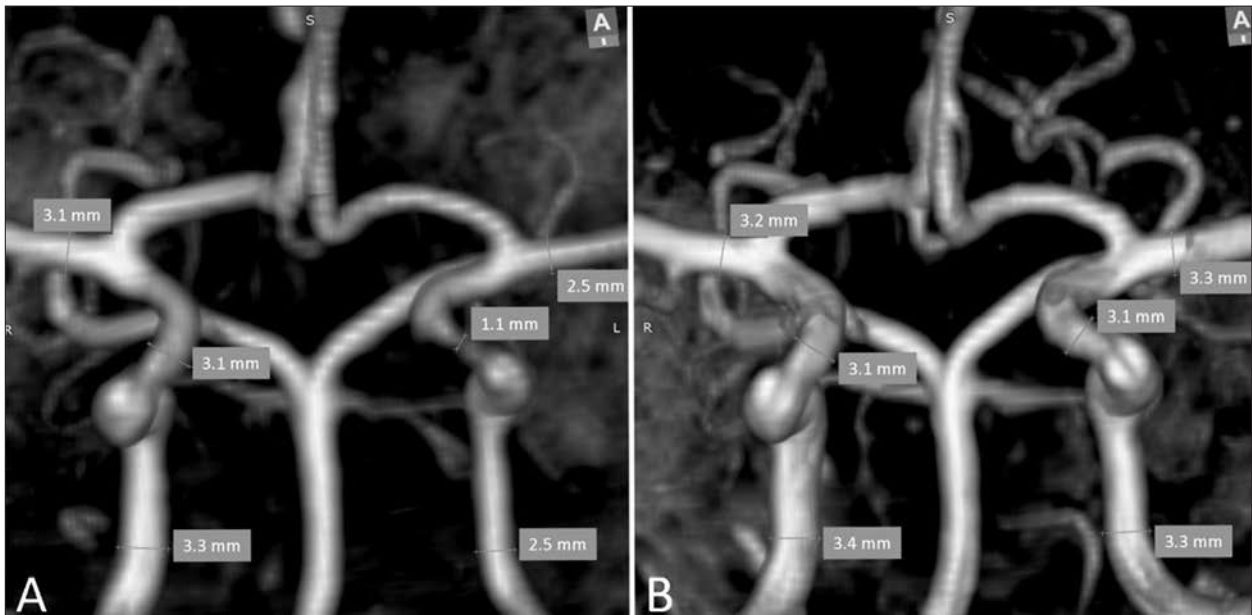
A roham alatt vett liquorból 5-OH-IA-meghatározás történt, mely a normáltartományhoz képest 10-szeres emelkedést mutatott⁴. A négy nappal később végzett kontroll-koponya-MR- és TOF MRA vizsgálat állományi károsodást továbbra sem igazolt (**1.C és D ábra**), az MRA-képeken a bal oldali ICA- és MCA-ágak roham alatt látott spasmusa teljesen megszűnt (**2.B és 3.B ábra**).

Genetikai vizsgálatra mintát küldtünk, azonban a kézirat elkészítéséig eredményt nem kaptunk.

A beteg a sürgősségi osztályon intravénás aciclovir mellett egy alkalommal metoclopramidinjekciót, valamint Salsol, Isodex és Rindex infúziót kapott. A gyermekosztályos obszerváció során panaszai nem ismétlődtek, otthonába profilaktikus propranolol szedését, korai fájdalomcsillapítást (metamizol, ibuprofen), Magne B₆-ot, D-vitamint és Q10-et javasoltunk bő folyadékfogyasztás mellett. A követés során, az elmúlt 10 hónapban kétszer fordult elő fejfájásos epizód, amiket más panasz nem kísért, hányinger, beszédzavar nem volt, panaszai per os alkalmazott metamizolra megszűntek.



1. ábra. A roham alatt (A, B) és a négy nappal később (C, D) készült diffúziósúlyozott (A, C) és FLAIR (B, D) MR-szekvenciák sem friss, sem szubakut állományi károsodást nem igazoltak



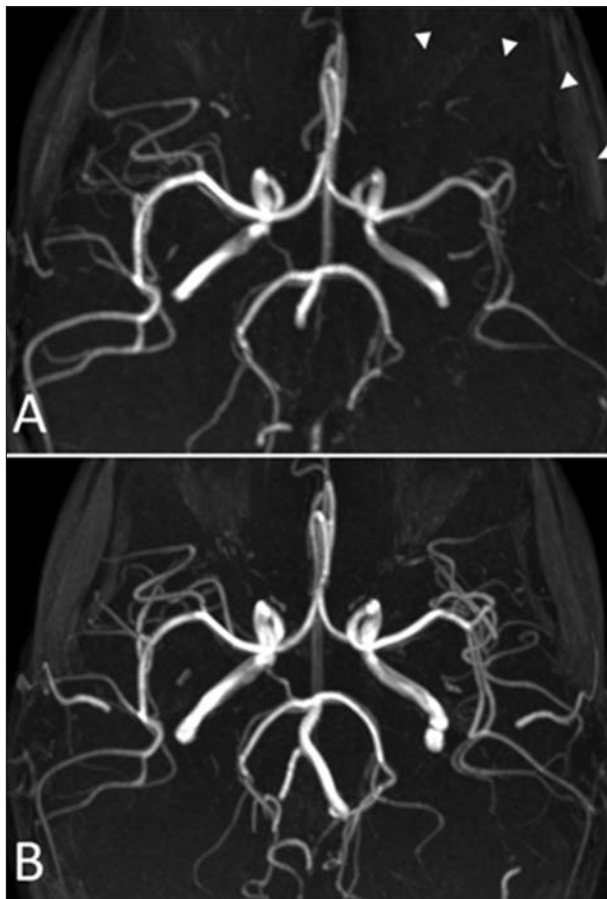
2. ábra. A roham alatt készült TOF MR-angiográfiás szekvencia rekonstrukciós képein a bal oldali ICA és MCA jelentős fokú spasmusa látható. B A roham utáni 4. napon készült kontroll TOF MRA vizsgálaton a spasmus teljes oldódása figyelhető meg

Megbeszélés

A gyermekkorban első ízben jelentkező HM-roham differenciáldiagnosztikai szempontból nagy kihívást jelent, mely megkívánja a részletes laborató-

riumi és képalkotó vizsgálatok végzését, valamint a tünetek változásának gondos követését.

A migrén során mért liquor 5-OH-IA szintre vonatkozó irodalmi adat meglehetősen kevés. A rendelkezésre álló tanulmányok csaknem mind-



3. ábra. **A** A roham alatt készült TOF MRA képek maximum intenzitás projekciós (MIP) rekonstrukciós képein a bal oldali ICA és az MCA főtrzs spasmusa, valamint a bal oldali MCA végágakban (nyílhegyek) az áramlási jel kiesése látható, súlyos fokú perfúziós deficitre utalóan. **B** A négy nappal később készült kontroll TOF MRA szekvencián valamennyi ábrázolt artériában szabályos lumen és jó áramlás figyelhető meg

egyike a rohamok között 5-OH-IA csökkenést talált⁵. Migrénes rohamok alatt viszont az 5-OH-IA szint a szérumban, a vizeletben és a liquorban is emelkedést mutatott^{6,7}. Aurával és spreading depression-nel járó migrénben a szerotoninmetabolizmus zavarának szerepe megkérdőjelezhetetlen⁸⁻¹⁰. Nincs adat ugyanakkor arra, hogy stroke-ban vagy gyulladásban a szerotoninnak a migrénhez hasonló kulcsszerepe volna. Mindazonáltal közleményünkben a HM diagnózisát nem az 5-OH-IA emelkedett szintjére, hanem a klinikumra alapoztuk. Az 5-OH-IA meghatározást azért végeztük el, mert mintavételkor korábbi hasonló rohamról még nem volt tudomásunk és további markereket kerestünk az ismertetett differenciáldiagnosztikai nehézségek miatt. A tünetek rendeződése után felvett részletes

és célzott anamnézis derített fényt arra, hogy korábban is előfordult már egy alkalommal fejfájásos epizód, melyhez migráló neurológiai tünetek (kéz-zsibbadás, gyengeség, beszédzavar, zavartság) társultak. Ezek alapján a klinikai kép már teljesítette a sporadikus HM ICHD-3 szerinti diagnosztikus kritériumait².

Ellentmondásosak az irodalomban az aura és a spreading depression alatt az agyi nagyerek átmérőjére és vérátáramlására vonatkozó adatok is. Mind perfúziócsökkenést⁵, illetve -növekedést¹¹ leírtak az agyi keringésben a roham alatt és után. Hiányzik azonban az irodalomból a betegség ritkasága miatt az erre vonatkozó átfogó vizsgálat. Az ellentmondó eredményeknek az is lehet a magyarázata, hogy a roham lefolyása során nagy valószínűséggel mindkét lehetőség előfordul¹¹. Azt feltételezzük, hogy a roham egyik triggere a szerotoninfelszabadulás lehet, mely következményes intracranialis átáramlás csökkentést eredményez. Ezt reflexes kompenzáció követ, mely az átáramlás növekedését okozza. A közleményekben szereplő eredményeket pedig az határozza meg, hogy a vizsgálatot a migrén melyik fázisában végezték. A mi esetünkben az MR-vizsgálat a korai szakaszban, még a tünetek fennállása alatt készült. Ez lehet a magyarázata a vizsgálat során látott MCA hipoperfúziójának.

A bemutatott esetet a genetikai eredmények megérkezéséig sporadikus HM-nek tartjuk, mivel a részletes családi anamnéziszfelvétel nem igazolt familiáris halmazódást, a beteg édesanyjánál csupán időszakosan jelentkeznek tenziós jellegű fejfájások. A bemutatott esetben a hirtelen kialakuló és progressziót mutató hemitünetek, afázia és hullámzó tudatzavar miatt a stroke gyanúja került előtérbe. Gyermeknél tudatzavar, hemiparesis, fejfájás és zsibbadás/paraesthesia esetén megfontolást igénylő leggyakoribb állapotokat az **1. táblázatban** foglaltuk össze. Az intracranialis vérzést a koponya-CT-vizsgálat a kivizsgálás elején kizárta, azonban az ischaemiás stroke-ot egyértelműen az MR- és MRA-vizsgálattal tudtuk kizárni. Az MR-vizsgálat a T2-súlyozott és FLAIR-metódussal készült szekvenciákon strukturális állományi laesiót nem igazolt, a diffúziósúlyozott mérések (DWI) friss ischaemiára utaló diffúzibilitáscsökkenést nem mutattak, viszont a TOF MRA vizsgálat az érintett féltekét ellátó agyi nagyartériák jelentős fokú spasmusát igazolta. *Bosemani* és munkatársai egy korábban közölt, az itt bemutatotthoz hasonló eset kapcsán a migrén akut szakában kontrasztanyag adásával készült MR-perfúziós méréssel (DSC-PWI), valamint szuszceptibilitássúlyozott szekvencia (SWI) alkalmazásával kimutatták az érintett érellátási területen a szöveti hipoperfúziót, illetve a

1. táblázat. Gyermeknél tudatzavar, hemiparesis, fejfájás és zsibbadás/paraesthesia esetén a migréneken kívül differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jövő leggyakoribb állapotok. A *British Medical Journal (BMJ) Best Medical Practice* ajánlása alapján, gyakorisági sorrendben (forrás: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice>)

Tudatzavar	Hemiparesis	Fejfájás	Zsibbadás/paraesthesia
stroke/TIA	TIA	agyrázkódás	gerincvelő-kompresszió
fejsérülés utáni állapot	vérzéses stroke	subduralis vérzés	stroke/TIA
delírium	traumás agykárosodás	ventriculoperitonealis sőt diszfunkció	brachialis vagy lumbalis plexopathia
epilepsziás roham utáni állapot	hypoglycaemia	intracranialis hypotonia	akut demyelinisatiós encephalomyelitis (ADEM)
cardialis eredetű (pangásos szívelégtelenség, kamrai ritmuszavarok)	odd-paresis (postictalis bénulás)	epiduralis vérzés	Guillain–Barré-szindróma (GBS)
hyperglycaemia	subduralis vérzés	agyhártyagyulladás	nehézfém-mérgezés
hypoglycaemia	subarachnoidealis vérzés	agyvelőgyulladás	egyéb (étel-) mérgezés
hypernatraemia	hematomyelia	cerebralis tumor	rheumatoid arthritis
hyponatraemia	háti/ágyéki gerincsérülés	intermittáló hydrocephalus	SLE
dehidráció (volumhiány)	nyakgerinc-sérülés	pseudotumor cerebri	granulomatosis (Wegener-szindróma)
hypothermia	agyvelőgyulladás	subarachnoidealis vérzés	mikroszkopikus polyangitis
hypoxia	agytályog	ischaemiás stroke	parciális epilepsziás roham
hypercapnia	poliovírus	agyállományi vérzés	intravascularis lymphoma
hepaticus encephalopathia	Guillain–Barré-szindróma (GBS)	érdisszekció	neuro-Behcet-kór
uraemia	transzverzális myelitis (TM)	vénás sinusthrombosis	
akut szisztémás infekció	akut hypokalemia	agyalapimirigy-bevérzés	
akut pszichózis	gyógyszer indukálta neuropathia		hypertoniás encephalopathia
alkoholhatás	toxin indukálta diszfunkció		
gyógyszerhatás	kompartment-szindróma		
gyógyszermegvonás	gerincvelő-kompresszió		
tüdőembolia			

vénás oldalon a lassult keringést és emelkedett deoxihemoglobin-szintet, de korai ischaemiás eltérések a DWI-szekvencián nem voltak megfigyelhetőek¹². Sajnos esetünkben az akután végzett MR-vizsgálat nem tartalmazott perfúziós és SWI-méréseket, a diffúziósúlyozott felvételeken korai ischaemiás eltéréseket mi sem tudtunk igazolni. A fentiek alapján valószínű kórlefolynak a migrénes aura kezdeti szakaszában az érintett oldali ICA- és MCA-ágakban súlyos fokú vasospasmus kialakulása, ennek következtében az érintett félteke perfúziójának kritikus szint alá csökkenése és következményesen neurológiai góctünetek megjelenése tartható^{12, 13}. Mivel az agyszöveti hipoperfúzió nem csök-

kent az ischaemiás állománykárosodás szempontjából kritikus határérték (12–20 ml/100 g agyszövet/perc) alá, így sem az akut, sem a napokkal később elvégzett kontroll-MR-vizsgálat nem mutatott strukturális állománydefektust.

Ismereteink szerint a bemutatott beteg az első olyan magyarországi HM-eset, akinél roham alatti képalkotással sikerült igazolni tünetekért felelős agyi területet ellátó nagyartériák ágainak spasmusát. A bemutatott eset megerősíti az akut MR-vizsgálat szerepét a gyermekkori, súlyos neurológiai tünetekkel járó akut kórkepek differenciáldiagnosztikájában, de segítségünkre lehet a HM betegség patomechanizmusának megértésében is.

IRODALOM

1. *Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J.* Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1147-57.
[https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2)
2. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808.
<https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
3. *Russell MB, Ducros A.* Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2011;10:457-70.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70048-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70048-5)
4. *Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, Linnoila M.* Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20(4):271-5.
5. *Kangasniemi P, Sonninen V, Rinne UK.* Excretion of free and conjugated 5-HIAA and VMA in urine and concentration of 5-HIAA and HVA in CSF during migraine attacks and free intervals. *Headache* 1972;12(2):62-5.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1972.hed1202062.x>
6. *Sicuteri F.* Headache as possible expression of deficiency of brain 5-hydroxytryptamine (central denervation supersensitivity). *Headache* 1972;12(2):69-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1972.hed1202069.x>
7. *Sakai YI, Dobson C, Diksic M, Aubé M, Hamel E.* Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology*. 2008;70(6):431-9.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000299095.65331.6f>
8. *Izzati-Zade KF.* The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38(5):501-5.
<https://doi.org/10.1007/s11055-008-9008-3>
9. *Dussor G.* Serotonin, 5HT1 agonists, and migraine: new data, but old questions still not answered. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(2):137-42.
<https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000044>
10. *Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR.* Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain* 2017;18(1):20.
<https://doi.org/10.1186/s10194-016-0711-0>
11. *Iizuka T, Tominaga N, Kaneko J, Sato M, Akutsu T, Hamada J, et al.* Biphasic neurovascular changes in prolonged migraine aura in familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(3):344-53.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307731>
12. *Bosemani T, Burton VJ, Felling RJ, Leigh R, Oakley C, Poretti A, Huisman TA.* Pediatric hemiplegic migraine: role of multiple MRI techniques in evaluation of reversible hypoperfusion. *Cephalalgia* 2014;34(4):311-5.
<https://doi.org/10.1177/0333102413509432>
13. *Saftir R, Cleves-Bayon C, Vaisleib I, Siddiqui A, Zuccoli G.* Magnetic resonance angiography evidence of vasospasm in children with suspected acute hemiplegic migraine. *J Child Neurol* 2014;29(6):789-92.
<https://doi.org/10.1177/0883073813483364>

IDARUCIZUMAB ALKALMAZÁSA DABIGATRAN TERÁPIA MELLETTI SPONTÁN INTRACEREBRALIS VÉRZÉSBEN

BERECZKI Dániel Jr.^{1,2}, SZILÁGYI Géza¹, KAKUK Ilona¹, SZAKÁCS Zoltán¹, MAY Zsolt¹

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0349>

www.elitmed.hu

Bevezetés – Az új típusú orális antikoagulánsok hatásának felfüggesztésére képes antidotumok közül elsőként a dabigatranspecifikus idarucizumab került piacra.

Esetbemutató – Magyarországon elsőként publikálunk dabigatran szedése mellett jelentkező akut intracerebralis vérzést, amelynél az antikoaguláns hatás felfüggesztésére idarucizumabbal került sor.

Diszkusszió – A nemzetközi szakirodalom eredményeihez csatlakozva az antidotum esetünkben is hatékonyan fűggesztette fel a dabigatran hatását, megakadályozva ezzel az intracerebralis haematoma progresszióját az akut szakban.

Konklúzió – Tekintettel arra, hogy az antidotumnak nincs bizonyítottan hatásos alternatívája, randomizált klinikai vizsgálatok kivitelezése nem volna etikus, így az esetismertetések túl prospektív tanulmányok pozitív eredményei járhatnak hozzá a jövőben a terápiás ajánlások megváltozásához és ezáltal a dabigatranal asszociált intracerebralis vérzések prognózisának javításához.

Kulcsszavak: idarucizumab, dabigatran, intracerebralis vérzés

ADMINISTRATION OF IDARUCIZUMAB IN SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE UNDER DABIGATRAN-THERAPY

Bereczki D Jr., MD; Szilágyi G, MD, PhD; Kakuk I, MD; Szakács Z, MD, PhD; May Z, MD

Idegyogy Sz 2017;70(9–10):349–353.

Introduction – Among antidotes in development for reversal of novel oral anticoagulants, dabigatran-specific idarucizumab was the first one to reach the market.

Case presentation – We present the first Hungarian case of intracerebral hemorrhage under treatment with dabigatran, where idarucizumab was administered to suspend anticoagulation.

Discussion – Our report is concordant with prior publications, confirming the efficacy of the antidote in reversing the effect of dabigatran, and thus, preventing intracerebral hematoma progression in the acute phase.

Conclusion – Since there is no proven alternative to idarucizumab, conducting randomized clinical trials would be unethical. Therefore, besides case reports, positive results of prospective studies could help us revise therapeutic guidelines, and thus, improve the prognosis of dabigatran-associated intracerebral hemorrhages.

Keywords: idarucizumab, dabigatran, intracerebral hemorrhage

Levelező szerző (correspondent): Dr. BERECZKI Dániel Jr., Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztály; 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. E-mail: bereczki.daniel@hotmail.com

Érkezett: 2017. április 6.

Elfogadva: 2017. április 30.

A stroke-ok 10–20%-át^{1,2} kitevő spontán intracerebralis vérzések (intracerebral hemorrhage, ICH) egy hónapos (40%), illetve egyéves (54%) halálozási rátáikkal a morbiditás és mortalitás jelentős tényezői^{3,4}. Antithromboticus terápia mellett fokozott mértékben kell számolni vérzéses szövődménnyel, amire jó példa, hogy az Amerikai Egyesült Államokban 2007 és 2009 között gyógyszer-

szedés kapcsán az antidiabetikus gyógyszerek mellett a warfarin és a thrombocytáaggregáció-gátlók miatt történt a legtöbb sürgősségi hospitalizáció idősek körében, illetve becslések szerint az ICH-k közel 20%-a antikoaguláns terápia mellett következett be^{5,6}. Az új típusú orális antikoagulánsok (NOAC, novel oral anticoagulant) K-vitamin-antagonistákkal (VKA, vitamin-K antagonist) szembeni

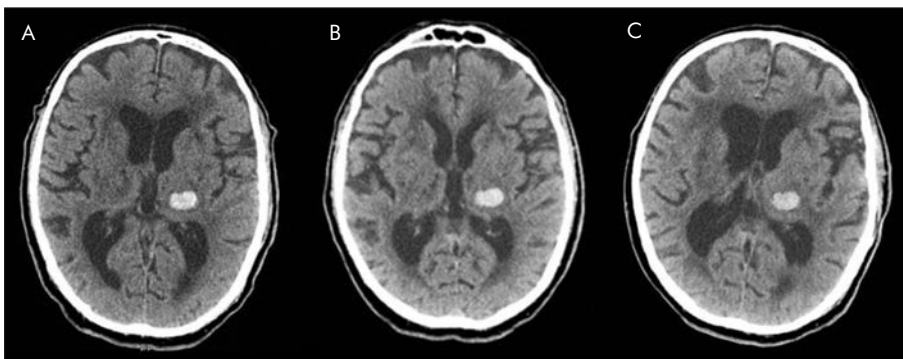
egyik legfontosabb előnye, hogy míg pitvarfibrilláció esetén stroke-prevencióban, illetve vénás thromboembolia terápiájában legalább olyan hatékonyak, mint a VKA-k, addig – különösen az ICH tekintetében – kisebb mértékben járnak együtt életveszélyes vérzéssel^{7, 8}. Pozitív tulajdonságaik mellett a NOAC-okkal szemben ellenérvként fogalmazódott meg, hogy hatásuk gyors és hatékony felfüggesztésére súlyos vérzés, illetve sürgős sebészeti beavatkozás vagy egyéb intervenció szükségessége esetén nincs specifikus módszer^{9, 10}. Ezen probléma megoldására különböző NOAC-antidotumok fejlesztése zajlik, amelyek közül elsőként a dabigatranspecifikus idarucizumab került forgalomba. Közleményünkben Magyarországon elsőként publikálunk dabigatran szedése mellett jelentkező akut intracerebrális vérzést, amelynél az antikoaguláns hatás felfüggesztésére idarucizumabbal került sor.

Esetismertetés

A 70 éves férfi 90 perccel korábban jelentkező jobb oldali gyengeség miatt érkezett intézetünkbe szisztémás thrombolysis elbírálása céljából. Kórelőzményében cataracta és glaucoma okozta, közel amaurosisig progrediáló látáscsökkenés és kezeletlen hypertonia mellett az aktuális felvételt évekkal megelőzően kialakult jobb cerebellaris, majd ugyanezen lokalizáció mellett bal törzsdúci állományvérzés szerepelt. Az utóbbi esemény miatti hospitalizációja során jobb oldali vena subclavia kanül behelyezését követően vena cephalica thrombosisa alakult ki, illetve paroxysmalis pitvarfibrillációt észleltek. A kórelőzményben szereplő betegségek miatt a beteg jórészt ágyhoz kötött állapotúként mindennapi tevékenységeinek végzésében ápolási segítségre szorult [modified Rankin Score (mRS) 5 pont]. Az aktuális anamnézisz felvétel során kiderült,

hogy a beteg rendszeresen szedett gyógyszerei között dabigatran is szerepel (2×150 mg). A panaszok kialakulása után reggeli 150 mg dabigatranját beszedte. Felvételi vitális paramétereitől kezdve vérnyomása 170/90 Hgmm, pulzusszáma 65/perc, testhőmérséklete 36,8 °C volt. Neurológiai státuszában új tünetként jobb oldali közepes fokú faciobrachialis túlsúlyú hemiparesist észleltünk. A tünetek kezdetét követően 120 perccel készült natív koponya-CT bal oldali törzsdúci állományvérzést igazolt (**1.A ábra**). A véralvadási vizsgálatok (a laboratóriumi normálértékeket is jelölve): protrombinidő (PI): 12,21 s (7,5–9,3 s), nemzetközi normalizált ráta (international normalized ratio, INR): 1,39 (0,85–1,15), aktivált parciális tromboplastinidő (aPTI): 66,51 s (26,0–36,0 s), trombinidő (TI): > 150 s (14,0–23,0 s) megerősítették az antikoaguláns hatást. A vérzés progresszióját megakadályozandó a beteg 5 g idarucizumabot kapott két, egymást követő ötperces infúzió formájában. Az idarucizumab beadását követően három órával történt vérvétel minden vizsgált paraméterben (INR, PI, aPTI, TI) normalizálódott haemostasist mutatott. Hat órával, majd öt nappal későbbi kontrollkoponya-CT-ken a vérzés mérete nem változott és újabb vérzés sem jelent meg (**1.B, C ábrák**). A beteg jobb oldali hemiparesise bentfekvése alatt enyhe fokúvá regrediált. Az aktuális törzsdúci állományvérzés hátterében elsősorban a kezeletlen hypertonia kóros szerepe merült fel, illetve emellett az anamnézis ismeretében amyloid angiopathia lehetősége jött szóba. A kórelőzményre (egyfelől többszöri intracerebrális vérzések, másfelől korábbi – noha provokált – atípusos lokalizációjú thromboticus esemény, paroxysmalis pitvarfibrilláció és ágyhoz kötöttség) tekintettel a haszon-kockázat megfelelő mérlegelésével bentfekvésének 5. napjától preventív dózissal subcutan enoxaparin vezetünk be és javasoltunk fenntartani a továbbiakban.

A későbbiek során vérzésforrás kizárása céljából a beteg koponya-MR-vizsgálata tervezett.



1. ábra. A beteg felvételekor, a tünetek kezdete után körülbelül 120 perccel készült primer (A), illetve hatórás (B) és ötnapos (C) kontroll-koponya-CT-felvételek, amelyek az intracerebrális haematoma mérete nem mutatott progressziót

Megbeszélés

Bár dabigatranal történő antikoaguláció során a spontán ICH-k gyakorisága a warfarinhoz képest lényegesen kisebb (dabigatran 150 mg: 0,09%/év, dabigatran 110 mg: 0,08%/év vs. warfarin: 0,36%/év), ezen életveszélyes szövődémmel mégis számolni kell¹¹. A specifikus antidotum megjelenésé-

ig a dabigatranhatás gyors felfüggesztésének lehetőségeit az aktív szén (két órán belüli gyógyszerbevitel esetén), az intravénás tranexámsav, a dabigatran alacsony fehérjekötése miatt alkalmazható dialízis, illetve a bizonytalan hatékonyságú, potenciálisan prothromboticus állapotot létrehozó véralvadási faktor koncentrátumok képezték¹². Az érvényben lévő, spontán ICH-k ellátására vonatkozó európai és tengerentúli irányelvek – lévén még az idarucizumab piacra kerülése előtt jelentek meg – NOAC-szedő betegeket illetően az előzőekben említett lehetőségeken túl csak említés szintjén foglalkoznak az – akkor még fejlesztés alatt álló – antidotumokkal^{13, 14}.

Az idarucizumabot 2015 őszén hagyta jóvá az Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (United States Food and Drug Administration, U.S. FDA), majd az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) olyan, dabigatranal antikoagulált betegeknél, akiknél valamilyen sürgős beavatkozás, illetve életveszélyes vagy csillapíthatatlan vérzés miatt az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség^{15, 16}. Az antidotum egy humanizált monoklonális antitestfragmens, amely mind a szabad, mind a kötésben lévő dabigatran hatását képes neutralizálni, miután 350-szer nagyobb affinitással kötődik a dabigatranhoz, mint az a trombinhoz¹⁷. A szerkezeti hasonlóságok ellenére az antidotum nem fejt ki trombinszerű hatást, így koagulációs és vérelemzke-aggregációs tesztekben nem okoz eltérést¹⁸. Ajánlott dózisa 5 g (2×2,5 g/50 ml), amelyet intravénásan kell beadni két egymást követő, egyenként 5-10 perces infúzió vagy bolus injekció formájában¹⁶.

Az idarucizumab piacra kerülését egy III. fázisú multicentrikus prospektív kohorsz, a Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (REVERSE-AD) 90 fő alapján publikált részeredménye alapozta meg, amely során két csoportba sorolva olyan dabigatran szedő betegek részesültek az antidotumban, akiknél életveszélyes vagy kontrollálhatatlan vérzés jelentkezett, vagy 8 órán belül valamilyen okból sürgősségi beavatkozásra volt szükség. A két csoportban a vizsgált alvadási paraméterek [hígított trombinidő (diluted thrombin time, dTT), ekarin alvadási idő (ecarin clotting time, ECT)] 88–98%-ban percekben belül normalizálódtak¹⁷. A mindennapi gyakorlatban elérhető koagulációs paraméterek közül az aPTI és a TI emelkedett szintje jelzi a dabigatranhatást, az antikoaguláció mértékéről ugyanakkor ezen értékek nem nyújtanak kvantitatív információt¹⁹.

A REVERSE-AD részeredményeként publikált esetekhez és a szakirodalomban ezenkívül megje-

lent – egy, kettő, illetve nyolc ICH-t prezentáló – három közleményhez^{20–22} csatlakozva hazánkban elsőként számolunk be dabigatran szedése mellett jelentkező ICH során sikeresen alkalmazott idarucizumabról. A laboratóriumiilag igazolt antikoaguláns hatás (megnyúlt aPTI és TI) a háromórás kontroll véralvadási teszteknel megszűnt és ezzel összhangban a haematoma méretében sem láttunk progressziót a négyórás és ötnapos kontroll-CT-felvételeken.

Retrospektív adatokra épülő tanulmányok az orális antikoaguláns visszaállításának optimális időpontjáról ICH-t követően nagy szórást mutatnak (3 nap – 30 hét)^{23, 24}. Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok hiányában a European Stroke Organisation (ESO) és az American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) érvényben lévő, spontán ICH-k ellátására vonatkozó irányelvei^{13, 14} nem foglalnak egyértelműen állást amellett, hogy ICH után lehet-e és ha igen, mennyi idővel antithromboticus terápiát be-, illetve visszaállítani. Az antikoaguláció esetleges újraindításakor mérlegelendők az ICH ismétlődésének rizikófaktora: lobaris ICH, idősebb életkor, mikrovérzések az MRI-gradiens echo szekvenciáin, antikoaguláció folytatása, apolipoprotein E ε2 vagy ε4 allélek jelenléte¹⁴.

Definitív irányelvek hiányában az orális antikoaguláns terápia visszaállítása ICH-t követően a haszon-kockázat megfelelő átgondolásával mindig individuális alapon kell, hogy történjen. Esetünkben ez egy potenciális thromboemboliás esemény profilaxisának, illetve – különösen a korábbi ICH-k alapján – újabb ICH rizikójának mérlegelését jelentette. Mivel az immobilizált, pitvarfibrilláló, intracerebralis vérzett betegek is ki vannak téve a mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia és ischaemiás stroke kockázatának^{25, 26}, továbbá esetsorozatok és stroke-regiszterek adatai arra utalnak, hogy alacsony molekulatömegű heparin (low-molecular-weight heparin, LMWH) alkalmazása mélyvénás thrombosis profilaxisa céljából ágyhoz kötött betegeknél nem eredményez növekedést az ICH méretében^{27, 28}, betegünknel végső kompromiszsumként preventív dózisu LMWH-t állítottunk be hosszú távú antithromboticus terápiaként.

Következtetés

A NOAC-terápia mellett jelentkező spontán ICH potenciálisan életet veszélyeztető állapot. Dabigatran szedő betegeknél – az eddigi publikációk és saját tapasztalataink alapján – az idarucizumabnak az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésével és

ezáltal a haematoma progressziójának megakadályozásával kulcsszerep juthat ezen betegek akut ellátásában.

Tekintettel arra, hogy az antidotumnak nincs bizonyítottan hatásos alternatívája, randomizált klinikai vizsgálatok kivitelezése nem volna etikus, így az esetismertetésekén túl prospektív tanulmányok – így a REVERSE-AD – pozitív eredményei járulhatnak hozzá a jövőben a terápiás ajánlások meg-

változásához és ezáltal a NOAC-asszociált ICH-k prognózisának javításához. E vonatkozásban megemlítendő, hogy legújabb irányelveikben mind a European Heart Rhythm Association (EHRA), mind a Neurocritical Care Society (NCS) és a Society of Critical Care Medicine (SCCM) tartalmazzák az idarucizumab alkalmazására vonatkozó ajánlásokat dabigatran szedése mellett jelentkező ICH esetén^{29,30}.

IRODALOM

1. *Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ.* International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:300-6.
<http://dx.doi.org/doi:10.1007/s11883-012-0252-1>
2. *Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF.* Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009;373:1632-44.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(09\)60371-8](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(09)60371-8)
3. *van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ.* Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-76.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(09)70340-0)
4. *Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R.* Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and metaanalysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:660-7.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>
5. *Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL.* Emergency hospitalisations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
<http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMs1103053>
6. *Flaherty ML.* Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010;30:565-72.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1268866>
7. *Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
8. *van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV.* Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8.
<http://dx.doi.org/doi:10.1111/jth.12485>
9. *Lauw MN, Coppens M, Eikelboom JW.* Recent advances in antidotes for direct oral anticoagulants: their arrival is imminent. *Can J Cardiol* 2014;30:381-4.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.cjca.2014.01.015>
10. *Ansell J.* New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125(1):165-70; discussion 170.
<http://dx.doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031153>
11. *Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al.* Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-7.
<http://dx.doi.org/doi:10.1161/STROKEAHA.112.650614>
12. *Alikhan R, Rayment R, Keeling D, Baglin T, Benson G, Green L, et al.* The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2014;31:163-8.
<http://dx.doi.org/doi:10.1136/emered-2012-201976>
13. *Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840-55.
<http://dx.doi.org/doi:10.1111/ijss.12309>
14. *Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
<http://dx.doi.org/doi:10.1161/STR.0000000000000069>
15. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Praxbind prescribing information. Food and Drug Administration. URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/7610251bl.pdf. Utolsó hozzáférés: 2017. április 2.
16. Boehringer Ingelheim International GmbH. Praxbind summary of product characteristics. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf. Utolsó hozzáférés: 2017. április 2.
17. *Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20.
<http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1502000>
18. *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;121:3554-62.
<http://dx.doi.org/doi:10.1182/blood-2012-11-468207>
19. *King AE, Szarlej DK, Rincon F.* Dabigatran-associated intracranial hemorrhage: literature review and institutional experience. *Neurohospitalist* 2015;5:234-44.
<http://dx.doi.org/doi:10.1177/1941874415569069>

20. Vosko MR, Bocksrucker C, Drwila R, Dulí ek P, Hauer T, Mutzenbach J, et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:306-17. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s11239-017-1476-2>
21. Held V, Eisele P, Eschenfelder CC, Szabo K. Idarucizumab as antidote to intracerebral hemorrhage under treatment with dabigatran. *Case Rep Neurol* 2016;8:224-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1159/000452096>
22. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – a national case collection. *Int J Stroke (Közlés alatt)* URL: <http://dx.doi.org/doi:10.1177/1747493017701944>. Utolsó hozzáférés: 2017. április 2.
23. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, García RC, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82:82-92. <http://dx.doi.org/doi:10.4065/82.1.82>
24. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1161/STROKEAHA.110.593087>
25. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, Chang Y, Rost NS, Snider R, et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009;10:28-34. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s12028-008-9134-3>
26. Christensen MC, Dawson J, Vincent C. Risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage according to ethnicity. *Adv Ther* 2008;25:831-41. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s12325-008-0092-0>
27. Kiphuth IC, Staykov D, Köhrmann M, Struffert T, Richter G, Bardutzky J, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:146-50. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s12325-008-0092-0>
28. Wu TC, Kasam M, Harun N, Hallevi H, Bektas H, Acosta I, et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke* 2011;42:705-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1161/STROKEAHA.110.600593>
29. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/europace/euv309>
30. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016;24:6-46. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s12028-015-0222-x>

A CASE OF SECONDARY SUNCT SYNDROME

Gunay GUL¹, Melek KANDEMİR², Batuhan KARA³, Nazan Karagoz SAKALLI¹, Fulya Sengul EREN¹

¹Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental and Neurological Diseases Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Bayindir Icerenkoy Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

³Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, Department of Radiology, Istanbul, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0355> www.elitmed.hu

ESETBEMUTATÁS: MÁSODLAGOS SUNCT SZINDRÓMA

Gul G, MD; Kandemir M, MD, MSc; Kara B, MD; Sakalli NK, MD; Eren S, MD

Ideggyogy Sz 2017;70(9–10):355–357.

SUNCT syndrome, a rare form of primary headaches, may be secondary to pituitary tumours. The secondary forms usually related with prolactinomas. The response of dopamin agonists could be variable. In this study, we reported a case of SUNCT syndrome secondary to prolactinoma. Cranial magnetic resonance imaging was performed for this patient because of the increase in pain severity and frequency. A hemorrhage was detected into the prolactinoma ipsilateral to the pain. The headache attacks were taken undercontrol and remission was ensured with cabergoline in a short time.

Keywords: SUNCT syndrome, pituitary adenoma, prolactinoma, hemorrhage, cabergoline

A SUNCT szindróma, a primer fejfájások egy ritka formája, hypophysistumor következtében másodlagosan is kialakulhat. A másodlagos forma általában prolactinoma következménye. A dopaminagonista válasz különböző lehet. Az eset-tanulmány prolactinoma következtében másodlagosan kialakuló SUNCT szindrómát ismertet. A fájdalom súlyossága és gyakorisága miatt a betegnél cranialis mágneses-rezonancia-vizsgálatot végeztünk, ami a prolactinoma bevézését mutatta ki a fájdalommal azonos oldalon. Cabergolin alkalmazásával rövid időn belül kontrolláltuk a fájdalmat, és remissziót értünk el.

Kulcsszavak: SUNCT szindróma, hypophysisadenoma, prolactinoma, haemorrhagia, cabergolin

Correspondent: Melek KANDEMİR, MD, MSc, Bayindir Hospital Icerenoy Ali Nihat Tarlan Cad. Ertac. Sok. No: 17 34752 Atasehir/Istanbul. E-mail: melekkandemir@gmail.com

Érkezett: 2017. január 21. Elfogadva: 2017. február 23.

SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) syndrome, described as a rare form of primary headaches, is classified under the trigeminal autonomic cephalalgias. This syndrome is characterized by unilateral, severe, frequent and short-term pains with conjunctival flushing and irrigation in the first distribution area of the trigeminal nerve. Most cases in the literature were about primary SUNCT syndrome but there were several secondary case reports due to posterior fossa lesions and pituitary

tumours^{1, 2}. In a series of 84 pituitary tumours, SUNCT syndrome was found in 5% and growth hormone-secreting tumour and prolactinoma were only reported in these cases².

It has been suggested that the phenotype of the pain is related to the factors such as tumour activity, association with cavernous sinus, and headache susceptibility of the patient.² Both medical and surgical options could be applied in the treatment of symptomatic SUNCT cases^{2–6}.

In this paper, we reported a case with SUNCT

syndrome secondary to pituitary microadenoma whose attacks were getting worse and refractory to medical treatment due to hemorrhage into the prolactinoma.

Case presentation

A 25-year-old female patient with headaches like stabbing in the left periorbital and frontal region lasting seconds and repeated many times in a day, accompanied by redness, tearing, conjunctival injection and ptosis was admitted to our headache center. She had been followed for 3 years in another hospital. She was treated with indomethacin (25–50 mg bid) with success for 3 months. Then it was stopped because of the loss of effectiveness. Flunarizine (5 mg bid), amitriptyline (50 mg/d) and valproate (500 mg bid) were used but no clinical response was observed. She was prescribed lamotrigine (25 mg bid) and the dose was increased to 100 mg bid. Her attacks were suppressed but not completely resolved. She was pain free for a while with these medical treatments but later her pain started again and the treatment was changed. In the last 7 months, when the frequency and severity of the pain and autonomic findings were increased, she was directed to our center and SUNCT syndrome was diagnosed. Neurological examination was normal. The patient did not have any symptoms or signs of another hormonal disorders including menstrual cycle irregularities but hirsutism. There was no history of migraine or family history of headache. Lamotrigine 50 mg/d was started and the dose was gradually increased to 200 mg/d. She had taken lamotrigine for 4.5 months. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed a pituitary adenoma with hemorrhage, without suprasellar extension or compression of surrounding structures (**Figure 1A, B**). Formal visual field test

was normal. Her serum prolactin level was elevated at 50.02 ng/ml (normal value for women 4.79–23.3 ng/ml), meanwhile her pituitary hormone levels were normal. She was diagnosed as prolactinoma with hemorrhage. She was started on cabergoline 0.5 mg treatment once a week. Her headaches improved even in the first days of the treatment. She had taken cabergoline and lamotrigine about 2 months. She stopped taking lamotrigine because of the failure of controlling her attacks. She has been attack free with cabergoline treatment.

Discussion

The pathophysiology of pituitary associated headaches is not completely understood. Stimulation of pain sensitive structures such as the cavernous sinuses, dura, internal carotid arteries, and the first branch of the trigeminal nerve thought to be the cause of headache^{7,8}. It has been suggested that the onset of headache was related to the increase in size of the prolactinoma³. But, there isn't always a correlation between invasion or size of the tumour and headache. Endocrinologic abnormalities should also be considered^{8–10}. Small, non-invasive functional tumors, especially prolactinomas, may cause ipsilateral headaches regardless of tumor size^{2, 3, 5, 9–11}. Endocrine activities of pituitary tumors may be variable. Dopamine, which regulates prolactin secretion from the pituitary gland, is thought to play an important role in the pathophysiology of primary headache syndromes. In recent years, the mechanism of pain has been tried to explain by some influenced specific neuroendocrine pathways such as dopamine-prolactin and growth hormone axis, which are thought to have an important role in the pathophysiology of SUNCT syndrome^{2, 3, 11}. The role of hypothalamus in SUNCT syndrome has been demonstrated by functional MRI studies which have shown unilateral or bilateral activation of the posterior hypothalamus during attacks and it has been suggested that this may be more important^{12, 13}. In our patient, the development of hemorrhage into the adenomatous cavity and refractory pains leads to the theory of mass effect and the use of dopamine agonists suggests functional theory. Thus, we can say that the cause of pain in pituitary adenomas is based on complex mechanisms.

SUNCT syndrome is highly refractory to the medical treatment¹. In one study, patients with cavernous sinus invasion were found to be more resistant to medical treatment². It was also stated that high prolactin levels may trigger pain attacks⁴.

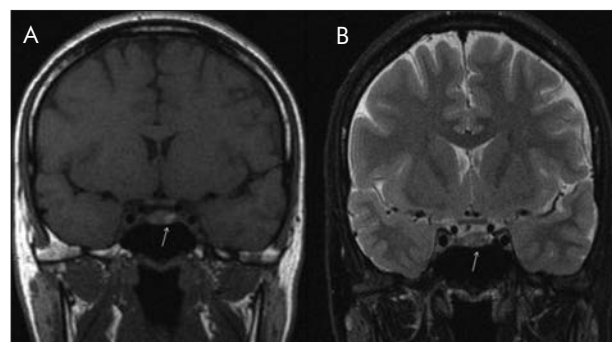


Figure 1. Microadenoma with hemorrhage on the left side of the pituitary gland on T1 coronal (A) and T2 coronal (B) images

Dopamine agonists are used in the treatment of pain however both bromocriptine and cabergoline can cause an increase in pain^{2,3,5,11}. Cabergoline can be effective in patients who can not use bromocriptine due to side effects¹¹. It has also been reported that a patient with secondary headache associated with prolactinoma responded well to cabergoline⁴. Positive treatment response in a short time was attributed to high prolactin levels⁴. Since prolactinoma was detected in our case, pain could be increased with bromocriptine, so the treatment was changed to cabergoline and remission was achieved in a short time. The effect in dopamine-prolactin axis may be a reason of unpredictable response to dopamine agonists². *Levy et al.* (2005) suggested that tumor activity may play an important role in pituitary-related SUNCT². In recent years, deep brain stimulation has been applied as an alternative method for the treatment of refractory cases¹⁴.

Headaches can sometimes be the only symptom and, frequently seen a few years (3–10 years) before symptoms associated with endocrine abnormalities^{4-6,9,11}. In our case, any endocrine abnormality symptoms were reported except history of hirsutism during adolescence was noted after the patient questioned. The pituitary microadenoma was detected

by the exacerbation of pain and becoming refractory to the treatment after 3 years. *Leroux et al.* (2006) reported a patient who had pain for 10 years, which was refractory to the treatment and first MRI was normal. A microadenoma was detected on second MRI, when the patient was resistant to decompression therapy⁵. In another case, a recurrent tumour was detected on MRI after recurrence of pain after a period of remission with surgical treatment³. In this case, it has been thought that headaches were exacerbated due to bleeding into the pituitary microadenoma resulting in enlargement of the tumour size.

SUNCT syndrome is more common in men. Brain MRI, particularly to the pituitary gland, and checking the hormone levels have been recommended in cases when SUNCT syndrome is suspected¹¹. As in our case, we think a structural lesion should be considered in patients, especially in women, who have increased pain frequency and become resistant to medical treatment.

Bleeding into the tumour should be suspected when the patient become refractory to the treatment and/or an increase in pain frequency in patients who are followed up with trigeminal autonomic cephalgia such as secondary SUNCT syndrome.

REFERENCES

1. *Goadsby PJ, Lipton RB.* A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997;120:193-209. <https://doi.org/10.1093/brain/120.1.193>
2. *Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ.* The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005;128:1921-30. <https://doi.org/10.1093/brain/awh525>
3. *Levy MJ, Matharu MS, Goadsby PJ.* Prolactinomas, dopamine agonist and headache: two case reports. *Eur J Neurol* 2003;10:169-73. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00549.x>
4. *Negoro K, Kawai M, Tada Y, Ogasawara JI, Misumi S, Morimatsu M.* A case of postprandial cluster-like headache with prolactinoma: dramatic response to cabergoline. *Headache* 2005;45:604-14. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05117_1.x
5. *Leroux E, Schwedt TJ, Black DF, Dodick DW.* Intractable SUNCT cured after resection of a pituitary microadenoma. *Can J Neurol Sci* 2006;33:411-3. <https://doi.org/10.1017/S0317167100005382>
6. *Rocha Filho PA, Galvão AC, Teixeira MJ, Rabello GD, Fortini I, Calderaro M, Carrocini D.* SUNCT syndrome associated with pituitary tumor: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:507-10. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000300029>
7. *Forsyth PA, Posner JB.* Headaches in patients with brain tumors – a study of 111 patients. *Neurology* 1993;43:1678-83. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.9.1678>
8. *Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K.* Headache associated with pituitary adenomas. *Headache* 1998;38:782-6. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3810782.x>
9. *Milos P, Havelius U, Hindfelt B.* Clusterlike headache in a patient with a pituitary adenoma. With a review of the literature. *Headache* 1996;36:184-8. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1996.3603184.x>
10. *Levy MJ, Jäger HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ.* Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol* 2004;61:721-5. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.721>
11. *Matharu MS, Levy MJ, Merry RT, Goadsby PJ.* SUNCT syndrome secondary to prolactinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1590-2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1590>
12. *May A, Bahra A, Büchel C, Turner R, Goadsby PJ.* Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999;46:791-4. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199911\)46:5<791::AID-ANA18>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199911)46:5<791::AID-ANA18>3.0.CO;2-8)
13. *Sprenger T, Valet M, Platzer S, Pfaffenrath V, Steude U, Tolle TR.* SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. *Pain* 2005;113:422-6. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.021>
14. *Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G.* Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol* 2005;57:924-7. <https://doi.org/10.1002/ana.20507>

BILATERAL ACUTE ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA INDUCED BY DULOXETINE

Atum MAHMUT¹, Vildan TUNC¹, Enes DEMIRYUREK², Alagoz GURSOY¹

¹Sakarya Education and Research Hospital, Eye Illness Department, Sakarya, Turkey

²Sakarya Education and Research Hospital. Neurology Department, Sakarya, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0358> www.elitmed.hu

Introduction – To present a rare case of bilateral acute angle-closure glaucoma secondary to duloxetine administered for the treatment of depression.

Case presentation – A 46 year old woman developed bilateral closed angle glaucoma after 15 days of duloxetine usage. Intraocular pressures (IOP) were 52 and 55 mm Hg in right and left eyes respectively, with shallow anterior chamber and angle closure on gonioscopy. Discontinuing duloxetine treatment, initiation of antiglaucomatous treatment and bilateral Nd:YAG Laser iridotomy obtained normalized IOP and anterior chamber depth.

Conclusion – Duloxetine, used in the treatment of depression can be responsible for acute angle-closure glaucoma by leading to mydriasis and ciliary effusion.

Keywords: *angle closure glaucoma; duloxetine; intraocular pressure*

DULOXETIN ÁLTAL KIVÁLTOTT, KÉTOLDALI, AKUT ZÁRT ZUGÚ GLAUCOMA

Mahmut A, MD; Tunc V, MD; Demiryurek E, MD; Gursoy A, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2017;70(9-10):358-360.

Bevezetés – A tanulmány bemutat egy ritka esetet, amikor a depresszió terápiájaként alkalmazott duloxetin kétoldali, akut zárt zugú glaucoma kialakulását eredményezte.

Esetbemutató – Egy 46 éves nőbetegnél 15 napos duloxetinhasználatot követően kétoldali, zárt zugú glaucoma alakult ki. Az intraocularis nyomás (IOP) a jobb, illetve a bal szemben 52, illetve 55 Hgmm volt, a gonioszkópia sekély elülső csarnokot és zárt csarnokzugot igazolt. A duloxetinkezelés felfüggesztése, glucomaellenes kezelés bevezetése és kétoldali Nd:YAG Laser iridotomia hatására az IOP és az elülső csarnok mélysége rendeződött.

Következtetés – Az antidepresszívum duloxetin mydriasis kiváltása és a ciliaris elfolyás fokozása révén akut zárt zugú glaucoma kialakulását eredményezheti.

Kulcsszavak: *zárt zugú glaucoma, duloxetin, intraocularis nyomás*

Correspondent: Dr. Bekir Enes DEMIRYUREK, Sakarya Education and Research Hospital, Neurology Clinic, Sakarya, Turkey. Phone: +905558096275, e-mail: bekirenes@myynet.com

Érkezett: 2016. szeptember 17. Elfogadva: 2017. január 30.

Duloxetine (Dyloxia, Abdi Ibrahim, Inc. Istanbul, Turkey) is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor used in the treatment of depression. The use of antidepressant medication can lead to acute angle-closure glaucoma (AACG) in patients with latent angle-closure by causing an increase in the IOP by dilating the pupil through anticholinergic effect and leading to mydriasis and ciliary effusion through serotonin stimulation¹⁻⁴.

In this study, we present a rare case of bilateral AACG developed after duloxetine administration.

Case presentation

A 46-year-old female patient was admitted to the Neurology clinic with complaints of severe headache, sudden blurred vision in both eyes with eye



Figure 1. Slit-lamp photograph of the right eye at presentation revealing shallowing of the anterior chamber

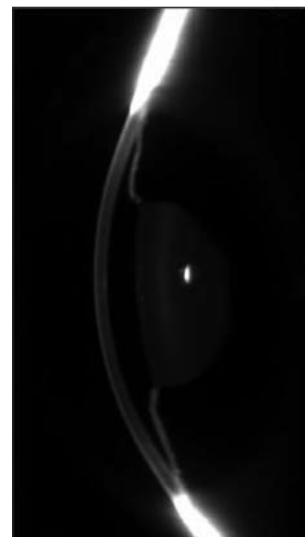


Figure 2. Galilei Scheimpflug images of the right eye at presentation

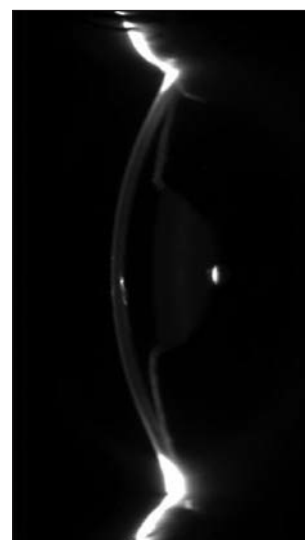


Figure 3. Galilei Scheimpflug images of the left eye at presentation

pain since three days. The neurological examination of the patient yielded no features and the patient was consulted to ophthalmology clinic. In the medical history, it was learned that the patient had depression and 50 mg oral duloxetine was administered 15 days ago. On examination, best corrected visual acuity was 10/200 in both eyes. Anterior segment examination revealed conjunctival injection, corneal epithelial edema and markedly shallow anterior chamber bilaterally (**Figure 1**). Pupillary light reflex was absent in both eyes. IOP was 52 mmHg and 55 mmHg respectively measured by Goldmann applanation tonometry. Bilateral 360-degree angle-closure was seen in the gonioscopic examination performed with Goldmann 3 mirror. Closed-angles also observed in corneal topography performed with Galilei Scheimpflug Imaging System (**Figures 2, 3**). Fundus could not be assessed due to corneal edema. The patient was diagnosed with duloxetine-induced bilateral AACG, and firstly treated with 300 cc of intravenous 20% mannitol infusion. In addition, topical Dorzolamide HCl 2% + Timolol Maleate 0.5% combination 2x1, Brimonidine Tartrate 0.2% 2x1, Pilocarpine 2% 4x1 and 500 mg of oral Acetazolamide treatment was started in both eyes. Duloxetine treatment was discontinued after psychiatric consultation.

On follow up, the next day IOP was decreased to 10 mmHg in the right eye and 11 mmHg in the left eye. Her best corrected visual acuity was improved to 0.3 and anterior segment examination revealed clear corneas in both eyes. After the remission of the patient's corneal edema, bilateral Nd:YAG Laser peripheral iridotomy was performed due to suspected pupillary block. Antiglaucomatous treat-

ment was discontinued one week later, after normal IOP was achieved. At her last follow up visit 1 months after initial presentation, corrected visual acuity was 200/200 in both eyes and IOP was normal without any medication. She had patent iridotomies with open drainage angles. The patient was advised to have periodic examinations to exclude any residual glaucoma.

Discussion

Antidepressant medicines began to be used more frequently with the increase in depression frequency. One of the main classes of antidepressants in clinical use are the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) (e.g., duloxetine, ven-

lafaxine, and milnacipran) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) which have recently been used more as a first choice instead of tricyclic antidepressants in the treatment of depression⁴. SSRIs have lower cholinergic and higher noradrenergic effects compared to tricyclic antidepressants, and have lower adverse effect profile. However SSRI/SNRI may cause some systemic and ocular adverse effects. AACG is the most severe SSRI-related ocular complication. The main mechanisms of AACG proposed are through the serotonergic and the antimuscarinic effect of antidepressants or through the development of ciliochoroidal effusions. It has been shown that there are serotonin receptors in the human iris, cornea and ciliary body⁵. Pupil dilatation mediated by an antimuscarinic effect with 5-hydroxytryptamine (5HT), serotonin and noradrenaline receptors has been proposed as the mechanism underlying SSRI induced AACG. Stimulation of 5-HT₇ serotonin receptors in the iris leads to pupil sphincter relaxations and passive mydriasis⁴. Venlafaxine and SSRI drugs have been shown in various animal experiments to cause mydriasis and increase in IOP through serotonin stimulation, as well as lower anticholinergic and adrenergic effects²⁻⁵. Also supraciliary effusion caused by serotonin stimulation is thought to be one of the main mechanism that lead to AACG induced by SSRI derivative drugs².

AACG cases induced by SSRI/SNRI group of drugs, such as escitalopram¹, fluoxetine⁶, paroxetine⁷, venlafaxine⁸, fluvoxamine⁹, and citalopram¹⁰ have been reported previously. Eke et al reported paroxetine induced AACG case probably occurred direct effect on the iris or ciliary body muscle through serotonergic or anticholinergic mecha-

nisms, or both. They also reported that the manufacturers of paroxetine are aware of AACG cases⁷.

Zelevsky JR et al. has published a case of bilateral AACG due to ciliochoroidal effusion induced after the use of escitalopram¹. Reduction in IOP could not be achieved with YAG Laser iridotomy and topical antiglaucomatous agents. Controlled IOP was achieved after topical cycloplegic treatment, corticosteroids and discontinuing escitalopram.

Duloxetine is a mixed serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor used for the treatment of depressive disorder. There are a few previous reports of AACG associated with venlafaxine and duloxetine^{2,3,11}. *Bradley* et al. reported a case of bilateral AACG associated with venlafaxine and they stated that patients with AACG usually have a structural defect which produces a narrow drainage angle, and thus moderate dilation of the pupil may precipitate an attack³. In literature, we found one published report of duloxetine associated AACG¹¹. *Shifera* et al. reported a case of 81 year old woman who developed bilateral AACG 2 days after starting duloxetine. They achieved lowered IOP after topical antiglaucomatous agents, laser iridotomy and discontinuing of duloxetine¹¹.

In our case, AACG was seen after the use of a SNRI class antidepressant duloxetine, and IOP was reduced to normal levels with YAG Laser iridotomy treatment following the medical treatment. In conclusion, antidepressant drugs should be used carefully in patients with glaucoma anamnesis and prone to acute angle-closure glaucoma. Ophthalmic examination should be recommended in high risk individuals before starting antidepressants and all patients should be aware of the symptoms of angle closure.

REFERENCES

1. *Zelevsky JR, Fine HF, Rubinstein VJ, Hsu IS, Finger PT*. Escitalopram-induced uveal effusions and bilateral angle closure glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2006;141:1144-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.01.033>
2. *De Guzman MH, Thiagalingam S, Ong PY, Goldberg I*. Bilateral acute angle closure caused by supraciliary effusions associated with venlafaxine intake. *The Medical Journal of Australia* 2005;182:121.
3. *Ng B, Sanbrook GMC, Malouf AJ, Agarwal SA*. Venlafaxine and bilateral acute angle closure glaucoma. *Medical Journal of Australia* 2002;176:241.
4. *Costagliola C, Parmegiani F, Sebastrani A*. SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. *Cns Drugs* 2004;18:475-84.
<https://doi.org/10.2165/00023210-200418080-00001>
5. *Osborne NN, Tobin AB*. Serotonin accumulating cells in the iris-ciliary body and cornea of various species. *Exp Eye Res* 1987;44:731-45.
[https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(87\)80037-4](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(87)80037-4)
6. *Ahmad S*. Fluoxetine and glaucoma. *DICP* 1991;25:436.
7. *Eke T, Bates AK*. Acute angle closure glaucoma associated with paroxetine. *BMJ* 1997;314:1387.
<https://doi.org/10.1136/bmj.314.7091.1387>
8. *Ezra DG, Storoni M, Whitefield LA*. Simultaneous bilateral acute angle closure glaucoma following venlafaxine treatment. *Eye* 2006;20:128-9.
<https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701815>
9. *Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Zurdo JM*. Aggravation of glaucoma with fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2001;35:1565-6.
<https://doi.org/10.1345/aph.1Z440>
10. *Croos R, Thirumalai S, Hassan S, Davis Jda R*. Citalopram associated with acute angle-closure glaucoma: case report. *BMC Ophthalmol* 2005;5:23.
<https://doi.org/10.1186/1471-2415-5-23>
11. *Shifera AS, Leoncavallo A, Sherwood M*. Probable association of an attack of bilateral acute angle-closure glaucoma with duloxetine. *Annals of Pharmacotherapy* 2014;48:936-9.
<https://doi.org/10.1177/1060028014529645>