

CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2023. szeptember 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Szumatriptán–naproxén-nátrium fix dózisú kombinációja a migrén akut kezelésében – irodalmi áttekintés (Hungarian)

Tajti János, Csáti Anett, Szok Délia

A személyiségzavarok jelentősége epilepsziában (Hungarian)

Kiss Rita-Judit, Orbán-Kis Károly, Szilágyi Tibor

Compliance- és betegútvizsgálat betegségmódosító kezelés alatt álló sclerosis multiplex betegeknel (Hungarian)

Mátyás Klotild, Bobál Tamás, Abonyi Zsolt

A European Academy of Neurology konferenciája Budapesten (Hungarian)

Csiba László

Az intravénás α -líponsav hatékonysága a carpalis alagút szindróma okozta neuropathiás fájdalom kezelésében (English)

Gülsah Öztürk, Bekir Enes Demiryurek

Viselkedészavarok ciprofloxacinnal kezelt felnőtt osteoarthritiszes patkányokban (English)

Kékesi Gabriella, Ducza Eszter, Gálity Hristifor, Büki Alexandra, Tóth Kálmán, Tuboly Gábor, Horváth Gyöngyi

Az indolamin 2, 3-dioxigenáz-1 expressziójának prognosztikai értéke gliadaganatokban (English)

Munir Kaya, Asude Aksoy, Gokhan Artas, Metin Kaplan

A Parkinson-kóros betegekkel kapcsolatos stigma szintjét befolyásoló tényezők Nyugat-Törökországban (English)

Esra Demiryurek, Bekir Enes Demiryurek

Neurosyphilis vagy nem – egy differenciáldiagnosztikai kihívás esete (Hungarian)

Csáti Anett, Szok Délia, Végh Rita, Jakab Katalin, Sárvári Károly Péter, Terhes Gabriella, Pásztor Gyula, Gaál Magdolna, Klivényi Péter, Tajti János

Sumatriptan-naproxen sodium fix-dose combination for acute migraine treatment, a review (Hungarian)

János Tajti, Anett Csáti, Délia Szok

Importance of personality disorders in epilepsy (Hungarian)

Rita-Judit Kiss, Károly Orbán-Kis, Tibor Szilágyi

Assessment of compliance and patient pathway among multiple sclerosis patients on disease modifying treatment (Hungarian)

Klotild Mátyás, Tamás Bobál, Zsolt Abonyi

Conference of the European Academy of Neurology in Budapest (Hungarian)

László Csiba

Efficacy of intravenous alpha lipoic acid in the treatment of neuropathic pain due to carpal tunnel syndrome (English)

Gülsah Öztürk, Bekir Enes Demiryurek

Neurobehavioral impairments in ciprofloxacin-treated osteoarthritic adult rats (English)

Gabriella Kékesi, Eszter Ducza, Hristifor Gálity, Alexandra Büki, Kálmán Tóth, Gábor Tuboly, Gyöngyi Horváth

Prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 expression in glial tumors (English)

Munir Kaya, Asude Aksoy, Gokhan Artas, Metin Kaplan

Factors influencing the level of stigma in Parkinson's disease in western Turkey (English)

Esra Demiryurek, Bekir Enes Demiryurek

Neurosyphilis or not – a case of a differential diagnostic challenge (Hungarian)

Anett Csáti, Délia Szok, Rita Végh, Katalin Jakab, Károly Péter Sárvári, Gabriella Terhes, Gyula Pásztor, Magdolna Gaál, Péter Klivényi, János Tajti

CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2023. 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 Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society
and Hungarian Neuroscience Society

•
A 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



L

M

Chief Editor • Főszerkesztő: **Tajti János** Szeged
Managing Editor • Felelős szerkesztő: **Kovács Tibor** Budapest
Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár: **Hornya Csilla** Budapest

TULAJDONOSI SZERKESZTŐSÉG

Csiba László (Magyar Neurológiai Társaság)
Csépány Tünde (Magyar Neurológiai Társaság)
Banczerowski Péter (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Szabó Sándor (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Fekete István (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Kamondi Anita (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Hollódy Katalin (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Siegler Zsuzsa (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Barsi Péter (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Kozák Lajos Rudolf (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Eröss Loránd (Magyar Epilepszia Liga)
Szok Délia (Magyar Epilepszia Liga)
Béres-Molnár Katalin Anna (Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság)
Folyovich András (Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság)
Sas Katalin (Magyar Stroke Társaság)
Szapáry László (Magyar Stroke Társaság)
Réthelyi János (Magyar Idegtudományi Társaság)

TANÁCSADÓI SZERKESZTŐSÉG

Bereczki Dániel (Budapest)
Bodosi Mihály (Szeged)
Dóczi Tamás (Pécs)
Freund Tamás (Budapest)
Janka Zoltán (Szeged)
Janszky József (Pécs)
Kenéz József (Budapest)

Klauber András (Budapest)
Klivényi Péter (Szeged)
Komoly Sámuel (Pécs)
Kovács Norbert (Pécs)
Nagy Zoltán (Budapest)
Nyáry István (Budapest)
Oláh László (Debrecen)
Palkovits Miklós (Budapest)
Takáts Annamária (Budapest)
Vécei László (Szeged)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET

Árgyelán Miklós (Hempstead)
Beniczky Sándor (Aarhus)
Böhm József (Berlin)
Buzsáki György (New York)
Fekete Tamás (Zürich)
Forgács Péter Bertalan (New York)
Illés Zsolt László (Odense)
Jeszenszky J. Dezső (Zürich)
Kulcsár Zsolt (Genf)
Mirnic Károly (Omaha)
Patay Zoltán (Memphis)
Pelok Benedek György (Székelyudvarhely)
Reisch Róbert (Zürich)
Révész Tamás (London)
Solymosi László (Würzburg)
Szatmári Szabolcs (Marosvásárhely)
Záborszky László (Newark)



Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,8 (2022)
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD
Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika/Department of
Neurology, Semmelweis University
Telefon: (36-1) 210-0337; fax: (36-1) 210-1368;
e-mail: kovacs.tibor@semmelweis.hu
A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati Szemlében közölt
hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.
Előfizetési díj egyéni előfizetők részére: 10 000 Ft/év
Intézmények részére: 15 000 Ft + áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 16 500 Ft + áfa/év
Csak online előfizetés:
Intézményi 10 000 Ft + áfa/év
Egyéni bruttó 6600 Ft/év
A lap egy példánya bruttó 2200 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú bankszám-
lára utalja át az előfizetési díjat.
© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



a LifeTime Media egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacíme: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556
E-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató

A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán

Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt.
(1900 Budapest).
Kézbesítéssel kapcsolatos információk:
(36-1) 767-8262.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Szumatriptán–naproxén–nátrium fix dózisú kombinációja a migrén akut kezelésében – irodalmi áttekintés (Hungarian) 293
Tajti János, Csáti Anett, Szok Délia

A személyiségzavarok jelentősége epilepsziában (Hungarian) 297
Kiss Rita-Judit, Orbán-Kis Károly, Szilágyi Tibor

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Compliance- és betegítvizsgálat betegségmódosító kezelés alatt álló sclerosis multiplexes betegeknél (Hungarian) 309
Mátyás Klotild, Bobál Tamás, Abonyi Zsolt

A European Academy of Neurology konferenciája Budapesten (HÍR) (Hungarian) 318
Csiba László

Az intravénás α -liponsav hatékonysága a carpalis alagút szindróma okozta neuropathiás fájdalom kezelésében (English) 319
Gülsah Öztürk, Bekir Enes Demiryurek

Viselkedésvizsgálat ciprofloxacinnal kezelt felnőtt osteoarthritis patkányokban (English) 327
Kékesi Gabriella, Ducza Eszter, Gálity Hristifor, Büki Alexandra, Tóth Kálmán, Tuboly Gábor, Horváth Gyöngyi

Az indolamin 2, 3-dioxigenáz-1 expressziójának prognosztikai értéke gliadaganatokban (English) 339
Munir Kaya, Asude Aksoy, Gokhan Artas, Metin Kaplan

A Parkinson-kóros betegekkel kapcsolatos stigma szintjét befolyásoló tényezők Nyugat-Törökországban (English) 349
Esra Demiryurek, Bekir Enes Demiryurek

ESETISMERTETÉS

Neurosiphilis vagy nem – egy differenciáldiagnosztikai kihívás esete (Hungarian) 356
Csáti Anett, Szok Délia, Végh Rita, Jakab Katalin, Sárvári Károly Péter, Terhes Gabriella, Pásztor Gyula, Gaál Magdolna, Klivényi Péter, Tajti János

REVIEW ARTICLES

Sumatriptan-naproxen sodium fix-dose combination for acute migraine treatment, a review (Hungarian) 293
János Tajti, Anett Csáti, Délia Szok

Importance of personality disorders in epilepsy (Hungarian) 297
Rita-Judit Kiss, Károly Orbán-Kis, Tibor Szilágyi

ORIGINAL ARTICLES

Assessment of compliance and patient pathway among multiple sclerosis patients on disease modifying treatment (Hungarian) 309
Klotild Mátyás, Tamás Bobál, Zsolt Abonyi

Conference of the European Academy of Neurology in Budapest (NEWS) (Hungarian) 318
László Csiba

Efficacy of intravenous alpha lipoic acid in the treatment of neuropathic pain due to carpal tunnel syndrome (English) 319
Gülsah Öztürk, Bekir Enes Demiryurek

Neurobehavioral impairments in ciprofloxacin-treated osteoarthritic adult rats (English) 327
Gabriella Kékesi, Eszter Ducza, Hristifor Gálity, Alexandra Büki, Kálmán Tóth, Gábor Tuboly, Gyöngyi Horváth

Prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 expression in glial tumors (English) 339
Munir Kaya, Asude Aksoy, Gokhan Artas, Metin Kaplan

Factors influencing the level of stigma in Parkinson's disease in western Turkey (English) 349
Esra Demiryurek, Bekir Enes Demiryurek

CASE REPORT

Neurosiphilis or not – a case of a differential diagnostic challenge (Hungarian) 356
Anett Csáti, Délia Szok, Rita Végh, Katalin Jakab, Károly Péter Sárvári, Gabriella Terhes, Gyula Pásztor, Magdolna Gaál, Péter Klivényi, János Tajti



A folyóirat tartalma a
www.eLitMed.hu portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Richter Gedeon Nyrt. (2. borítóoldal), Orion Pharma Kft. (292. oldal), Biogen Hungary Kft. (308. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (338. oldal), Roche Magyarország Kft. (348. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archíválja.

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



ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY

REVIEW ARTICLE

Szumatriptán–naproxén–nátrium fix dózisú kombinációja a migrén akut kezelésében – irodalmi áttekintés

TAJTI János , CSÁTI Anett , SZOK Délia 

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0293> | www.elitmed.hu

Sumatriptan-naproxen sodium fix-dose combination for acute migraine treatment, a review

Tajti J, MD, PhD, DSc; Csáti A, MD, PhD; Szok D, MD, PhD

Migraine as a common primary headache disorder has a significant negative effect on quality of life of the patients. Its pharmacotreatment includes acute and preventative therapies. Based on the shared therapeutic guideline of the European Headache Federation and the European Academy of Neurology for acute migraine treatment a combination of triptans and non-steroidal anti-inflammatory drugs is recommended for acute migraine treatment in triptan-nonresponders. In this short review we summarized the results of the randomized controlled clinical trials evaluating the effectiveness and safety of sumatriptan (85 mg)/naproxen sodium (500 mg) fix-dose combination. It was revealed that the fix-dose combination was better than placebo for the primary outcomes of exemption of pain and headache relief at 2 hours. Furthermore the combination showed beneficial effect on accompanying symptoms of migraine attack (i.e. nausea, photo- and phonophobia). Adverse events were mild or moderate in severity and rarely led to withdrawal of the drug.

It can be concluded that sumatriptan (85 mg)/naproxen sodium (500 mg) fix-dose combination is effective, safe and well-tolerated in the acute treatment of migraine.

Levelező szerző

(correspondent):

Dr. TAJTI János,
Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai
Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

Telefon: 0662/545-351,

e-mail:

tajti.janos@med.u-szeged.hu

<https://orcid.org/0000-0003-0857-5266>

Érkezett:

2023. május 23.

Elfogadva:

2023. augusztus 8.

A migrén az elsődleges fejfájásbetegségek közé tartozó gyakori megbetegedés, ami nagymértékben károsítja az egyén életminőségét. Gyógyszeres kezelésében akut és megelőző terápiákat különítünk el. Az Európai Fejfájás Társaság és az Európai Neurológiai Akadémia közös terápiás ajánlása alapján rohamterápiában nem kielégítő triptánválasz esetén javasolt triptán és nem szteroid gyulladásgátlók együttes adása.

Munkánkban a fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium (85 mg/500 mg) kombinációjú tableta használatával kapcsolatos eredményeket (hatásosság, biztonságosság) tekintjük át randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján. A fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium kombinált farmakon a placebohoz és az egyes összetevőkhöz viszonyítva statisztikailag szignifikánsan több migrénes páciensben eredményezett a gyógyszerbevitelt követően 2 órával teljes fejfájásmentességet. Eredményesen csökkentette a migrén kísérőtüneteit, úgymint a hányingert, valamint a fény- és hangérzékenységet. A készítménnyel kapcsolatosan észlelt leggyakoribb mellékhatás a hányinger és a szédülésérzés volt, ami arányaiban megegyezett a placeboval.

A fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium kombinált tableta a migrén akut kezelésében hatékony, jól tolerálható és biztonságosan használható farmakon.

Kulcsszavak: migrén, akut terápia, fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium

Keywords: migraine, acute therapy, sumatriptan-naproxen sodium fix-dose combination

A primer fejfájásbetegségek közé tartozó migrén a neurovascularis megbetegedés, aminek átlagos prevalenciája megközelítően 15% (nőkben 25%, férfiakban 10%). Az intenzív kutatások ellenére a pontos patomechanizmusa nem ismert. A legelfogadottabb elméletek szerint a trigeminovascularis rendszer perifériás és centrális szenzitizációja, hiperexcitabilitása képezi a kórkép lényegét¹. Gyógyszeres kezelésekként a fejfájásrohamok oldására vagy megelőzésére törekedhetünk. Az Európai Fejfájás Társaság (European Headache Federation, EHF) meghatározása szerint a hatékony akut terápia ismérvei a következők: a migrénes páciens a gyógyszer bevitelét követően 2 órán belül kedvező állapotba kerül, és ez legalább 24 órán át fennmarad: az erős vagy közepes fejfájás enyhévé válik vagy megszűnik; újabb gyógyszer bevitelére 24 órán belül nincs szükség; a migrénnel kapcsolatos nem fájdalmas kísérőtünetek megszűnnek vagy csak minimálisan zavaróak, és a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások elenyészőek. Az EHF és az Európai Neurológiai Akadémia (European Academy of Neurology, EAN) közös állásfoglalása szerint a migrénes roham terápiajaként ajánlott első vonalbeli gyógyszerek a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) (acetilszalicilsav, ibuprofen, diklofenak-nátrium), amik szükség szerint kiegészíthetők hányáscsillapítókkal (domperidon, metoklopramid). NSAID-kontraindikáció esetén paracetamol adható. NSAID-hatástalanság esetén másodvonalbeli farmakonok a triptánok (szumatriptán, eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, almotriptán, naratriptán, frovatriptán). Nem kielégítő vagy elhúzódó triptánválasz esetén triptán-NSAID kombináció adása ajánlott. Triptánhatástalanság fennálltakor harmadvonalbeli gyógyszerként ditánok vagy gepántok alkalmazhatóak^{2,3}.

Jelen tanulmányunkban összegezzük a PubMedben elérhető randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit a fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium kombinációjú tableta alkalmazásakor a hatékonyság, a tolerálhatóság és a biztonságosság szempontjából a migrén akut terápiájában. A triptánok (szerotonin 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisták) közül az elsőként szintetizált vegyület a szumatriptán volt, ami a migrén rohamterápiájának „gold standard”-jává vált. Megfigyelték azonban, hogy a triptán-monoterápia hatástalan vagy nem jól tolerálható három migrénes betegből egyben, és öt migrénes roham közül kettőben. A nem kielégítő terápiás válasz hátterében elsősorban a rossz felszívódást tételezték fel gyomorsztázis vagy hányás miatt. További problémát jelentett a nem optimális dóziszválasztás vagy a rohamkezdethez viszonyított késői gyógyszerbevitel⁴. A rossz triptánválasz leküzdésére az innovatív gyógyszeripar létrehozta a triptán-NSAID fix kombinációt.

Az Amerikai Élelmezés- és Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) 2008-ban engedélyezte a szumatriptán–naproxén–nátrium fix dózisú készítmény alkalmazását a migrén akut terápia-

jában. A 2000-es évek elején kidolgozták az eredeti szumatriptánnal megegyező bioekvivalenciájú, de a gastrointestinalis traktusban könnyebben széteső és gyorsabban felszívódó formát (RT-formuláció)⁵. A szumatriptán-szukcinát és a naproxén-nátrium együttes adásának farmakológiai hátterét a migrénes rohamban az adja, hogy a trigeminovascularis rendszerben gátolják a centrális szenzitizációt⁶. Farmakokinetikai érdekesség, hogy a szumatriptán–naproxén-nátrium együttes adásakor a szumatriptán felszívódása gyorsabbá válik (30 perccel hamarabb alakul ki a plazmakoncentráció csúcsa), ami magyarázata lehet a gyors terápiás válasznak. A naproxén-nátrium plazmakoncentráció-csúcs kialakulása viszont lelassul (4–6 óra *versus* 1 óra), és 36%-kal alacsonyabb plazmaszintet ér el, ami lehetővé teszi a hosszan fennmaradó kedvező terápiás hatást⁵⁻⁷.

Klinikai vizsgálatok

Az első klinikai vizsgálat két replikált, többközpontú, randomizált, kettős vak, paralelcsoporthoz, placebokontrollált vizsgálat volt, amit az USA 118 fejfájáscentrumában végeztek (Vizsgálat 1: n = 1461 fő; Vizsgálat 2: n = 1495 fő), és egy migrénes roham kezelését célozták meg. A randomizáció során (1:1:1:1) 85 mg szumatriptán és 500 mg naproxén-nátrium együtt (kombinált készítmény), vagy 85 mg szumatriptán (monoterápia), vagy 500 mg naproxén-nátrium (monoterápia), vagy placebo került alkalmazásra közepes vagy súlyos intenzitású migrénes fájdalom esetén.

Elsődleges végpontoknak választották az egyes készítmények beadását követő 2 óránál jelentkező fejfájáscsökkenést, és a fotofóbia, a fonofóbia és a nausea megszűnésének mértékét, valamint a 24 órán át fennmaradó fájdalommentességet (szumatriptán–naproxén kombináció összevetve a placebóval és a két monoterápiával).

A szumatriptán–naproxén-nátrium kombinációja hatékonyabbnak bizonyult a placebónál a gyógyszerbevitelt követő 2 óránál a fejfájás csökkenése (Vizsgálat 1: 65% versus 28%, $p < 0,001$; Vizsgálat 2: 57% versus 29%, $p < 0,001$), a fotofóbia megszűnése (Vizsgálat 1: 58% versus 26%, $p < 0,001$; Vizsgálat 2: 50% versus 32%, $p < 0,001$) és a fonofóbia megszűnése (Vizsgálat 1: 61% versus 38%, $p < 0,01$; Vizsgálat 2: 56% versus 34%, $p < 0,001$) tekintetében. A hányinger megszűnése szempontjából a Vizsgálat 1-ben a következő értékeket kapták: 71% versus 65%; $p = 0,007$, míg a Vizsgálat 2-ben nem mutatkozott különbség a két csoport között.

A kombinált készítmény szintén hatékonyabb volt a gyógyszerbevitelt követő 2 óránál a fejfájás csökkenésében mind a szumatriptán-monoterápiához képest (Vizsgálat 1: a betegek 55%-a; Vizsgálat 2: a betegek 50%-a), mind a naproxén-nátrium-monoterápiához képest (Vizsgálat 1: a betegek 44%-ában; Vizsgálat 2: a betegek 43%-ában).

A 2–24 órán át fennálló fájdalommentes állapotot tekintve a szumatriptán–naproxén–nátrium kombináció (Vizsgálat 1: 25%; Vizsgálat 2: 23%) hatékonyabb volt mind a szumatriptán–monoterápiánál (Vizsgálat 1: 16%; Vizsgálat 2: 14%), mind a naproxén–nátrium–monoterápiánál (Vizsgálat 1: 10%; Vizsgálat 2: 10%) (placebo: Vizsgálat 1: 8%; Vizsgálat 2: 7%).

Mellékhatások előfordulása tekintetében a szumatriptán–naproxén kombináció alkalmazása nem különbözött a szumatriptán-, illetve a naproxén–nátrium–monoterápiás csoportokhoz viszonyítva⁶.

Két identikus, randomizált, kettős vak, paralel csoportú, placebokontrollált klinikai vizsgálatra az USA 53 fejfájásközpontjában került sor. Összesen 1111 migrénes betegen értékelték elsődleges kimeneteli végpontként a gyógyszer (szumatriptán RT 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg) vagy a placebo bevitelét követő 2 óránál a teljes fájdalommentességet, olyan migrénesekben, akik a rohamkezdettől számított nem több mint egy órán belül alkalmazták a vizsgálati készítményeket. Eredményként azt kapták, hogy a szumatriptán RT 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú tablettával kezelt csoportokban ($n = 280$, $n = 276$) 2 órával a gyógyszer bevitelét követően a páciensek 52%-a (Vizsgálat 1) és 51%-a (Vizsgálat 2) vált fájdalommentesé, míg a placebo csoportban ez az arány 17% (Vizsgálat 1) és 15% (Vizsgálat 2) volt ($p < 0,001$) volt. A verummal, illetve a placebóval kezelt csoport közötti statisztikai különbség már 30 perccel a bevitelt követően kialakult (5% versus 2%; 6% versus 2%, $p = 0,016$), és tartósan fennmaradt 24 órán keresztül (45% versus 12%; 40% versus 14%, $p < 0,001$). A vizsgálat során súlyos mellékhatást nem tapasztaltak. A leggyakoribb panasz a hányinger volt (szumatriptán–naproxén 17% versus placebo 24%, illetve szumatriptán–naproxén 19% versus placebo 31%)⁸.

Egy következő replikált, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált, kétroham-keresztezett vizsgálatba az USA 48 fejfájásközpontjából olyan betegeket válogattak be, akik a vizsgálat előtti 1 évben nem jól reagáltak átlagosan 3,3-féle rövid hatású triptánra (triptánrefrakter személyek).

Két migrénes roham kezelését elemezték: I. vizsgálati csoport: 1. rohamra: szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg, majd a 2. rohamra placebo, és II. vizsgálati csoport: 1. rohamra: placebo, majd a 2. rohamra: szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg.

Elsődleges kimeneteli végpontként a 2–24 órán át tartó fájdalommentes állapotot mérték a páciensek százalékában: Vizsgálat 1: szumatriptán–naproxén 26% versus placebo 8%; Vizsgálat 2: szumatriptán–naproxén 31% versus placebo 8%. Másodlagos végpontként szerepeltették a vizsgálati szer bevétele után 2 órával kialakult teljes fájdalommentességet: Vizsgálat 1: szumatriptán–naproxén 40% versus placebo 17%; Vizsgálat 2: szumatriptán–naproxén 44% versus placebo 14%. Súlyos mellékhatást nem tapasztaltak⁴.

Egy hosszú távú, egyéves nyílt klinikai vizsgálatban a szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú kombináció biztonságosságát és tolerálhatóságát elemezték. A megfigyelés során 565 migrénes betegen 24 485 fejfájásrohamot kezeltek (1 vagy 2 tablettával), átlagosan öt rohamot havonta. A leggyakoribb kezeléssel kapcsolatos mellékhatásként hányinger (6%), izomfeszülés (3%), szédülékenység (3%), dyspepsia (2%) és paresthesia (2%) volt megfigyelhető. Egyszer sem alakult ki klinikai jelentőséggel bíró laboratóriumi eltérés⁹.

A Cochrane adatbázis alapján (13 klinikai vizsgálat adatait elemezve: szumatriptán–naproxén $n = 3663$; placebo $n = 3682$; szumatriptán önmagában $n = 964$; és naproxén önmagában $n = 982$) a „number needed to treat” (NNT) a szumatriptán–naproxén–nátrium kombináció alkalmazásakor 3,1 volt a gyógyszerbevitelt követő 2 óránál teljes fájdalommentesség tekintetében enyhe intenzitású migrén esetén, míg 4,9 volt közepesen erős vagy súlyos migrénes fájdalomban¹⁰. Az NNT egy epidemiológiai mérőszám, ami megadja egy kezelés előnyös kimenetelét placebohoz vagy más aktív kezeléshez viszonyítva. Ez azt jelenti, hogy minél alacsonyabb az NNT-érték, annál kedvezőbb a vizsgált farmakon.

Menstruációs migrén

Ismert, hogy a migrénesek körében a nő–férfi arány 3:1-hez. A migrénben szenvedő nőbetegek 40–70%-ában jelentkezik menstruációs migrén, melynek során hosszabb a fájdalmas rohamidőszak, nagyobb a munkából való kiesés aránya, és kevésbé jó a rohamellenes szerekre adott reakció.

Replikált, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban az USA 64 fejfájásközpontjában elemezték a szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú kombináció hatását dysmenorrhoeával járó menstruációs migrénes betegeken (Vizsgálat 1: szumatriptán–naproxén: $n = 151$ és placebo: $n = 160$ beteg; Vizsgálat 2: szumatriptán–naproxén $n = 151$ és placebo $n = 159$). A farmakon (szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú kombináció) alkalmazását követően 2 órával a fájdalommentes betegek aránya a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt (Vizsgálat 1: 42% versus 23%, $p < 0,001$; Vizsgálat 2: 52% versus 22%, $p < 0,001$). A 2–24 órán át fájdalommentes migrénesek százaléka szintén statisztikailag magasabbnak bizonyult (Vizsgálat 1: 29% versus 18%, $p = 0,022$; Vizsgálat 2: 38% versus 10%, $p < 0,001$). A 48 órán át fájdalommentes páciensek százaléka a placebohoz képest statisztikailag szintén magasabb volt (Vizsgálat 1: 26% versus 17%, $p = 0,040$; Vizsgálat 2: 28% versus 8%, $p < 0,001$). Mellékhatásként hányinger és szédülés volt megfigyelhető¹¹.

Kérdésként merült fel, hogy menstruációs migrénben befolyásolja-e a farmakon a fejfájás intenzitását kívül a

nem fájdalmas (puffadás, fáradékonyság, irritabilitás) és a fájdalommal járó menstruációs tüneteket (hasi és háti fájdalom). A válasz érdekében az USA 64 centrumában 621 migrénes nőbeteget vizsgáltak (szumatriptán-naproxén $n = 302$; placebo $n = 319$). Az eredmény szerint a szumatriptán-naproxén hatékonyan csökkentette a fáradékonyságot, az irritabilitást és a hasi fájdalmat a bevételt követő 2–4 órával, valamint 4–24 óra között ($p < 0,023$), a hátfájást 4 óránál és 4–24 óra között ($p < 0,023$) és a puffadást 4–24 órás végpontnál ($p = 0,01$)¹².

Megvizsgálták, mennyiben befolyásolja a szumatriptán-naproxén a menstruációs migrénben szenvedő betegek munkaképességét, fizikai aktivitását és gyógyszerrel kapcsolatos elégedettségét. Két multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált klinikai

vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy mind a gyógyszer hatékonyságával és egyszerű alkalmazhatóságával, mind a fizikai aktivitással kapcsolatos elégedettségi alskálaértékek magasabbak voltak az aktív szer esetén, mint a placebónál¹³.

Konklúzió

A szumatriptán RT 85 mg – naproxén-nátrium 500 mg fix dózisú kombináció hatékony és biztonságos választás aurával vagy a nélkül jelentkező migrénes rohamok kezelésére a triptánmonoterápiás válasz elégtelensége esetén.

Az összefoglaló az Orion Pharma Kft. felkérésére készült.

Irodalom

1. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin* 2019; 37:651-71. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
2. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas D, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 2021;17:501-14. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
3. Sacco S, Lampl C, Amin FM, Braschinsky M, Deligianni C, Uludüz D, et al. J European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J of Headache Pain* 2022;23:133. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01502-z>
4. Mathew NT, Landy S, Stark S. Fixed-dosesumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life. *Headache* 2009;49:971-82. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01458.x>
5. Walls C, Lewis A, Bullman J, Boswell D, Summers SJ, Dow A, Sidhu J. Pharmacokinetic profile of a new form of sumatriptantablets in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2004;20:803-9. <https://doi.org/10.1185/030079904125003584>
6. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1143-54. <https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1143>
7. Haberer LJ, Walls CM, Lener SE, Taylor DR, McDonald SA. Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2010;50:357-73. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01606.x>
8. Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;71:114-21. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316800.22949.20>
9. Winner P, Cady RK, Ruoff GE, Frishberg BM, Alexander WJ, Zhang Y, et al. Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. *Mayo Clin Proc* 2007;82:61-8. <https://doi.org/10.4065/82.1.61>
10. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD008541. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008541.pub3>
11. Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, et al. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen. Two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114:106-13. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a98e4d>
12. Martin VT, Ballard J, Diamond MP, Mannix LK, Derosier FJ, Lener SE, et al. Relief of menstrual symptoms and migraine with a single-tablet formulation of sumatriptan and naproxen sodium. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:389-96. <https://doi.org/10.1089/jwh.2013.4577>
13. Cady RK, Diamond ML, Diamond MP, Ballard JE, Lener ME, Dorner DP, et al. Sumatriptan-naproxen sodium for menstrual migraine and dysmenorrhea: satisfaction, productivity, and functional disability outcomes. *Headache* 2011;51:664-73. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01894.x>

**ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY****REVIEW ARTICLE**

A személyiségzavarok jelentősége epilepsziában

KISS Rita-Judit , ORBÁN-KIS Károly , SZILÁGYI Tibor 

Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Marosvásárhely, Románia

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0297> | www.elitmed.hu**Levelező szerző**

(correspondent):
ORBÁN-KIS Károly MD, PhD,
Marosvásárhelyi „George
Emil Palade” Orvosi, Gyógy-
szerészeti, Tudomány és
Technológiai Egyetem;
Marosvásárhely,
Marinescu u. 38. 540142
Mobil: +40 743 754525
E-mail:
karoly.orban-kis@umfst.ro
<https://orcid.org/0000-0002-7786-0899>

Érkezett:

2022. november 14.

Elfogadva:

2023. július 25.

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség. A gyógyszeres kezelés eredményessége egyénenként változó, becslések szerint a betegek legalább 20-30%-a terápiarezisztens. A kórkép legtöbbször negatívan befolyásolja az egyén társadalmi helyzetét, interperszonális kapcsolatait, mentális állapotát, életminőségét.

A pszichiátriai kórképekkel ellentétben az epilepsziához társuló személyiségzavarokról kevés a szakirodalomban fellelhető adat. Jelen összefoglaló célja, hogy a személyiségzavarok felismeréséhez szolgáltasson információt, és ezeknek az epilepsziával való összefüggését, kölcsönhatását vizsgálja a rendelkezésre álló tapasztalatok tükrében.

A tanulmányban áttekintett kutatások megerősítik, hogy az epilepszia bizonyos típusaiban fennálló személyiségzavarok és patológias jellemvonások gyakoriak, és hatással vannak a betegek életének számos területére. Felhívják a figyelmet a kórkép multidiszciplináris megközelítésének fontosságára, és támpontot adnak a rendelkezésre álló segítségnyújtási lehetőségekről. Az epilepsziával gyakran együtt jelentkező kóros személyiségvonások nagymértékben befolyásolhatják a beteg és orvos közötti együttműködés hatékonyságát és a páciensek életminőségét, ezért fontosnak tartjuk, hogy a neurológus szakorvos időben felismerje a beteg pszichés érintettségére utaló árulkodó jeleket, és pszichiáter, pszichológus, szociális és önszorgító egyesületek bevonásával szervezze meg úgy a beteg, mint környezete támogatását.

Ahogy az interdiszciplináris tanulmányok rámutatnak, az epilepszia komplex betegség, a rohamok súlyosságának enyhítésére való törekedés mellett fontos a beteg pszichés és szociális helyzetének rendezése is. Az együttműködés, a kezelésre adott válasz, nem utolsósorban pedig az életminőség

Importance of personality disorders in epilepsy

Kiss R-J, MD; Orbán-Kis K, MD, PhD; Szilágyi T, MD, PhD

Epilepsy is one of the most common neurological disorders. Therapeutic success shows high variability between patients, at least 20-30% of the cases are drug-resistant. It can highly affect the social status, interpersonal relationships, mental health and the overall quality of life of those affected.

Although several studies can be found on the psychiatric diseases associated with epilepsy, only a few researches focus on the occurrence of personality disorders accompanying the latter. The aim of this review is to help clinicians to recognize the signs of personality disorders and to investigate their connection and interaction with epilepsy in the light of current experiences.

The researches reviewed in this study confirm that personality disorders and pathological personality traits are common in certain types of epilepsy and they affect many areas of patients' lives. These studies draw attention to the importance of a multidisciplinary approach to this neurological disorder and to provide suggestions about the available help options. Considering the high frequency of epilepsy-related pathological personality traits that can have a great impact on the therapeutic cooperation and on the patients' quality of life, it is important that the neurologist recognizes early the signs of the patient's psychological impairment. Thus they can get involved in organizing the support of both the patient and their environment by including psychiatrists, psychologists, social and self-help associations.

As interdisciplinary studies show, epilepsy is a complex disease and besides trying to treat the seizures, it is also important to manage the patient's psychological and social situation. Cooperation, treatment response and quality of life altogether can be significantly improved if our focus is on

jelentősen javítható, ha a páciens összetett emberként, helyzete minden nehézségének figyelembevételével igyekszünk vezetni a segítségnyújtás lehetőségei között.

Kulcsszavak: epilepszia, személyiségzavarok, neuropszichiátria, komorbiditás, életminőség

guiding the patient through the possibilities of assistance by seeing the complexity and the difficulties of their situation.

Keywords: epilepsy, personality disorders, neuropsychiatry, comorbidity, quality of life

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség. A gyógyszeres kezelés eredményessége egyénenként változó, gyakran előfordulnak csak részben sikeres esetek is, becslések szerint a betegek legalább 20-30%-a terápiarezisztens¹. A kórkép negatívan befolyásolhatja az egyén társadalmi helyzetét, interperszonális kapcsolatait, mentális állapotát, mindezek által jelentős hatást gyakorolva az életminőségre. Az epilepsziával gyakorta együtt járó pszichés rendellenességekről már a '70-es években is született értekezés², ennek ellenére az utóbbiak jelentősége még napjainkban is többnyire alábecsült, és háttérbe szorul az epilepsziás rohamok megszüntetésére való összpontosítás mellett.

Az epilepsziához társuló gyakoribb pszichés betegségekről – pszichózis, hangulatzavarok, szorongásos zavarok – számos tanulmány készült³, de viszonylag kevés adat létezik az epilepsziában előforduló személyiségzavarokról, illetve a köztudatban gyakran elmosódik a határ ezek között.

Fontos hangsúlyozni, hogy bár nem nyilvánítjuk betegségnek, statisztikai kimutatásokból ismert: a személyiségzavarokkal élők hajlamosak rossz életvezetési döntéseket hozni, köreikben statisztikailag gyakoribb a válás⁴, a munkahely és az otthon elvesztése, balesetek, önpusztító magatartás megjelenése és szerfüggés kialakulása⁵, valamint a különböző pszichiátriai zavarok megjelenése is⁶. Mindezek nagymértékben befolyásolhatják a beteg és orvos közötti együttműködés hatékonyságát és a páciensek életminőségét, valamint a társadalomban betöltött szerepeik megfelelő ellátását. Ezért fontosnak tartjuk, hogy a neurológus szakorvos ismerje fel időben az epilepsziás beteg pszichés érintettségét, és pszichiáter, pszichológus, szociális és öngyógyító egyesületek bevonásával szervezze meg a páciens és környezete támogatását. A betegek családja és munkahelyi – illetve gyerekek esetében iskolai – szűkebb környezetét olyan felvilágosításban kellene részesíteni, hogy mindenki számára ismertek legyenek a segítségkérés lehetőségei, és elfogadó, támogató légkörben javítsák a kezelés sikerességét és a beteg életminőségét.

A gyakorló orvos által könnyebben felismerhetőek, és a szakirodalomban is nagyobb hangsúlyt kaptak a psi-

chiátriai betegségek, valamint a veleszületett idegrendszeri zavarok tünetei és kezelésük. A jelen összefoglaló célkitűzése, hogy az epilepsziához társuló személyiségzavarokat áttekintse a rendelkezésre álló tapasztalatok tükrében. Az összefoglaló elkészítéséhez internetes szakadatbázisokban kerestünk, nyelvi korlátozás nélkül, az adatbázisok teljes időperiódusára, „személyiségzavar” és „epilepszia” kulcsszavakat használva.

A személyiségzavarok általános meghatározása

A Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének ötödik kiadása szerint⁶ a személyiségzavarok olyan élménybeli és viselkedésben megnyilvánuló mintázatok, amelyek jelentős mértékben eltérnek az egyén környezetének kulturális elvárásaitól, és a továbbiak közül legalább két területen megnyilvánulnak: gondolkodás, affektivitás, interperszonális kapcsolatok, impulzuskontroll. A mintázatok állandó, merev és általános jellegűek, az egyén, illetve környezete számára diszkomfortot, szociális és/vagy professzionális diszfunkciót okoznak. A jellemvonások egyszinten és alloplastikus jellegűek, már serdülőkorban megfigyelhetők, de a személyiségzavar diagnózisa csak a 18. életév betöltése után állítható fel. A viselkedésmintázatok nem magyarázhatók egyéb pszichiátriai kórképpel, nem hozhatók összefüggésbe pszichoaktív szerek, gyógyszerek hatásával vagy szervi betegségekkel.

A személyiségzavarok három nyalábra (A-B-C cluster) osztottak⁶, ezeket a tünetek jellemzői különítik el egymástól, a kialakulás okai, valamint a kezelhetőség nem játszanak szerepet a felosztásban. Ennek alapján az A cluster a „különcöket” foglalja magába, ide tartozik a paranoid, a szkizoid és a szkizotip személyiségzavar. A „dramatikusak” a B clusterhez tartoznak, ami a hisztrionikus, a borderline, a nárcisztikus és az antiszociális zavarokat tartalmazza, míg a C cluster a „szorongók”, tehát az elkerülő, kényszeres és dependens személyiségzavarok csoportja. A klinikai gyakorlatban nem ritka, hogy bizonyos, akár különböző clusterhez tartozó

személyiségzavarok egy időben diagnosztizálhatók egy személynél.

Ahogy azt fentebb említettük, a személyiségzavarok már a személyiségfejlődés idején megnyilvánulnak bizonyos mértékben, de a DSM-5 külön foglalkozik azokkal a másodlagos személyiségváltozásokkal is, amelyek felnőttkorban, különböző krónikus betegségekhez társultan alakulnak ki. Ezek esetében olyan tartós változásokról beszélünk, melyek a páciens saját, betegség előtti személyiségjegyeitől jelentősen eltérnek, és a kórelőzmény alátámasztja, hogy a változások valamilyen szervi megbetegedés kóreléttani következményei. A rendellenesség klinikailag jelentős diszkomfortot okoz, és fontos szerepek betöltésében diszfunkciót generál. A másodlagos személyiségzavarok típus szerint lehetnek labilis, gátlástalan, agresszív, apátiás, paranoid vagy egyéb jellegűek, itt is előfordulhat több típus egyidejű kombinációja⁶.

A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 11. kiadása (BNO-11) 2022 januárjában lépett érvénybe, és jelentős paradigmaváltást hozott a személyiségzavarokat illetően a BNO-10-hez viszonyítva. A szexuális életet érintő zavarok már nem képezik részét a csoportnak, valamint a személyiségzavarokat eddig clusterekbe soroló rendszerezés már szintén nem érvényes. A 6D10 pont elsősorban a személyiségzavar súlyosságának megállapítására fekteti a hangsúlyt az egyéni működés, az interperszonális kapcsolatok, a viselkedés, a teljesítmény, valamint az alkalmazkodási képesség megítélésével⁷. A 6D11 pont a meghatározó tulajdonságok alapján állapítja meg a személyiség zavarát, választható negatív affektivitású elkülönülő, disszociális, gátlástalan, anankasztikus és borderline jellegű zavar⁸. Ez az új hozzáállás arra a felismerésre utal, hogy a személyiségzavar típusának konkrét megnevezésénél a gyakorlatban sokkal fontosabb a domináló jellemvonások és annak felmérése, hogy ezek mennyire korlátozzák az egyént a számára és környezetének megfelelő életvitel fenntartásában.

A fent említett osztályozások periodikus frissítése, átsorolása, újraértékelése a gyakorlatban nem feltétlenül szolgál a beteg vagy az egészségügyi dolgozó előnyére, és a terápiás attitűdöt sem befolyásolja számottevően, viszont rávilágít, hogy mennyire nehéz kézzel fogható, konkrét kritériumokra ráfeszíteni a psziché zezugos, sokszínű vásznát.

A személyiségzavar gyanúját a klinikusban elsősorban a beteg életvezetési jellemzői kelthetik fel. A páciensek körében gyakori a rendszertelen életmód, a szocializációs problémák már az iskolában magatartászavarként jelentkezhetnek, majd a pályaválasztásban is nehézségeket okoznak, a betegek sokszor nem képesek kitartani terveik, elképzeléseik mellett, gyakran változtatják munkahelyüket, konfliktusokba bonyolódnak, interperszonális kapcsolataik viharosak, kudarcokkal teliek, a házasságuk gyakran végződik válással⁴. Nem ritka a hatóságokkal szemben kialakult konfliktus és az önpusztító magatartás,

a káros anyagok szenvedélyes használata sem⁹. A beteg kórelőzményében fellelhető, különféle okok miatt bekövetkező agyi károsodás önállóan nem szükségszerűen oka, de elősegítő tényezője lehet a személyiség változásának. Ezek felderítése támpontként szolgálhat a feltételezett személyiségzavar megállapításához. A működésbeli változásokat jelezheti elektroencefalográfiai vizsgálat (EEG)^{10,11} során felfedezett patológiás idegsejt-tevékenység, valamint a képképző leleteken feltűnő morfológiai elváltozások¹², azonban a diagnózis felállítása pszichológiai és/vagy pszichiátriai kivizsgálás alapján történik.

A személyiségzavarok általában aluldiagnosztizáltak, a valóságban igencsak gyakoriak: a DSM-5 által felhasznált statisztikák szerint az amerikai általános felnőtt lakosság körülbelül 15%-a él legalább egy típusú személyiségzavarral¹³. Bár a felmérések adatai túlságosan változó eredményeket mutatnak, a nyugati országokban ez az arány 12% körül mozog¹⁴. Globális becslések szerint a személyiségzavarok prevalenciája az alacsonyabb jövedelmű társadalmakban kisebb, mint a magas jövedelműekben¹⁵. Mivel a későbbiekben megemlített tanulmányok jelentős része a DSM-4. kiadása¹⁶ szerinti kritériumokat használta a betegek részvételének és csoportosításának feltételeként, fontosnak tartjuk röviden kiemelni a személyiségzavarokat érintő legjelentősebb különbségeket a kézikönyv két legutóbbi kiadásának szempontjából. Bár maguk a személyiségzavarok diagnosztikai kritériumai nem változtak, a DSM-5-ben kifejlesztésre került egy alternatív megközelítési mód, ami a 3. Szekcióban található. A személyiségzavarok általános kritériumaihoz egy személyiségműködésre, funkcionalitásra épülő *A kritériumot* dolgoztak ki. Az alternatív modellben a specifikus személyiségzavarok diagnosztikai kritériumait a személyiségműködés tipikus károsodásai és a jellegzetes kóros személyiségjegyek által határozták meg, melyek empirikus alapon összefüggésben állnak az általuk képviselt személyiségzavarokkal⁶.

Összefüggések az epilepszia és a személyiségzavarok között

Számos tanulmány foglalkozik az epilepsziával együtt előforduló pszichiátriai szindrómákkal, betegségekkel (**1. táblázat**). Ezeknek egy része kifejezetten a rohamok valamelyik szakaszában jelentkezik, mások a rohamok közötti, interictalis időszakban. Az utóbbiak kialakulásának és ok-okozati összefüggésének nincs általános és egyértelmű magyarázata, de megfogalmazódott néhány elképzelés ezekkel kapcsolatban³.

A 20. század során a pszichiátria területén számos olyan tudományos közlés született, amely a temporális lebeny epilepsziában megfigyelt „epilepsziás személyiségre” hivatkozva olyan interictalis tünetcsoportot írt le, amely robbanékony érzelemkitöréseket, affektív viszko-

1. táblázat. Az epilepszia és a személyiségzavarok közötti összefüggésekkel kapcsolatos, részletesen ismertett tudományos közlések összefoglalása

Szerzők	Megjelenés éve	Saját kutatás/áttekintő értékelés	Eset-szám	Személyiségzavar diagnosztikai módszere	Epilepszia típusa	Következtetés	Epilepszia diagnosztikai vizsgálatai és paraméterei
Johnson MR, et al. ²⁴	2011	áttekintő				az epilepszia és a pszichés patológiák relatív gyakori együttállása	
Swinkels WA, et al. ²⁵	2003	saját	535	197 kérdésből álló kérdőív (DSM-IV), SCL-90	TLE, extra-TLE	gyakori, főleg C clusterbeli személyiségzavarok	klínikai adatok, EEG, MRI
Lopez-Rodriguez F, et al. ³⁰	1999	saját	52	strukturált interjú	TLE, egyéb	21, 15%-os gyakoriságú, főleg C clusterbeli személyiségzavarok, aurával való összefüggés	TEEG, PET, MRI
Novais F, et al. ³²	2019	saját	199	MCMI-II, HAM-A, HAM-D	a góc lokalizációja szerinti elkülönítés	góceltávolító műtét előtt a betegek 70%-ánál állt fenn elsősorban C clusterbeli személyiségzavar, műtét után 1 évvel 58%-ra csökkent	VEEG, fMRI, PET
Trebuchon A, et al. ³⁵	2013	saját	15	SDAS, DSM-IV szerinti pszichiatríai vizsgálat, minimum 7 év utánkövetés	prefrontális lebony epilepszia	sebési beavatkozás előtt 4 betegnél diagnosztizáltak antiszociális személyiségzavart, ami utánkövetésnél csak 1 páciensnél volt mérhető	klínikai adatok, SEEG, MRI, SPECT, VEEG
Baishya J, et al. ³⁶	2020	saját	120	IPBE-ICD10, BFI	TLE, külön besorolás a jobb, illetve bal féltelke érintettsége szerint	71,7%-ban előforduló, mindhárom clustert képviselő személyiségzavarok (vs. 38,3 kontroll); bal oldali góc esetén magasabb „düh”-re elért pontszám	MRI, VEEG
Harris CL, et al. ³⁷	2002	saját	62	DSM-IV, LSC-33, ROCF	TLE, külön besorolás a jobb, illetve bal féltelke érintettsége szerint	a borderline személyiségzavarral élő betegek esetén elsősorban a jobb temporális lebony diszfunkciója jellemző	LSC-33
Trimble M. ³⁸	2013	áttekintő			TLE	bár nincs bizonyíték egy specifikus „epilepsiás személyiség” fennállására minden beteg esetén, a TLE-ben szenvedők hajlamosabbak a pszichiatríai körképek és a személyiségzavarok előfordulására	

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; SCL-90: Symptom Checklist 90; TLE: temporálislebony-epilepszia; EEG: elektroencefalográfia; MRI: mágnesesrezonancia-vizsgálat; TEEG: telemetriás elektroencefalográfia; PET: pozitronemissziós tomográfia; MCMI-II: Millon Clinical Multitrait Inventory-II; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; VEEG: video elektroencefalográfia; fMRI: funkcionális mágnesesrezonancia-vizsgálat; SDAS: Social Dysfunction and Aggression Scale; SEEG: sztereo-elektroencefalográfia; SPECT: single photon emission computed tomography; IPBE-ICD10: International personality disorder examination in ICD-10; BFI: Bear Fedió inventory; LSC-33: Limbic System Checklist-33; ROCF: Rey–Osterrieth Complex Figure test

zítást (a társas interakciók elnyújtására való hajlamot), egocentricitást, a szexuális viselkedés megváltozását, eltúlzott vallásos meggyőződéseket, szegényes humort, függőségekre való hajlamot, esetenként kényszeres írást és rajzolást foglalt magába^{2, 17, 18}.

A személyiség érintettségére utaló tünetek egy része valószínűleg legalább részben a rohamokhoz tartozó kiszolgáltatottságérzés, a lehetséges balesetektől és a társadalom általi negatív megítéléstől való szorongás eredménye^{19, 20}. Az antiepileptikus kezelés mellékhatásaként néha szintén jelentkezhetnek pszichiátriai tünetek, illetve a már régebben fennálló pszichés tünetek kezelésére használt gyógyszerek hatékonysága csökkenhet a molekulák közötti interakció következményeként³. Ismert a temporális lebeny epilepsziában a rohamok súlyosságával, fennállási idejével és az alvással összefüggésben álló kognitív funkciócsökkenés is^{21–23}. Medialis temporális epilepsziában előfordul a túlzott érzékenység, aminek hátterében kóros szenzoro-limbicus kapcsolatok állhatnak³.

A személyiségzavarok és az epilepszia közötti ok-okozati összefüggés szintén vitatott. A bizonytalansághoz valószínűleg nagymértékben hozzájárul, hogy a személyiségzavarok jelei kevésbé feltűnőek, mint a pszichiátriai kórképek tünetei, ezért gyakran aluldiagnosztizáltak, és sokszor csak célzott kutatásokban végzett tesztek során kerülnek felismerésre, amikor az epilepsziás rohamok már egy ideje fennállnak a betegeknél.

2011-ben egy figyelemre méltó áttekintő értekezés született az idiopathiás, kriptogenetikusan epilepsziák genetikai összefüggéseiről²⁴. A tanulmányban vizsgált tudományos kutatások arra világítanak rá, hogy a pszichés betegségek, valamint az epilepszia ok-okozati összefüggésének vitatása mellett érdemes az idegfejlődési zavarokra mint potenciálisan közös okra is figyelmet fordítani. Bár a környezeti fizikai és pszichés faktorok nagymértékben befolyásolják az esetek kimenetelét, a beteg genetikai háttere bizonyára termékeny talaj mindkét patológia kialakulásához. Mivel úgy a pszichiátriai betegségek, mint az epilepszia közös nevezője a központi idegrendszer, a fejlődést befolyásoló tényezők szerepe nem mellőzhető ezen patológiák kialakulásában. A személyiségzavarok megközelítése ugyanakkor nehézkes egyezményes, kezelhető biomarkerek hiányában. Jelenlétük egyszerű, bináris megítélése majdhogynem lehetetlen, a kialakulás mechanizmusai szerteágazóak és vitathatóak, az aluldiagnosztizálás pedig igen nagymértékű. Egy már felismert személyiségzavar okainak célzott feltárása a legtöbb esetben részben megvalósítható, de ugyanazon okok nem törvényszerűen alakítanak ki azonos személyiségvonásokat minden esetben.

Egy 2003-ban megjelent²⁵, Hollandiában végzett kutatásban 203 epilepsziás és 332 egészséges felnőttet vizsgáltak. Az epilepsziás csoportban csak azok a személyek vehettek részt, akiknél kizárható volt a társuló pszichogén nem epilepsziás roham (PNER). A csoport

tot tovább osztották az epilepsziás góc helyzete szerint, 110 személy esetében a rohamok a temporális lebenyből (TLE), 84 betegnél pedig a temporális lebenyen kívül eső régióból eredtek (extra-TLE), amit a rohamok jellemzői, előzményei, EEG- és MR-vizsgálatok segítségével különítettek el. A góc elhelyezkedésének megállapítása nem volt lehetséges 9 beteg esetében. Az epilepsziás csoportok között az életkor kivételével nem voltak demográfiai eltérések, viszont a TLE-csoport tagjai számottevően idősebbek voltak. A személyiségvizsgálathoz egy 197 kérdésből álló kérdőívet használtak²⁶, ami megfelel a DSM-4 kritériumainak. Minden esetben 3 pontos skála szerint kellett válaszolni annak függvényében, hogy az alany mennyire ért egyet egy adott kérdésben megfogalmazottakkal. A kérdések hét különböző területet vizsgáltak: munka, önkép, interperszonális kapcsolatok, érzelmek, valóságtesztelés, impulzuskontroll és 15 éves kor előtti viselkedés. A tanulmányban a kérdőívekkel elért dimenzionális pontszámokat hasonlították össze az epilepsziás és a kontrollcsoport tagjai között, továbbá a széles körben elterjedt Derogatis-féle Tünetlistát²⁷ alkalmazták a pszichopatológia súlyosságának felméréséhez. Az SCL-90 90 tétele 9 skálára osztható, melyek vizsgálják a szomatizáció, kényszeresség, interperszonális érzékenység, depresszió, szorongás, ellenségeség, fóbia, paranoia, pszichoticizmus mértékét, valamint egy külön csoport foglalkozik az előbbi tételekbe nem sorolható elemekkel. A 90 állítást 5 pontos skálákon értékeli annak alapján, hogy mennyire zavarta az adott tünet a vizsgált személyt az elmúlt héten. A résztvevők adatainak feldolgozása során kiderült, hogy jelentős demográfiai különbségek vannak az epilepsziás, valamint a kontrollcsoport tagjai között. Mivel az előbbieket lényegesen idősebbek, alacsonyabban iskolázottak és leggyakrabban férfiak voltak, kovarianciaelemzés készült a különbségek korigálására. Az epilepsziás csoport tagjai lényegesen magasabb dimenzionális pontszámot értek el 7, a DSM-4 kritériumainak megfelelő személyiségzavar esetében: szkizoid, antiszociális, hisztrionikus, elkerülő, dependens, passzív-agresszív, valamint depresszív. Az átlagos populációhoz viszonyítva az epilepsziás betegek több pontot értek el a szorongást, fóbiákat, depressziót, szomatizációt, pszichoticizmust vizsgáló skálákon. Ugyanakkor a TLE- és extra-TLE-csoportok között is találtak eltérést: a TLE-csoport több pontot ért el a gondolkodási és cselekvési képtelenség és az interperszonális érzékenység dimenziókban. A kutatás további megfigyelése, hogy a C clusterbe tartozó személyiségzavarok összefüggtek a kezelésben használt antiepileptikumok számával, a betegség fennállásának idejével, a rohamok gyakoriságával (elkerülő) és a megjelenési életkorral (kényszeres). A megjelenési életkor és a fennállás ideje szintén pozitív összefüggésben állt a szkizoid személyiségvonásokkal. A borderline és szorongásos jellemzők kapcsolatban álltak a rohamsűrűséggel, az utóbbi pedig

az epilepszia fennállási idejével, valamint az alkalmazott antiepileptikumok számával is.

A fent összefoglalt tanulmány kimutatta, hogy az epilepsziában szenvedők jelentősen több, legfőképp C clusterbeli személyiségzavarra utaló jellemvonást mutatnak az átlagos lakossághoz viszonyítva. Mindez egyezik a klinikai megfigyelésekkel, melyek szerint az epilepsziás betegek gyakorta instabil, szorongó és introvertált személybenyomását keltik. Ugyanakkor, egyéb krónikus betegségben szenvedő személyeknél végzett vizsgálatok^{28,29} arra utalnak, hogy – a pszichiátriai krónikus betegségek kivételével – nem egy bármilyen krónikus betegség jelenléte, hanem maga az epilepszia áll szoros összefüggésben a személyiségzavarokkal, melynek súlyossága befolyásoló tényező. Hasonló eredményt mutatott egy korábbi, 1999-ben, New Yorkban végzett felmérés³⁰, amit strukturált interjú³¹ által, 52 epilepsziás betegen végeztek, kizárva a PNER-t. A módszer tartalmazta az epilepsziás góc helyének azonosítását normál- és video-EEG, PET, MR segítségével (37 beteg TLE, 15 egyéb: absence, frontális, parietalis, ismeretlen helyzetű góc). A teljes csoport 21,15%-ánál mutattak ki személyiségzavart, egyetlen esetben sem találtak A clusterhez tartozó zavart, és a C cluster személyiségzavarai fordultak elő a legnagyobb számban. Megfigyelték, hogy az aura jelenléte összefüggésben állt a személyiségzavarok előfordulásával (egyetlen aura nélküli betegnél sem találtak személyiségzavart). Ugyanakkor az epilepsziás rohamok gyakorisága, az epilepszia fennállásának ideje, az életkor, a rohamok debütálási ideje és az alanyok neme nem mutatott összefüggést a személyiségzavarok jelenlétével, ami részben akár a csoport kis méretével és heterogenitásával is magyarázható.

Egy 2019-ben végzett kutatás, amit 199, góceltávolító műtétre jelölt epilepsziás betegen végeztek³², nagy hangsúlyt fektetett annak feltérképezésére, hogy az epilepsziás góc lokalizációja mennyire jelentős a különféle személyiségzavarok előfordulásában. A betegeket video-EEG-, MR- és fMR-, PET-, valamint neuropszichológiai és pszichiátriai kivizsgálásnak vetették alá. A kutatásban részt vettek úgy TLE-ban, mint nem TLE-ban szenvedő felnőtt betegek, akik kezelésében legalább két antiepileptikumot alkalmaztak, és legalább elemi oktatásban részesültek. Kizárták azokat, akiknek más neurológiai betegségük is volt, illetve szellemileg visszamaradottak voltak. A személyiségvizsgálathoz a Millon Klinikai Multiaxiális Leltár II-t³³, a Hamilton Szorongás Skálát (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale, 1959), valamint a Hamilton Depresszió skálát (HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale, 1980) alkalmazták. Műtét előtt a betegek 16,58%-ánál állt fenn pszichiátriai zavar (nagyraoszt major depresszió), valamint 70% érte el a ponthatárt legalább egy személyiségzavarra, 34% pedig több mint egyre. A leggyakrabban a C cluster zavarai fordultak elő. A TLE-ban szenvedőknél az elkerülő és kényszeres személyiségjegyek domináltak. Egy évvel a műtét

után a felmérésben résztvevők 58%-a érte el a ponthatárt legalább egy személyiségzavarra, melyek közül a legjelentősebb csökkenést a hisztrionikus, nárcisztikus, antiszociális, agresszív és passzív-agresszív mintázatok mutatták – ezek jellemző módon a frontális lebeny epilepsziában, frontális lebeny diszfunkciókban a leggyakoribbak³⁴. Mindez azt sugallja, hogy az epilepsziás gócek eltávolításának jótékony hatása volt a páciensek előzőleg kóros személyiségjegyeire. Hasonló megfigyelést korábban is tettek³⁵ kifejezetten az antiszociális személyiségzavarra vonatkozóan, ventromedialis prefrontális lebeny epilepsziában. *Trebuchon* és munkatársai³⁵ 2013-ban megjelent kutatásában 4 olyan, sztereoencefalográfiával megvizsgált, terápiareszisztens, műtétre jelölt beteget találtak 15 prefrontális lebeny epilepsziában szenvedő között, akik antiszociális jellemvonásokat mutattak. Műtét után a 4 beteget még legkevesebb 7 évig követték. Mindegyik betegnél gyermek- vagy serdülőkorban jelentek meg az epilepsziás rohamok, és a viselkedéssel kapcsolatos problémák ugyanekkor kezdődtek. Hat hónap után mindegyikükön látványos fejlődés volt észlelhető, évekkel később pedig a betegek teljes életet éltek, munkahelyük volt, és megszűntek a viselkedészavaraik³⁵.

Egy újabb, kifejezetten a TLE-re fókuszáló kutatásba³⁶ hatvan, 18 és 60 év közötti beteget válogattak be, akiknél videó-EEG támasztotta alá a diagnózist, kizárva azokat, akiknek bármilyen pszichiátriai tünetük, betegségük vagy kórelőzményük volt. Egy életkor és nem szerinti eloszlás szempontjából találó, szintén 60-as létszámú kontrollcsoportot is létrehoztak, ahol szintén kizáró oknak minősült bármilyen jellegű, akár a családi kórelőzményben létező pszichés eredetű probléma. A személyiség felméréséhez az International Personality Disorder Examination (IPDE-ICD10) minőségi, valamint a Bear Fedio Inventory (BFI) mennyiségi skálákat alkalmazták. A TLE-csoport esetében a személyiségzavarok előfordulása 71,7% volt a kontrollok 38,3%-ához viszonyítva. A leggyakoribb jellemvonások a TLE-csoportban az anankasztikus (kényszeres) zavarhoz kapcsolódtak, de igen nagy számban fordultak elő a szkizoid, dependens, szorongó tulajdonságok is, valamint majdnem az összes személyiségzavar (a paranoid kivételével) magasabb arányban volt jelen a TLE-csoportban, mint kontrolltársaikban. A kontrollcsoportban a szkizoid típus bizonyult a leggyakoribb személyiségzavarnak. Az epilepsziás csoporton belül a bal temporalis lebenyben elhelyezkedő góc esetén általánosan nagyobb volt a „düh”-re elért pontszám. A szerzők megállapításai részben ellentétben állnak egy kifejezetten borderline személyiségzavart tanulmányozó felméréssel³⁷, melyben azok a TLE-ben szenvedők, akiknél az epilepsziás gócpont a jobb oldalon helyezkedett el, sokkal inkább mutattak impulzivitást, érzelmi labilitást, a bal oldali gócnál pedig jellemzőbb volt a pszichózis, valamint a depresszióra és szorongásra utaló tünetek jelenléte, emellett pedig a borderline személyiségzavarral rendelkezők

inkább a jobb temporalis lebeny diszfunkcióját mutatták. Itt megjegyeznénk, hogy az utóbbi tanulmány kis létszámú csoportok vizsgálatára épült.

Trimble 2013-ban megjelent áttekintő tanulmányának³⁸ középpontjában az az ellentmondásos kérdéskör áll, hogy a személyiségzavarok mennyire kapcsolhatók a TLE biológiájához, illetve milyen mértékben köszönhetők ismételt fejsérüléseknek, stigmatizáltság hatásának vagy akár a hosszú távon alkalmazott gyógyszeres kezelés másodlagos következményének. A temporalis lebeny sérüléseit követő viselkedésbeli módosulásokat a nagyon ritka Klüver–Bucy-szindrómaként már korábban is számos tanulmányban leírták³⁹: a tünetcsoport látási agnóziát, hiperszexualitást, hiperfágiát, memóriazavart, érzelmi passzivitást, rendellenes szelidséget foglal magába. Ezek a változások valószínűleg az amygdalából és a piriformis kéregből a hypothalamusba érkező gátlás megszűnésével magyarázhatók. A TLE interictalis viselkedésmintáit, ami a szexuális viselkedés, étvágy változásait, hipergráfiát, körülményeskedő, olykor sehová sem vezető beszédstílust, valamint viszkózus és kirívóan erős vallásos gondolkodást jelent, *Gastaut* és *Geschwind* a 20. században tette ismertté. A tünetegyüttes később a *Gastaut–Geschwind-szindróma* nevet kapta. Megfigyeléseiket szembeállították úgy a frontális, mint a Klüver–Bucy-szindrómával, ugyanis az utóbbival ellentétben a szerzők a páciensek fokozott figyelmét állapították meg a környezetükre vonatkozóan, valamint a társadalmi kapcsolatokhoz való jelentős ragaszkodást⁴⁰. A *Geschwind-szindrómáról* azonban az utóbbi években már eltérően vélekednek⁴¹, ugyanis a tünetegyüttes elemei megfigyelhetőek más, rohammentes, de abnormális EEG-jelenségekkel járó neuropszichiátriai zavarokban is, melyek a jobb temporolimbicus struktúrákat érintik, de akár autizmusban, szkizofréniában, bipoláris zavarban is előfordulnak. Ugyanakkor, a TLE-ben szenvedő betegek nagy része nem mutatja a *Geschwind-szindróma* tüneteit. A TLE-vel gyakorta társuló személyiségvonások mellett születettek tanulmányok a juvenilis myoclonosus epilepsziában (JME) megfigyelt személyiségvonásokról is⁴², melyek között egyértelmű különbségek kerültek előtérbe. Ide tartoznak a nem megfelelő alvási szokások, a bizonytalanság, az önfegyelm hiánya, a hedonista magatartás, az érzelmi labilitás és a saját betegség iránti közömbösség, mely tulajdonságok gyakran váltak a kezeléssel való közreműködés rovására. Bár a JME-ről kevés kutatási eredmény született, a meglévők arról tanúskodnak, hogy a betegek kevésbé jól teljesítenek frontális lebeny aktivitást igénylő feladatokban, mint TLE-s társaik, amit az utóbbi időben felfedezett enyhe helyi strukturális változások is indokolhatnak⁴³. A TLE-ben szenvedőknél gyakran leírták a fokozott interictalis agresszivitást, ami általánosan a limbicus rendszer érintettségéhez kötött. Mindez arra utalhat, hogy az extra-TLE-s betegeknél sokkal ritkábbak az ilyen jellegű megnyilvánulások. Az interictalis

agresszivitás kutatása számos nehézségbe ütközik, emiatt az eredmények is gyakran ellentmondásosak. Egyes szerzők szerint⁴⁴ az agresszív viselkedésre főképp azok hajlamosak, akik különféle organikus központi idegrendszeri betegségekben szenvednek, rossz szociális és anyagi körülmények között élnek, és nem megfelelő nevelésben részesültek. Továbbá paraklinikai vizsgálatok arra is rávilágítottak, hogy az agresszív epilepsziás betegek esetében gyakoribb a kétoldali EEG-eltérés, ritkább a hippocampalis sclerosis, az amygdala atrófiája viszont gyakoribb. Egyeseknél kimutatható a szürkeállomány sűrűségének kiterjedt csökkenése a bal extratemporalis neocortexben⁴⁵. Fontos elkülöníteni az általános agresszivitást és impulzivitást a postictalis agresszív magatartástól, amit zavartság, átmeneti pszichózis, majd általában megbánás követ. Az antiszociális személyiségzavar keretén belül megjelenő agresszív magatartás esetében a megbánás teljességgel hiányzik.

A tünetek sokszínűségével, valamint ezek jelentkezősi feltételeivel kapcsolatos eltérések alapján az epilepsziát több alcsoportba sorolják. Míg nincs egyezményesen elfogadott álláspont azzal kapcsolatban, hogy mindezek az altípusok különálló betegségek vagy egyetlen alapbetegség változatos fenotípusai²⁴. Úgy az epilepszia, mint a pszichés tünetek kialakulásának okai, mechanizmusai, genetikai, molekuláris alapjai máig sem tisztázottak. A változatos, sokszínű formában jelentkező tünetek nem hozhatóak teljes mértékben ok-okozati összefüggésbe klinikai, illetve paraklinikai módszerekkel kimutatható vagy statisztikai adatok által biztonsággal igazolható elváltozásokkal. Mindezek alapján okkal feltételezhetjük, hogy – akár a legtöbb krónikus betegség esetén – nem egyetlen, jól meghatározható ok áll ezen kórképek hátterében, hanem számos endogén és exogén tényező bonyolult együttállása vezet a betegség kialakulásához.

A számítástechnika rohamos fejlődésével egyre több statisztikai algoritmus és mesterséges intelligencián alapuló módszer áll rendelkezésre az összetett hálózatok és interakciók elemzésére. Helyesen megválasztott bemenő adatok felhasználásával a jövőben remélhetőleg lehetővé válik azon specifikus jellemzők és kölcsönhatások felismerése, amelyek egy adott betegség vagy a tünetek kialakulásában kulcsszerepet játszanak. Ilyen szintetikus megközelítés fényt deríthet arra is, hogy az okok milyen egybeesése vezethet epilepsziában a személyiségzavarok megjelenéséhez.

Az agyi, normális és kóros tevékenységek, beleértve a személyiségzavarok és az epilepszia kialakulását is, hálózati működés eredményeképpen jönnek létre. Egy komplex, többismeretlenes probléma eleinte gyakran egyismeretlenes analitikai megközelítést igényel a megértéshez, de ez a stratégia nem mindig teszi lehetővé a normális és kóros hálózati dinamika bonyolult kölcsönhatásainak multifaktoriális megértését. Túl kell lépni a legtöbb tudományos közlemény analitikai megközelí-

tésén, integrálva a neurobiológia és a genomika teljes módszertani tárházát a jelenleg is alkalmazott klinikai és paraklinikai vizsgálatokkal ahhoz, hogy ezen új szemlélet révén biológiailag realisabb megközelítéssel lehessen a személyiségzavarok és az epilepszia kérdéskörét vizsgálni. Ilyen jellegű próbálkozások léteznek az epilepsziával kapcsolatosan, számos biomarker ismert, amelyek értékes információkat szolgáltatnak a diagnózis felállításához, de akár már a betegségre vagy a kezelésre vonatkozóan prognosztikai szempontból is⁴⁶. Epigenetikai kutatások rávilágítanak a metabolizmus jelentőségére, és új perspektívákat kínálnak a terápiás lehetőségek fejlesztésében⁴⁷. A személyiségzavarokat érintő hasonló részletességű és új lehetőségeket jelentő kutatások esetén sajnos jóval kevesebb forrás áll rendelkezésünkre.

Személyiségzavarokban jelentkező pszichés faktorok potenciális szerepe az epilepsziás rohamok jelentkezésében

A C cluster személyiségzavaraiban gyakran előforduló tünet a szorongás és a depresszió, mely utóbbi a B cluster zavaraiban is gyakori^{48, 49}. Ezeket a tüneteket az epilepsziával járó szimptomák, sérülések és szociális problémák tovább súlyosbítják, így öngerősítő körként tovább ronthatják a rohamok előfordulási gyakoriságát.

Thapar és kutatócsoportja⁵⁰ megvizsgálta, hogy milyen pszichés élmények járulhatnak hozzá az epilepsziás rohamok kiváltásához. Ehhez a longitudinális tanulmányhoz 443, epilepsziában szenvedő beteget toboroztak. Eredményeik azt mutatták, hogy a depresszió mint közvetítő a szorongás és stressz kapcsolatában, fontos tényező lehet a rohamok gyakoriságának meghatározásában. Mindemellett, ahogyan az epilepszia és a pszichés zavarok genetikai hátterének kutatása során felmerült, az említett patológiák a kialakulás szempontjából is szoros kapcsolatban állhatnak egymással²⁴. A szorongásról ismert, hogy komplex fiziológiai folyamatok előidézése által súlyosbító tényezőként hat a rohamok kiváltásában. Ugyanakkor befolyásolja a beteg kezeléshez való hozzáállását, amint ezt más, nem neurológiai eredetű krónikus betegségek esetén is megfigyelték. A stressz hatását az epilepsziás rohamok gyakoriságára számos állatkísérletben is vizsgálták⁵¹, és bár eredményeik nem ritkán elmentmondásosak, abban nagyrészt egyetértettek, hogy a depresszió a rohamok szempontjából precipitáló tényező, mivel kölcsönös összefüggésben áll a központi idegrendszer gyulladási folyamataival, ami depresszió és epilepszia együttes fennállásakor indokolttá teheti gyulladáscsökkentők terápiás alkalmazását. A kutatások azt is alátámasztják, hogy a krónikus epilepsziában alkalmazott egyszeri, illetve repetitív akut stressz, valamint a króni-

kus stressz is növeli a rohamok előfordulásának gyakoriságát, és akár a benzodiazepinek hatását is csökkentheti. Mindezt szem előtt tartva fontos, hogy a beteg által érzékelt akut, valamint a gyakran életformává vált és nem tudatosított krónikus stresszt egyaránt csökkenteni próbáljuk. Érdekeség, hogy a csökkent stressz, patkányok esetében a környezet gazdagításával (például játékok elhelyezése által), kifejezetten védőhatást nyújt a rohamok kialakulásával szemben. Valószínűleg embernél is pozitív hatású a rendezett életkörülmények, a támogató szociális háttér kialakítása és a legkárosabb stresszfaktorok (nem megfelelő alvás és étrend, alkoholfogyasztás, szorongás vagy hajléktalanság, munkanélküliség) kiiktatása, mivel a krónikus stressz maga is depresszió kialakulásához vezethet^{52, 53}. Bár az epilepsziás betegeknél a depresszió nemek közötti eloszlása hasonló, férfiak esetén leggyakrabban a pszichoszociális faktorok (a munkahely elvesztése, karrierrel kapcsolatos korlátok), nőknél pedig inkább maguk az epilepsziás rohamok és a velük járó pszichés megterhelés jelenti a kiváltó tényezőt. Esetükben a szorongás és a rohamok gyakorisága összefüggést mutat⁵⁴. Ezek az észrevételek felhívják a figyelmet arra, hogy a páciensek nemének szem előtt tartása segíthet abban, hogy ellátásuk minél specifikusabb legyen.

Hogyan segíthet mindezek figyelembevételével az epilepszia kezelésében?

Elsősorban a beteg, másodsorban az epilepszia kezelésében is hasznos lehet, ha a gyakorló neurológus időben felismeri a pszichés zavarokra, illetve a személyiségzavarokra utaló árulkodó jeleket, és a beteget pszichiátriai kivizsgálásra javasolja. A gyakorlatban számos korlát nehezíti az idült neurológiai kórképben szenvedő páciensek rendszeres és a fizikai tünetek vizsgálatánál mélyebbre ható utánkövetését. A betegek gyakran a családorvostól kapják meg a szakorvos által javasolt kezelést, ritkábban térnek vissza felülvizsgálatra, és ezek az alkalmak túlságosan rövidek ahhoz, hogy az alantasan jelentkező személyiségzavarok jelei az orvos figyelmét felkeltsék. Fontos lenne, hogy az epilepsziás betegnek állandó neurológus kezelőorvosa legyen, aki a rendszeres találkozások alkalmával egyre jobban meg tudja ismerni a beteget. A beteg a rohamok megszüntetése után is élhet meg olyan változásokat, melyek általános jóllétét, vagy akár betegségének kedvező prognózisát fenyegetik, így a neurológus vállalja az a teher nyomja, hogy a fizikai tünetek mellett a „lelki változásokat” is figyelemmel kísérelje, és szem előtt tartsa, hogy ezek közös metszete, a központi idegrendszer, szoros kölcsönhatások által szabályozza a test és a psziché működését egyaránt. A betegség és a betegségtudat testi, lelki, szociális következményei, a ro-

hamok kiszámíthatatlansága meghatározó a negatív érzelmek kialakulásában⁵⁵. Megfelelő támogatással azonban a hozzáállás, és ezáltal a kezelés sikeressége is nagymértékben befolyásolható. A multidiszciplináris megközelítés közvetlen és közvetett módon egyaránt segíthet az együttműködés, ezáltal a kezelésre adott válasz, nem utolsósorban pedig az életminőség javításában.

A pszichiátriai kivizsgálás során lelepleződnek a páciens lehetséges személyiségzavarai, de egyéb pszichés tünetek is, melyek gyökere néha a rohamokéval azonos agyi elváltozásban vagy patológiás működésben rejlik, de akár a rohamok okozta összetett pszichés megterhelés következménye is lehet³. Ezekben az esetekben a pszichiáter felállítja a személyiségzavar vagy más pszichés zavar diagnózisát, majd a tünetek súlyosságának függvényében eldönti a gyógyszeres kezelést, illetve a pszichoterápia szükségességét, ami a személyiségzavarok nagy többségében már önmagában is képes számottevő javulást előidézni. Ilyenkor lehetőség szerint pszichológussal is együttműködve enyhíteni lehet a tüneteket, elősegíteni a betegség elfogadását és az azzal való együttélést, az önértékelés javítását, a kiszolgáltatottság és megbélyegzettség érzésének, az elszigeteltségnek az enyhítését, illetve olyan életvezetési útmutatás is adható, aminek segítségével a beteg teljesebb életet élhet.

A személyiségzavarokkal általában együtt járó viselkedési zavarok is eredményesen javíthatók, ezáltal a beteg jobb eséllyel lesz képes akár munkahelyén helytállni, akár az interperszonális kapcsolataiban betöltött szerepeknek megfelelni. Itt kiemelendő a terápiarezisztens, műtétre jelölt betegek esetén is a várható javulás. A compliance javításával a gyógyszeres előírások betartása mellett a beteg rávezethető a veszélyes helyzetek elkerülésére és káros szokásai elhagyására, ami jótékonyan befolyásolhatja az epilepsziás rohamok gyakoriságát, és a velük járó gyakori balesetek, sérülések elkerülését is.

Egyes szerzők az epilepsziás betegek életminőségét legjelentősebben az alvással, a depressziós hangulattal és a szorongással kapcsolatos problémákkal és az anti-epileptikumok számával hozták összefüggésbe¹⁹, melyeken a megfelelő pszichiátriai, pszichológiai terápiák nagymértékben segíthetnek.

Mindezek mellett a részletes pszichiátriai kivizsgálás felfedi a páciens vulnerabilitását, ami az anti-epileptikum kiválasztásánál is fontos tényező lehet, ha a kezelőorvos igyekszik olyan gyógyszeres készítményeket választani, melyeknek a lehető legkevesebb a pszichés mellékhatása, illetve figyelemmel kíséri a pszichés tünetek megjelenését, így ezek megfelelő pszichiátriai kezeléssel időben ellensúlyozhatók.

Hasonlóképpen, olyan betegeknél, akik személyiségük, családi kórelőzményeik vagy szociális háttérük miatt alkohol, vagy más szerek használatával kapcsolatos problémával küzdenek, az orvos a ritkán, de akár

súlyos formában előforduló májtoxicitás, illetve az erre utaló jelek fokozott figyelembevételével választhat anti-epileptikumot. Ezzel együtt a kezelőorvos pszichiáter és lehetőség szerint szociális munkás segítségével próbálhatja a beteget helyzetéből kimotozni és a terápia sikerességét is elősegíteni.

A compliance javításával a gyógyszeres kezelés hatékonysága is realisabban megítélhető, és nem vezet félre a kezelőorvost az együttműködés hiánya, így eldönthető, hogy maga a készítmény megfelelő-e a rohamok kordában tartására. A dózisznövelés vagy az anti-epileptikum cseréje így nem hiábavaló, hanem valóban a tünetek enyhítését szolgálja.

Azon betegek esetében, akik hajlamosak a szomatizációra, gyakran nehezen megítélhető, hogy a jelzett panaszok, észlelt mellékhatások valós, objektív szervi elváltozások talaján, vagy a szenvedés testre való kivetülése eredményeként jelentkeznek. Ilyenkor a pszichiátriai vizsgálat és kezelés segítséget nyújt úgy az orvos tájékozódásában, mint a beteg panaszainak enyhítésében. Ugyanakkor a hisztrionikus betegek esetében könnyebb lehet elkülöníteni a PNER-t az epilepsziás rohamtól, ezáltal a beteget megkímélve az anti-epileptikumok szükségtelen használatától, illetve a pszichiáterhez való átirányítás a rohamok enyhülését segítheti elő.

Az epilepsziához társuló személyiségzavarok változatosak és különböző súlyosságúak lehetnek, sok esetben akár pszichés zavar intenzitását is elérhetik. A személyiségzavarok és az epilepszia közötti ok-okozati összefüggések nem teljesen tisztázottak, így terápiás szempontból ezek jelentősége jelenleg nem kiemelt fontosságú. Előfordulásuk gyakorisága fontossá teszi a korai felismerést, és felhívja a figyelmet az epilepszia interdiszciplináris megközelítésének hasznosságára. A rohamszám csökkentése mellett fontos cél, hogy az epilepsziás páciens betegségén túlmutatóan emberként, helyzetének minden velejárási nehézségével együtt tekintsük, és sikeresen vezessük a lehető legteljesebb körű segítségnyújtás útján a rendelkezésünkre álló ismeretek és eszközök felhasználásával.

A betegek egyéniségére, problémáira, nemére, iskolázottságára és társadalmi helyzetére szabott összetett interdiszciplináris segítségnyújtás jelentősen javítja az epilepszia kezelésének sikerességét, emellett az egyén életminőségére is jelentős hatással lehet. A betegek pszichés tüneteinek, viselkedészavarainak, interperszonális kapcsolatainak, együttműködésének, reintegrációjának javítása nemcsak a páciensre és környezetére, de a társadalom egészére kirótt teher oldásában is jelentős hatást gyakorolhat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS – Köszönjük dr. Kelemen Krisztinának és dr. Szatmári Szabolcsnak a kézirat kritikus olvasását és a tartalmas észrevételeket.

Irodalom




- Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49(7):1230-8. PMID: 18363709. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>
- Rodin EA. Psychiatric disorders associated with epilepsy. *Psychiatric Clinics of North America* 1978;1(1):101-15. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(18\)31079-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)31079-7)
- Szucs A, Horvath A, Fabo D, Szabo G, Kovacs A, Halasz P. Pszichiátriai zavarok epilepsziában: klinikai jelenségek [Psychiatric disorders in epilepsy: clinical phenomena]. *Neuropsychopharmacol Hung* 2017;19(3):147-58. Hungarian. PMID: 29306906.
- Disney KL, Weinstein Y, Oltmanns TF. Personality disorder symptoms are differentially related to divorce frequency. *Journal of Family Psychology* 2012;26(6):959-65. <https://doi.org/10.1037/a0030446>
- Sher KJ, Trull TJ. Substance use disorder and personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4(1):25-9. PMID: 11814392. <https://doi.org/10.1007/s11920-002-0008-7>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Szekeres G. Milyen változásokat hoz a pszichiátriában a BNO-11?. *Lege Artis Medicinæ* 2019;29(01-02):89-93. <https://doi.org/10.33616/lam.29.011>
- International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021 <https://icd.who.int/browse11>.
- Fountoulakis KN, Leucht S, Kaprinis GS. Personality disorders and violence. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(1):84-92. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f31137>
- Hughes JR. A review of the usefulness of the standard EEG in psychiatry. *Clin Electroencephalogr* 1996 Jan;27(1):35-9. <https://doi.org/10.1177/155005949602700106>
- Beeney JE, Levy KN, Gatzke-Kopp LM, Hallquist MN. EEG asymmetry in borderline personality disorder and depression following rejection. *Personal Disord* 2014;5(2):178-85. PMID: 24364503; PMID: PMC4137775. <https://doi.org/10.1037/per0000032>
- Zarnowski O, Ziton S, Holmberg R, Musto S, Riegle S, Van Antwerp E, et al. Functional MRI findings in personality disorders: A review. *J Neuroimaging* 2021;31(6):1049-66. PMID: 34468063. <https://doi.org/10.1111/jon.12924>
- Chen CM, Dufour MC, Yi HY. Alcohol Consumption Among Young Adults Ages 18-24 in the United States: Results from the 2001-2002 NESARC Survey. *Alcohol Res Health*. 2004;28(4):269-80. PMID: PMC6601671.
- Volkert J, Gablonski T, Rabung S. Prevalence of personality disorders in the general adult population in Western countries: Systematic review and meta-analysis. *B J Psych* 2018;213(6):709-15. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.202>
- Winsper C, Bilgin A, Thompson A, Marwaha S, Chanen AM, Singh SP, et al. The prevalence of personality disorders in the community: a global systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2020;216(2):69-78. PMID: 31298170. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.166>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., Text Revision). Washington, DC: 2000.
- Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(12):1580-6 PMID: 1200777. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760300118011>
- Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977;34(8):454-67. PMID: 889477. <https://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500200014003>
- Kováts D, Császár N, Haller J, Juhos V, Sallay V, Békés J, et al. Factors affecting quality of life in Hungarian adults with epilepsy: A comparison of four psychiatric instruments. *Epilepsy Behav* 2017;74:45-58. PMID: 28686907. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.035>
- Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005;7(2):161-71. PMID: 16054870. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.014>
- Halász P. Az alvás és az epilepszia szoros kapcsolatának újabb vizsgálatai: az epilepszia mint az alvási plaszticitásfunkció epilepsziás transzformációja. *Ideggyogy Sz* 2019;72(09-10):304-14. <https://doi.org/10.18071/isz.72.0304>
- Dinkelacker V, Xin X, Baulac M, Samson S, Dupont S. Interictal epileptic discharge correlates with global and frontal cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;62:197-203. PMID: 27494355. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.009>
- Holmes GL. What is more harmful, seizures or epileptic EEG abnormalities? Is there any clinical data? *Epileptic Disord* 2014;16(1):S12-22. PMID: 25323031; PMID: PMC5410369. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0686>
- Johnson MR, Shorvon SD. Heredity in epilepsy: Neurodevelopment, comorbidity, and the neurological trait. *Epilepsy Behav* 2011;22(3):421-7. ISSN 1525-5050 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.07.031>
- Swinkels WA, Duijzens IJ, Spinhoven P. Personality disorder traits in patients with epilepsy. *Seizure* 2003;12(8):587-94. PMID: 14630499. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(03)00098-0)
- Duijzens IJ, Haringsma R, Eurlings-Bontekoe EHM, Diekstra RFW. Vkp Handleiding Van De Vragenlijst Voor Kenmerken Van De Persoonlijkheid: DSM-IV En ICD-10. 1999. Leiderdorp: Datec; 1999. 2006.
- Derogatis LR. SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual. Baltimore: Clinical Psychometric Research; 1977.
- Bauer H, Duijzens IJ. Personality disorders in pulmonary patients. *Br J Med Psychol* 1998;71(Pt 2):165-73. PMID: 9617470. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1998.tb01377.x>
- Sutin AR, Zonderman AB, Ferrucci L, Terracciano A. Personality traits and chronic disease: implications for adult personality development. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013;68(6):912-20. PMID: 23685925; PMID: PMC3805287. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt036>
- Lopez-Rodriguez F, Altshuler L, Kay J, Delarhim S, Mendez M, Engel J Jr. Personality disorders among medically refractory epileptic patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11(4):464-9. PMID: 10570759. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.464>
- Spitzer RL, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II, 5/1/86). New York: New York State Psychiatric Institute, Biometric Research Department; 1987
- Novais F, Franco A, Loureiro S, Andrea M, Figueira ML, Pimentel J, et al. Personality patterns of people with medically refractory epilepsy. Does the epileptogenic zone matter? *Epilepsy & Behavior* 2019;97:130-4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.049>
- Millon T. Manual for Millon Clinical Multiaxial Inventory II (MCMI-II). Minneapolis, MN: National Computer Systems. 1987
- Pizzi AM, Chapin JS, Tesar GE, Busch RM. Comparison of personality traits in patients with frontal and temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav* 2009;15(2):225-9. PMID: 19318135. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.028>
- Trebuchon A, Bartolomei F, McGonigal A, Laguitton V, Chauvel P. Reversible antisocial behavior in ventromedial prefrontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013;29(2):367-73. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.007>
- Baishya J, Rajiv KR, Chandran A, Unnithan G, Menon RN, Thomas SV, et al. Personality disorders in temporal lobe epilepsy: What do they signify? *Acta Neurologica Scandinavica*. 2020. <https://doi.org/10.1111/ane.13259>
- Harris CL, Dinn WM, Marcinkiewicz JA. Partial seizure-like symptoms in borderline personality disorder. *Epilepsy & Behavior* 2002;3(5):433-8. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00521-8](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00521-8)

38. *Trimble M.* Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:41-5. <https://doi.org/10.1111/epi.12104>
39. *Jha S, Patel R.* Kluver-Bucy syndrome - an experience with six cases. *Neurol India* 2004;52(3):369-71. PMID: 15472430.
40. *Waxman SG, Geschwind N.* The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Archives of General Psychiatry* 1975;32(12):1580-1586. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760300118011>
41. *Çolak B, İlhan RS, Duman B.* Rethinking geschwind syndrome beyond temporal lobe epilepsy. *Noro Psikiyatrs Ars* 2021;58(3):169-70. PMID: 34526836; PMCID: PMC8419725.
42. *Janz D.* The psychiatry of Idiopathic Generalized Epilepsy. In: *The Neuropsychiatry of Epilepsy. Trimble M, Schmitz B, eds.* Cambridge University Press; 2002. pp. 41-61. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544354.004>
43. *Trimble M.* Cognitive and personality profiles in patients with juvenile myoclonic epilepsy. In: *Schmitz B, Sander T (Eds).* Juvenile myoclonic epilepsy: The Janz syndrome. London: Wrightson Biomedical Publishing Ltd.; 2000. pp. 101-9.
44. *Hermann B, Whitman S.* Behavioral and personality correlates of epilepsy: A review, methodological critique, and conceptual model. *Psychological Bulletin* 1984;95(3):451-97. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.95.3.451>
45. *Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR.* Amygdala enlargement in dysthymia - a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biological Psychiatry* 1999;46(12):1614-23. ISSN 0006-3223 [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00212-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00212-7)
46. *Pitkänen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N, Puhakka N.* Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis* 2019;123:42-58. PMID: 29782966; PMCID: PMC6240498. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.007>
47. *Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD.* The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *Neuroscientist* 2018;24(2):186-200. PMID: 28468530. <https://doi.org/10.1177/1073858417705840>
48. *Latas M, Milovanovic S.* Personality disorders and anxiety disorders: what is the relationship? *Curr Opin Psychiatry* 2014;27(1):57-61. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000025>
49. *Fava M, Farabaugh AH, Sickingner AH, Wright E, Alpert JE, Sonawalla S et al.* Personality disorders and depression. *Psychol Med* 2002;32(6):1049-57. PMID: 12214786. <https://doi.org/10.1017/S0033291702005780>
50. *Thapar A, Kerr M, Harold G.* Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy & Behavior* 2009;14(1), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.004>
51. *Espinosa-Garcia C, Zeleke H, Rojas A.* Impact of stress on epilepsy: Focus on neuroinflammation – A mini review. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):4061. <https://doi.org/10.3390/ijms22084061>
52. *Robinson E, DiIorio C, DePadilla L, McCarty F, Yeager K, Henry T, et al.* Psychosocial predictors of lifestyle management in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(3):523-8. PMID: 18595777; PMCID: PMC3150734. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.05.015>
53. *Kobau R, DiIorio C.* Epilepsy self-management: a comparison of self-efficacy and outcome expectancy for medication adherence and lifestyle behaviors among people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(3):217-25. PMID: 12791322. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00057-X](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00057-X)
54. *Liu Z, Yin R, Fan Z, Fan H, Wu H, Shen B, et al.* Gender differences in associated and predictive factors of anxiety and depression in people with epilepsy. *Front Psychiatry* 2020;11:670. PMID: 32754069; PMCID: PMC7365887. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00670>
55. *Kováts D, Császár-Nagy N, Juhos V, Sallay V, Békés J, Fabó D, et al.* Epilepsziás betegek életminőség-vizsgálata a megküzdési stratégiákkal és a betegségészleléssel összefüggésben. *Ideggyogy Sz* 2018;71(05-06):184-96. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0184>

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Compliance- és betegtútvizsgálat betegségmódosító kezelés alatt álló sclerosis multiplexes betegeknel

MÁTYÁS Klotild¹ , BOBÁL Tamás² , ABONYI Zsolt³ ¹Heves Vármegyei Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Eger²IQVIA Central and Eastern Europe Consulting, Budapest³Inspira Research Kft., Budapest | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0309> | www.elitmed.hu

Levelező szerző

(correspondent):
Dr. MÁTYÁS Klotild,
Heves Vármegyei Markhot
Ferenc Oktatókórház
I. Neurológiai Szakrendelés;
3300 Eger, Knézich Károly u. 1.
Telefon: +3636411444,
fax: +3636410152,
e-mail:
matyasklotild@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-8645-0217>

Érkezett:

2023. március 1.

Elfogadva:

2023. augusztus 31.

Háttér és cél – Az epidemiológiai adatok és a kezelt betegek száma alapján felmerül, hogy a magyar sclerosis multiplexes (SM) betegek alacsonyabb számban, illetve kisebb arányban kapnak betegségmódosító kezelést (DMT), mint egyes környező országok SM-betegei. Ennek okát próbáltuk kideríteni.

Módszerek – Először a betegek compliance-ét elemeztük a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) anonimizált adatbázisa alapján. A NEAK vénybejelentési adatait 2014. július 1. és 2021. február 28. közötti időszakra vonatkozóan vizsgálva összesen 5441 beteg került be az elemzésbe. A vizsgálat másik részében az SM-betegek betegtújának kvantitatív és kvalitatív felmérését végeztük.

Eredmények – A vizsgálatok szerint a magyar SM-betegek compliance-e a nemzetközi SM-terápiás adatokhoz képest is jó, az egyéb neurológiai, illetve más, például cardiovascularis betegségekéhez képest pedig kiemelkedő. Nem mondható ez el a betegek megkérdezése alapján történt betegtútelezés eredményéről. A betegek jelezték, hogy gyakran nehezen férnek hozzá az állami egészségügyi ellátáshoz. Betegtújukat követve kiderült, hogy 3–5 orvosnál (házi orvos, különböző szakorvosok) kellett megjelenniük a diagnózis megszületéséig. Az SM-centrumokról viszont pozitív visszajelzést adtak. Bízunk a gondozó orvosokban, empátikusnak találják őket, amellett, hogy több időt igényelnének az életmódra vonatkozó kérdések megbeszélésére.

Következtetés – Egyes környező országokkal összehasonlítva Magyarországon alacsonyabb a kezelt SM-betegek aránya, ami,

Assessment of compliance and patient pathway among multiple sclerosis patients on disease modifying treatment
Mátyás K, MD; Bobál T; Abonyi Zs

Background and purpose – Epidemiological data and the number of patients treated suggest that the proportion of Hungarian patients with Multiple Sclerosis (MS) receiving disease-modifying therapy (DMT) is lower than in some neighboring countries. We investigated possible reasons for this.

Methods – First we analysed patient compliance based on an anonymised database of the National Health Insurance Fund (NHIF). A total of 5441 patients were included in the analysis from NHIF prescription data from 1 July 2014 to 28 February 2021. In the second part of the study, a quantitative and qualitative assessment of patient journeys of MS patients was conducted.

Results – The compliance of Hungarian MS patients is good compared to international MS treatment data and outstanding compared to other neurological and other diseases, e.g. cardiovascular. This cannot be said about the results of the patient pathway analysis based on patient interviews. Patients indicated that they often have difficulty accessing public health care. Tracing their pathways revealed that they needed to see 3–5 doctors (general practitioner, various specialists) before a diagnosis was made. However, they gave positive feedback about MS Centres. They trusted their doctors, found them empathetic, but they would have liked more time to discuss lifestyle issues.

Conclusion – Compared to some neighboring countries, Hungary has a lower proportion of patients with treated MS, which, given the good compliance of patients, highlights the problem of patient path in Hungary. Further training of fellow physicians is also a

mivel a betegek compliance-e megfelelő, a hazai betegútproblémára hívja fel a figyelmet. Az orvoskollégák továbbképzése az SM-specialista neurológusoknak is feladata. Ahogyan a stroke leggyakoribb tüneteit sikerült bevezetni a közgondolkodásba, cél lehet ugyanez az SM-mel kapcsolatban is.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, betegségmódosító kezelés, adatbázis, betegút, compliance, adherencia, perzisztencia, Magyarország

task for neurologists specialising in MS. Just as the most common symptoms of stroke have been successfully introduced into the public consciousness, the same can be the aim for MS.

Keywords: multiple sclerosis, disease modifying therapy, database, patient pathway, compliance, adherence, persistence, Hungary

Asclerosis multiplex az egyik leggyakoribb – gyulladáshoz és degeneratív jegyeket is mutató –, jelenleg autoimmunnak tartott központi idegrendszeri betegség. Gyakorisága földrajzi területenként, éghajlati övenként különböző, az Egyenlítőtől távolodva nő. Az MS Atlas szerint (2020)¹ 2,8 millióra becsülik a Földön élő SM-betegek számát (35,9 fő/100 000 lakos). A 2013-tól indított vizsgálatuk szerint az SM prevalenciája minden földrajzi régióban nő. A 75 vizsgált ország összesített adatai alapján az incidencia 2,1/100 000 fő/év, az átlagéletkor a diagnóziskor 32 év, a nők aránya a férfiakhoz képest kétszeres. Magyarország a közlemény alapján a közepes rizikójú országok közé tartozik, míg Kanada a világszerte 200/100 000 fő feletti prevalenciával. Az egész országot átfogó epidemiológiai vizsgálat Magyarországon eddig nem történt. Megyei és regionális vizsgálatok eredményei kerültek közzé: Pécs (1994)², Székesfehérvár (1994)³, Szeged (1998, 2001, 2014, 2020)⁴⁻⁷, Debrecen (2015)⁸. Országos adatokat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisának elemzése alapján közölték (Budapest 2020)⁹, ami alátámasztotta, hogy a betegszám már a 2010-es évekre országosan 10 ezer fő fölé emelkedhetett. A legfrissebb adatok szerint, a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján vezetett betegregiszter elemzése alapján⁷ a prevalencia 101,8/100 000 fő, míg a budapesti NEAK-adatbázis elemzése eredményeképpen közölt adat⁹ 127,2/100 000 fő, vagyis a magyar SM-betegek száma több mint 10 000-re tehető. Közülük jelenleg 4500 beteg részesül betegségmódosító gyógyszeres kezelésben.

Az irodalomban kevés adat található az egyes országok DMT-ben részesülő SM-betegeinek számáról. Piackutatások ugyan rendszeresen történnek, de ezek eredményeit nem publikálják. Nemzeti regiszter kevés országban létezik, bár ezek száma örövendetes módon egyre nő. Az elérhető adatok alapján¹⁰ az látszik, hogy a nyugati világban a kezelt betegek száma többnyire magasabb, és régiókn-

RÖVIDÍTÉSEK

DMT: betegségmódosító kezelés (Disease Modifying Therapy)

im.: intramuscularis

iv.: intravénás

PP: primer progresszív

RR: relapszáló-remittáló

sc.: subcutan

SM: sclerosis multiplex

SP: szekunder progresszív

ban is vannak olyan országok, ahol az epidemiológia alapján számított összes beteg nagyobb része kap DMT-t, mint hazánkban. Egy kelet- és közép-európai szakértő testület közleményének¹¹ megállapításai közt szerepel, hogy földrajzi régióknak országai – különböző mértékben – kevésbé engedhetik meg a DMT-k finanszírozását, mint a nyugati országok. Mellette említik, hogy a kelet- és közép-európai országokban a munkaképes korú SM-betegek 40%-a nem dolgozik. A környező országokban a hazánkéhoz hasonló betegségprevalencia⁹: Ausztria 158,9/100 000, Lengyelország 108,5/100 000, Horvátország 143,8/100 000, Bajorország 166,7–266,36/100 000. A DMT-t kapó betegek számáról – mint korábban említettük – sokkal kevesebb hozzáférhető adat áll rendelkezésre. Csehországban – ReMuS (2021)¹² – 14 419 a kezelték száma (10,51 millió lakos), ami lényegesen magasabb, mint Magyarországon.

Felmerül a kérdés, hogy mi állhat a különbség hátterében azon túl, hogy az új kezelésekhez általában finanszírozási okból később férhetnek hozzá hazánkban a betegek, mint több szomszédos országban¹³. Vizsgálatunkban egyrészt a beteg-együttműködés minőségét mértük fel

abból a célból, hogy esetleg a rosszabb compliance okozhatja-e Magyarországon a kezelték alacsonyabb számát, másrészt a betegutak kvalitatív (mélyinterjú felvétele) és kvantitatív (kérdőíves megkeresés) elemzésével, a betegség felismerésének időtartamát és a gyógyszeres terápia indításának előzményét igyekeztünk felderíteni.

Módszer

Alapfogalmak^{14, 15}

A *compliance* (megfelelés, engedelmesség) kifejezi, hogy mennyire felel meg a beteg az orvostól kapott terápiás előírásnak, mennyire tartja be az orvos utasításait. A kulcs az orvos kezében van, a beteg a folyamatban passzív szerepet játszik. Az *adherencia* (együtműködés, terápiahűség) WHO szerinti meghatározása: „az egyén egészségsügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszerszedés, diéta és az életmódváltozás területén”. A beteg a terápia aktív résztvevője. A WHO kiemeli a compliance és az adherencia közti különbséget: a betegek együtműködéséhez szükséges, hogy a beteg egyetértsen azokkal az ajánlásokkal, javaslatokkal, amelyeket a kezelés során követnie kell. A külső motiváció mellett belső motiváció, egészségtudatosság is szükséges. A *perzisztencia* a folyamatos gyógyszerszedés időtartamát jelzi. Kiválóan alkalmas a compliance és az adherencia mérésére. A perzisztencia vizsgálata során definiálni kell egy napokban meghatározott, úgynevezett terápiás rést (permissible gap, grace-period), amíg megengedett a terápia átmeneti szüneteltetése.

A beteg-együtműködés megítélése

A beteg-együtműködés megítélésére az IQVIA segítségével a NEAK vénybejelentési adatait használtuk fel, ami a lakosság 100%-át lefedő, részletes, betegsintű, de anonim betekintésre ad lehetőséget. A vizsgált időszak 2014. július 1. és 2021. február 28. között volt. A vizsgálati populáció beválasztási kritériumai a következők voltak: a beteg legalább egy betegségmódosító kezelésben részesült a vizsgált időszakban, és a terápia indulása előtt legalább 1 éves SM-mel kapcsolatos betegsége történet látható a betegútban. A tanulmány e részének célja az volt, hogy áttekintést és teljes képet adjon az SM-betegek compliance-éről. Az eredmények statisztikai szignifikanciájának mérése χ^2 -próbaival történt. (A χ^2 -próba két minőségi változó közötti kapcsolat elemzésére alkalmazható statisztikai próba. Segít kideríteni, hogy két minőségi változó közötti hasonlóság vagy különbség a véletlennek, vagy a közöttük levő kapcsolatnak köszönhető-e.)

A betegpopulációra számított compliance kiszámítási módja: a teljes vizsgált populáció esetében a DMT típusától függetlenül megállapítjuk az összes nap számát,

amelyre megtörtént a gyógyszerkiváltás, és ezt az értéket elosztjuk az összes beteg esetében lehetséges terápiás napok számával (az első DMT és a vizsgálat vége között eltelt napok). Ebben a fajta vizsgálatban a bármilyen ok miatt szünetelt kezelés noncompliant időszakként jelenik meg (például különböző DMT-k közötti váltás miatti terápiás szünet, várandósság stb.). Azonban, ha úgynevezett *súlyozott átlagot* számítunk, az egyes DMT-k esetében az adagolás gyakorisága és a terápia hossza alapján számítjuk a terápiahűséget. Ekkor minden beteg esetében azonosítjuk az összes kiváltott terápiás napot, és elosztjuk a terápián töltött összes idővel. Az így kapott DMT-nként mért compliance-értéket súlyozzuk a vizsgált időszakban az adott terápián lévő betegek számával, és átlagot vonunk belőle.

A vizsgált szempontok

Arra kerestünk választ, befolyásolja-e a betegek compliance-ét az életkor, a nem, a gyógyszerbeviteli forma (orális vagy parenteralis), az, hogy platform-, vagy magasabb hatékonyságú szert kap-e, és a terápia kezdetétől eltelt időtartam. Ezekkel kapcsolatban *nullhipotéziseket* állítottunk fel (a statisztikai módszer miatt a nullhipotézist úgy kellett megfogalmazni, hogy nem függenek egymástól a vizsgált „minőségi változók”). Nullhipotéziseink: 1. a compliance mértéke és az életkor egymástól független változók, 2. a compliance mértéke és a nem egymástól független változók, 3. a platform- és a magasabb hatékonyságú szereket alkalmazó betegek compliance-e egymástól független változók, 4. a compliance mértéke és a gyógyszerbeviteli forma egymástól független változók, 5. a compliance mértéke és a terápia kezdő éve (milyen hosszan van az adott kezelésen a beteg) egymástól független változók. A compliance-vizsgálatnál, ha a beteg több terápiát kapott a vizsgálati időszakban, többször is szerepel az elemzésben. Így a compliance-vizsgálatban szereplő betegek összlétszáma magasabb, mint a vizsgált populációt leíró úgynevezett disztinkt betegszám.

A jelen vizsgálatban azok a *gyógyszerek* szerepelnek, amelyek az adott időszakban NEAK-finanszírozást kaptak. Platformszerek: Orális: dimetil-fumarát, teriflunomid. Parenteralis: glatiramer acetát, interferon béta-1a im. és sc., interferon béta-1b sc. Magas potenciálú szerek: Orális: fingolimod, kladribin. Parenteralis: natalizumab iv., alemtuzumab iv., okrelizumab iv. A compliance mérésére az alkalmazási előírásokban leírt terápiás adagolási gyakoriságot vettük alapul, illetve az ez alapján kalkulált napi terápiás dózist.

A *betegutak* felmérése egy hazai SM-betegek bevonásával készített átfogó kvantitatív (80 fő) és kvalitatív (a 80 betegből 12 fő) vizsgálatról történt 2021. május–júliusban. A kvantitatív, körülbelül 25 perc alatt kitölthető kérdőíves vizsgálat kérdései a betegút mellett a betegek tüneteire, a betegség miatti nehézségekre, az egészség-

ügyi ellátással való elégedettségre is vonatkoztak. A vizsgálat kvalitatív része 50 perces mélyinterjú formájában történt. Az Inspira Research Kft. piackutatása során olyan, SM-centrumban kezelt betegeket kerestek meg, akiknél a vizsgálat előtti három évben született diagnózis, illetve indult el a betegségmódosító kezelés.

Eredmények

Beteg-együttműködés

Compliance tekintetében a következő paramétereket vizsgáltuk: életkor, nem, a platformgyógyszer beviteli formája, platform vagy magas hatékonyságú-e a gyógyszer, illetve a terápia kezdete óta eltelt időtartam.

A NEAK vénybejelentési adatait 2014. július 1. és 2021. február 28. közötti időszakra vonatkozóan vizsgálva összesen 5441 beteg került be az elemzésbe.

Az alkalmazott módszertan szerint egy beteg akkor tekinthető terápiát követőnek, ha az első terápiás nap és a kutatás vége között kiváltott dózisai által lefedett terápiás napok legalább 70%, 80% vagy 90% felett fedték az első és utolsó terápiás nap között eltelt teljes időt. A 70% alatti érték noncompliant kategória. Az ábrákon szín-skálával jeleztük ezeket a csoportokat; a grafikonok az adott szempont szerinti populációk összlétszámát, valamint azt mutatják, hogy ezeken belül milyen az egyes „compliance-mértékű” csoportba tartozó betegek százalékos megoszlása.

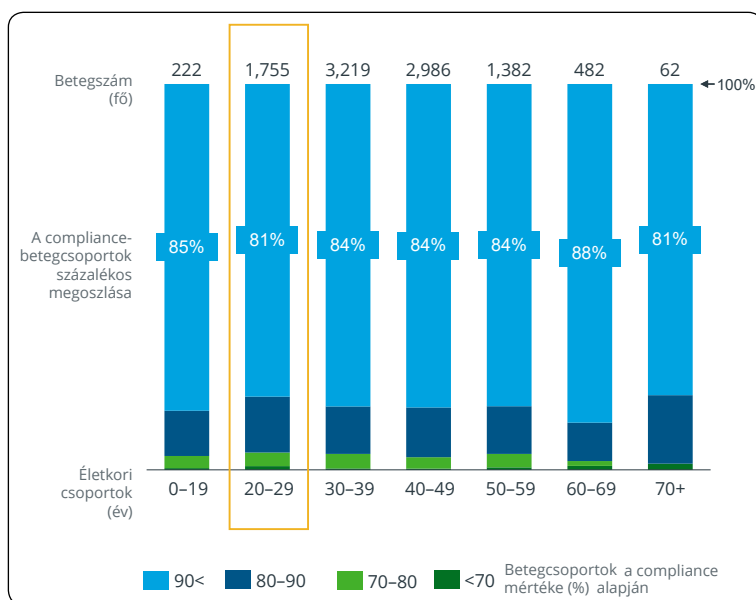
A vizsgált betegpopuláció adatait (disztingt betegszám) az **1. táblázat** foglalja össze.

Korcsoportok szerinti compliance

$\chi^2 = 0,0049473$, $p < 0,05$, aminek alapján 95%-os szinten elvethetjük azt a nullhipotézist, hogy a korcsoportok és a compliance független változók, mert a compliance bizonyos korcsoportok között eltérő (**1. ábra**). A post-hoc tesztek elvégzése után azt láttuk, hogy a korcsoportok között csak csekély eltérések vannak. A 20–29 éves korosztályban alacsonyabb a compliance, mint az idősebb korcsoportokban – kivéve az igen alacsony létszámú 70 év feletti korosztályt –, de az idősebb korosztályok közötti különbségek nem szignifikánsak. Összességében tendencia sem figyelhető meg, nem mondhatjuk, hogy az idősebb betegek compliance-e jobb. Azt viszont megál-

1. táblázat. A vizsgált betegpopuláció adatai

Életkor	Betegszám			A betegek aránya %	
	Férfi	Nő	Összesen	Férfi	Nő
0–19	90	117	207	43%	57%
20–29	384	719	1103	35%	65%
30–39	567	1157	1724	33%	67%
40–49	447	969	1416	32%	68%
50–59	201	459	660	30%	70%
60–69	87	144	231	38%	62%
70+	31	69	100	31%	69%
Összesen	1807	3634	5441	33%	67%



1. ábra. Compliance életkori csoportok szerint

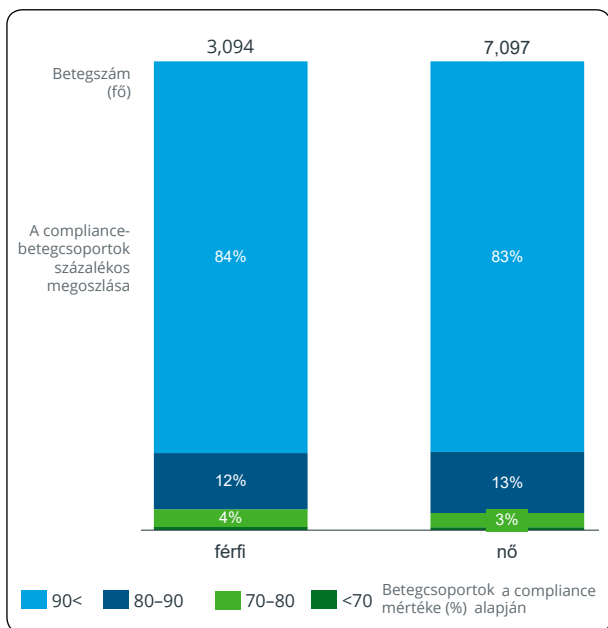
lapíthatjuk, hogy a 20–29 éves korosztály compliance-e rosszabb, mint a többi korosztályé (ismét kivéve az igen alacsony létszámú 70 évnél idősebb csoportot.)

Nemek szerinti compliance

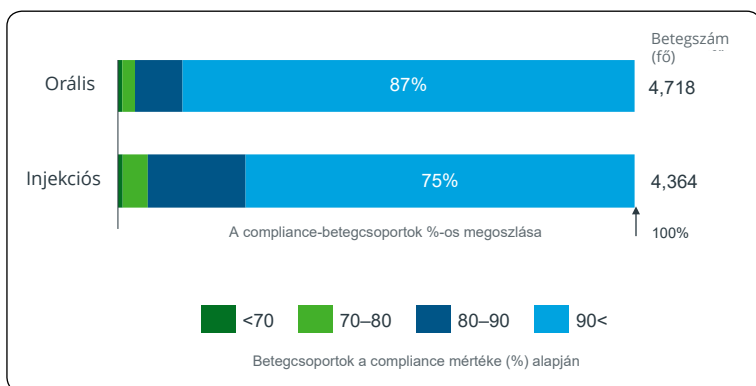
$\chi^2 = 0,137699549$, $p > 0,05$, így 95%-os biztonsággal nem vethetjük el a nullhipotézist, vagyis a nem és a compliance függetlenek egymástól (**2. ábra**). Nem igazolható különbség a nők és a férfiak compliance-e közt.

Gyógyszerbeviteli formák szerinti compliance

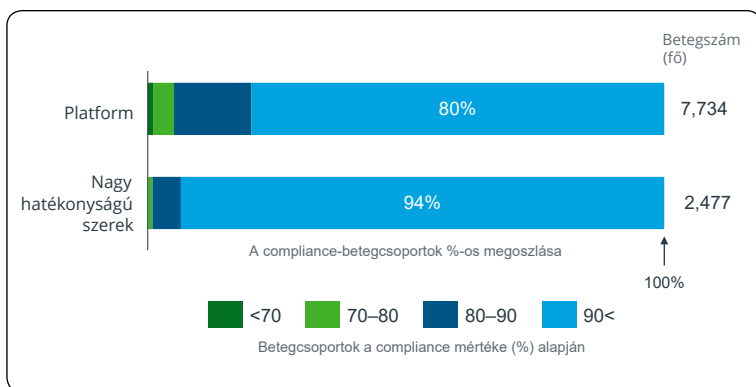
$\chi^2 = 7,56315E-76$, $p < 0,01$; nullhipotézist 99%-os szinten elvethetjük, tehát a compliance nem független a gyógyszeres kezelés formájától (**3. ábra**). A compliance



2. ábra. Compliance különbség nemek szerint



3. ábra. Gyógyszerbeviteli formák szerinti compliance (platformszerek)



4. ábra. Compliance az alapján, hogy platform-, vagy magasabb hatékonyságú szert kap a beteg

mindkét adagolási forma esetén abszolút értékben magas, de megfigyelhető, hogy az orális alkalmazás esetén ez az érték még jobb, mint az öninjekciós formánál.

Compliance az alapján, hogy platform-, vagy magasabb hatékonyságú szert kap a beteg

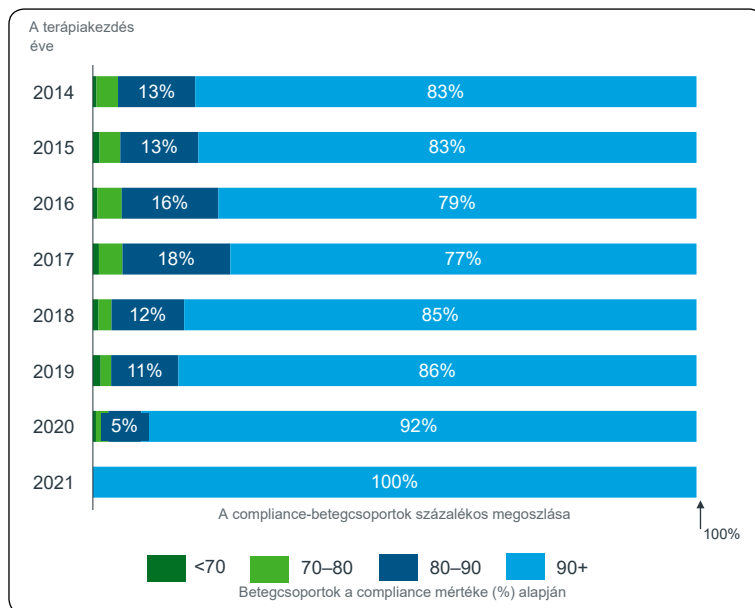
$\chi^2 = 3,79701E-55, p < 0,01$; így a nullhipotézist 99%-os szinten elvethetjük, következésképp a platformszereken és a magasabb hatékonyságú szereken levő betegek compliance-e különbözik (4. ábra). A platformszereket alkalmazók compliance-e alacsonyabb.

Compliance a DMT kezdetének időtartama szerint

$\chi^2 = 5,44261E-10, p < 0,01$; a nullhipotézis 99%-os szinten elvethető, így a terápia kezdetétől eltelt időtartam és a compliance nem független (5. ábra). Az viszont nem igaz, hogy a compliance az évek múlásával folyamatosan csökken. Azt láttuk, hogy a 2019-ben indult terápiáknál rosszabb a compliance a 2020-ban indulókhöz képest, és a 2017-ben indulóknál szintén rosszabb a 2018-ban kezdőkhöz képest. Ezek a példák alátámasztják a feltételezést, de nem szignifikánsak minden következő évben. Egyes években a compliance nagyon hasonló marad. További érdekes eredmény, hogy 2014-ben és 2015-ben magasabb volt a compliance, mint 2016-ban vagy 2017-ben, azaz néhány évben fordított változás tapasztalható az előző év(ek)hez képest a complianceben, ami ellentmond az eredeti feltételezésnek. A betegek csoportosítása az első terápia éve szerint történt. Az azonos évben terápiát kezdő betegeket soroltuk egy-egy csoportba, és így vizsgáltuk meg az egyes csoportokban tapasztalt átlagos terápiahűséget.

Összességében is jó átlagos compliance-értékeket találtunk vizsgálatunkban: a betegek több mint felének (53%) a compliance-e 90%-os vagy annál jobb. A páciensek 63%-a 80%-os, vagy e fölötti compliance-ű, és 69%-uknál a compliance 70%-os vagy e fölötti. Súlyozott átlag számítása esetén pedig ez az érték kiemelkedően jó: 86% azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a compliance 90%-os vagy jobb. A betegek 96%-ának compliance-e 80%-os vagy e fölötti, és csaknem minden beteg – 99% – compliance-e 70%-os vagy e fölötti.

Az eredeti célkitűzésünkre keresett válaszokon túl az alábbi, általunk kiemelésre érdemes adatokat találtuk: Tendencia fi-



5. ábra. Compliance a DMT kezdetének időpontja szerint

gyelhető meg az orális terápiák térnyerésében az injekciós terápiákkal szemben. Ugyanilyen eltolódás látható a platformszerekről a magasabb potenciálú szerek felé. Tehát a terápiaváltások a szakmai szempontoknak megfelelően mellékhatás, illetve eszkaláció miatt történnek. Megállapítható volt az is, hogy az első SM-, vagy SM-hez kapcsolódó diagnózis és a betegségmódosító kezelés megkezdése közti idő a vizsgált időszak alatt rövidült.

Betegút

A betegútvizsgálatban részt vevők többségét több száz beteget gondozó, nagy SM-centrumban kezelik. A betegek bevonása gondozó orvosaikon keresztül történt. A kérdőíves kutatásban részt vevő 80 fő 78%-a nő, 22%-a férfi. Átlagos életkoruk 39 év. Olyan betegek kerültek a vizsgálatba, akiknek a piackutatás előtti három évben született a diagnózisuk, illetve indult el betegségmódosító kezelésük. Egyötödüknek van egyéb, tartósan fennálló krónikus betegsége, ami leggyakrabban magasvérnyomás-betegség és allergia. 85% RRSM-ben, 10% PPSM-ben, 5% SPSM-ben szenved. A megkérdezett betegek közel fele (45%) Budapesten él, 56%-ukat kétszáznál több beteget ellátó centrumban gondozzák. Az adataik feldolgozása 2022-ben történt.

A 25 perces kérdőíves vizsgálatban 80 fő vett részt. Közülük 12 beteggel készült 50 perces mélyinterjú. Célnk annak megítélése volt, hogy a beteg milyen utat járt be addig, mire diagnosztizálták SM-betegségét (6. ábra). A kérdőív a betegútra vonatkozó kérdések mellett a tünetekre, a betegség miatti nehézségekre is rákérdezett, valamint arra, hogy mennyire elégedettek a betegek az egészségügyi ellátásukkal.

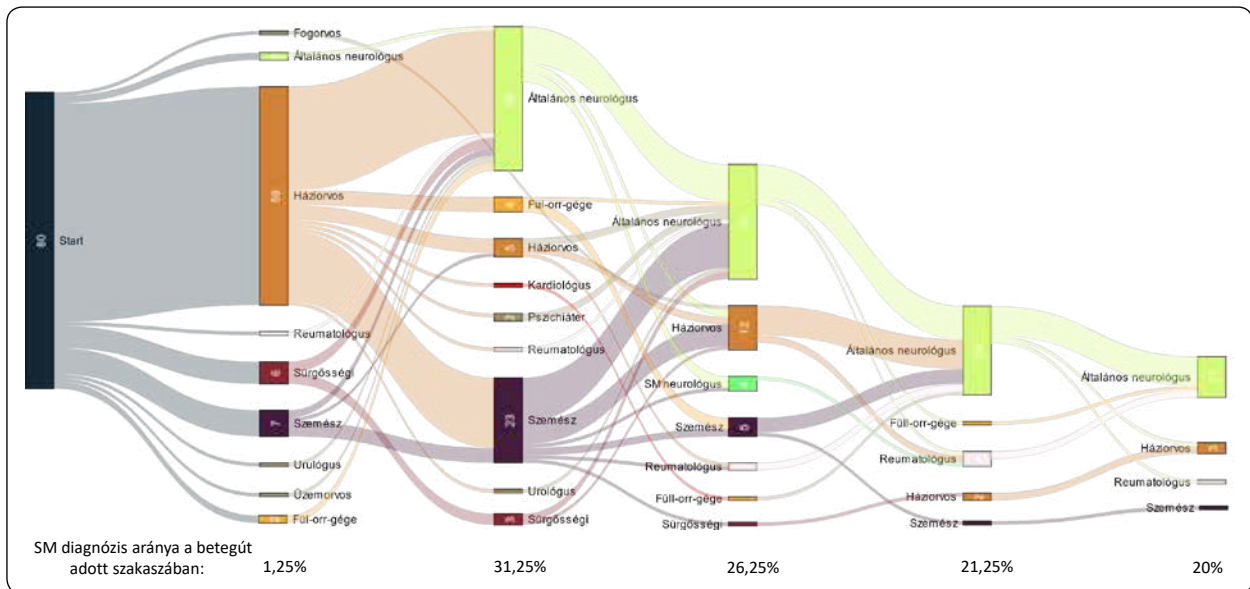
A tankönyvi adatokkal ellentétben a betegek a kezdeti tünetek közül a kimerültséget és a fájdalmat említették leggyakrabban. Bár igen zavarónak találták az első tüneteket, csak 50%-uk fordult rögtön orvoshoz. A fiatalabbak, a 20–29 évesek körében alacsonyabb volt a panaszokat bagatellizálók aránya, ők nagyobb arányban kerestek fel azonnal orvost. Az első tünetek során tízből ketten vény nélkül kiváltható gyógyszerekkel, a többiek valamilyen más úton (vitaminok, étrend-kiegészítők, alternatív gyógyászat) próbálták javulást elérni. Azok közül, akik nem fordultak azonnal orvoshoz, minden harmadik beteg 3 hónapon belül mégis kért egészségügyi segítséget, azonban az összes válaszadó közül minden hatodik beteg csak fél vagy akár egy éven túl keresett fel először orvost. A késlekedésre különböző magyarázatot adtak: mulhatott azon, hogy mennyire érezték komolynak a tüneteiket, mennyire

gátolták azok a mindennapokat, mennyire tulajdonítottak jelentőséget nekik. Továbbá milyen a beteg személyisége, milyen volt az élethelyzete, milyen gyakran vett igénybe egyébként orvosi ellátást. (Mivel a részvételre a 2018-ban, 2019-ben és 2020-ban diagnosztizált betegeket kérték fel, a többségüket a koronavírus-járvány miatti egészségügyi korlátozások nem érintették, hiszen 2020. márciusban adtak hírt először idehaza koronavírusos betegekről.) Fontos, hogy mivel a kutatás SM-centrumban kezelt betegek körében zajlott, azokról nincs hír, akik esetleg a mai napig úgy élnek SM-betegségükkel, hogy nem kerültek diagnózisra. A már diagnosztizált betegek történeteiből azonban így is következtetni lehet a problémás pontokra.

A kérdőíves kutatás eredményei szerint a betegek 54%-a – különösen a 40 év feletti – érezte úgy, hogy nehéz volt elérnie az állami egészségügyi ellátást. 33% ezt a nehézséget „jelentősen”, 21% pedig „valamelyest” szavakkal minősítette.

Összességében a betegek 40%-a csak a 4. vagy 5. állomásnál jutott el az SM-diagnózisig, amit vagy általános neurológusnál, vagy SM-centrumban kapott. Átlagosan négy különböző orvosnál (pontos átlagérték: 3,6) járt egy beteg, mire eljutott az SM-diagnózishoz. Legtöbbször háziorvosnál vagy szemésznél jelentkeznek először, de sürgősségi ellátás, fül-orr-gégészeti és reumatológia közvetítésével is érkeztek neurológushoz és/vagy SM-centrumba.

Az SM-centrumban történő ellátásokról pozitív visszajelzést adtak. A kérdőíves felmérés szerint a betegek 95%-a megbízik SM-szakorvosában, 85% tartja őt empatikusnak, és csak 3% érezte úgy, hogy nem kap tőle elegendő támogatást. A betegellátásra jutó idővel kap-



6. ábra. A tipikus betegút (összefoglalás). Az ábra a kvantitatív kutatás legfontosabb, általánosan értelmezhető eredményeit összegzi, ugyanakkor a gyakorlatban sok az egyéni eset, betegút

csolatban viszont csak 55%-uk gondolja úgy, hogy orvosának mindig jut rá elég ideje. Kevesebben elégedettek a hétköznapi szükségletekkel, életmóddal kapcsolatos kérdésekre és tanácsadásra fordított idővel. A gondozó orvos vonatkozásában a betegek 46%-a, az SM-nővérek tekintetében 34%-a igényelne több időt. Az SM-szakorvosokkal és SM-nővérekkel való kapcsolatukat összességében pozitívnak ítélték a betegek. Kiderült az is, hogy minél nagyobb SM-centrumban kezelték valakit, annál elégedettebb volt az ellátással. Egy friss közlemény magyarázatot adhat ennek hátterére. A Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának vizsgálata¹⁶ kérdőíves módszerrel gyűjtötte össze a hazai SM-centrumok anyagi és tárgyi lehetőségeit. Azt vizsgálták, hogy a magyar centrumok mennyire felelnek meg a 2019-es nemzetközi követelményeknek^{17, 18}. Eredményeik szerint a vizsgálatban részt vevő közel 30 centrum közül összesen hét teljesíti a követelményrendszerben meghatározott minimális és ajánlott nemzetközi kritériumokat, további három pedig csak a minimumfeltételeknek felel meg. Ezen tíz centrum mindegyike több száz SM-beteget ellátó nagy centrum. A többi centrumban – nagyságától függetlenül – a minimumfeltételek sem teljesülnek. Ugyanez a vizsgálat az egyes centrumokban elérhető DMT-eket is vizsgálta. Azt találták, hogy a magas hatékonyságú terápiákhoz az országban egyenletlenül férnek hozzá a betegek.

Megbeszélés

Az irodalomban felváltva compliance- és adherenciaadatokat találunk a különböző betegségekben szenvedők terápiás szokásairól. Tanulmányunk szempontjáb-

ból ezeket összevethetőnek gondoljuk, ezért idézzük az adherenciaadatokat is.

A krónikus betegségekben szenvedők terápiáját vizsgálva világszerte 50% körüli adherenciát mérnek, így például cardiovascularis betegségekben¹⁹, köztük a magasvérnyomás-betegségben²⁰ is. A neurológiai indikációkkal alkalmazott hosszú távú kezeléseknél hasonló adatokat találunk: 36 vizsgálat összefoglaló adatai szerint epilepsziában²¹ 50% körüli compliance-re számíthatunk, Parkinson-betegségben²² USA-adatok szerint 54%-ra.

Nemzetközi SM-adherenciavizsgálatok²³ – a mérés módszerétől függően – 15–53% közé teszik a betegségmódosító kezeléseknél alkalmazásának első két évében a nonadherens betegek arányát. Egy 24 hónapos német vizsgálatban²⁴ injekciós szerekekkel a betegeknek csak 32,3%-a volt adherens, még úgy is, hogy a 20%-os vagy alacsonyabb kihagyást még adherensnek tekintették.

A magyarországi DMT compliance-adatai jóval kedvezőbbek. A compliance-átlagérték (teljes vizsgált átlagpopuláció, ahol bármilyen okból kifolyólag szünetelt kezelés – például különböző DMT-k közötti váltás miatti terápiás szünet, várandósság – noncompliant időszakként jelenik meg) is magas, 54–69%, a súlyozott átlagérték pedig kimagasló, 86–99%!

A jó eredményeket elsősorban a magyar SM-centrumokban végzett színvonalas szakmai munkának tulajdonítjuk. A betegségmódosító kezeléseket – azok bevezetése óta – e centrumokban kapják a betegek. Bár a nemzetközi minimumfeltételek és ajánlások csak kevésben teljesülnek maradéktalanul, és a magas hatékonyságú kezelésekhöz sem egyenletes a hozzájutás az ország területén, a centrumokba került betegeket rendszeresen hozzá-

értő neurológusok ellenőrzik mindenütt. E neurológusok mellett SM-nővérek dolgoznak. Mind az orvosok, mind a nővérek folyamatos képzést kapnak. A betegedukáció is rendszeres, amiben jelentős szerepe van a szakmai szervezet (Magyar Neuroimmunológiai Társaság) és a betegszervezet (Magyar Sclerosis Multiplexes Betegekért Alapítvány) együttműködésének.

Kiemelnénk, hogy a compliance életkorral való összefüggésének vizsgálatok a legrosszabb eredményt a 20–29 év közötti korosztályban találtuk. Úgy gondoljuk, hogy arányaiban ebben a csoportban van a legtöbb „kezdő” SM-beteg, aki küzd a diagnózis elfogadásával, és épp egy hosszú távú kezelést kezd. Helyzetük jelenthetne nagyobb motivációt is, de jelen vizsgálat adatai inkább bizonytalanságukat jelzi, felhívva a figyelmet arra, hogy náluk kiemelt fontosságú az edukáció és a gondozás.

A magasabb aktivitású szerek mellett tapasztalt jobb compliance háttérben részben az állhat, hogy a vizsgált időszakban ezeket a szereket még rövidebb ideig kapták. További magyarázat lehet, hogy a magasabb kockázatú betegek többet kockáztatnak, ha kihagyják a kezelést. E terápiák egy részének beadása intézményhez kötött, így a szorosabb kontroll is szerepet játszhat a jobb compliance-ben.

Az, hogy egyes környező országokkal összehasonlítva Magyarországon alacsonyabb a kezelt SM-betegek aránya, a hazai „betegútprobléma” felé tereli a figyelmet, mivel úgy tűnik, a betegek compliance-e megfelelő. A betegúttal kapcsolatos felmérésből az derül ki, hogy még a tájékozottabbnak mondható betegek is kitérőkkel kerülnek el a megfelelő szakemberhez. A betegség természete – a korai bizonytalan, hullámzó mértékű tünetek – is nehezíti a korai diagnózist. Ugyanakkor fontos, hogy mind a lakosság, mind a háziorvosok, a társszakorvosok vagy a nem SM-specialista neurológusok is mielőbb gondoljanak arra a tünetek „jellemző” együttállása esetén, hogy neurológiai vizsgálat, illetve azon belül SM irányába való vizsgálat is indokolt lehet. A diagnózis még az időben specialistához küldött betegek esetén is késlekedhet,

mert előfordulhat, hogy az első koponya-MR-lelet birtokában sem lehet azonnal definitív diagnózist adni. A bizonytalansági tényezőkkel együtt is sokkal nagyobb esélye van annak a betegnek a lehető legkorábban diagnózishoz és kezeléshez jutni, akinél nem telnek el hónapok a „szakmai labirintusban” történő bolyongással, amit sok helyen a képalkotó vizsgálatokra való távoli előjegyzési idő tovább nyújt.

Az orvoskollégák továbbképzése nekünk, SM-specialista neurológusoknak is feladatunk. Ahogyan a stroke leggyakoribb tüneteit sikerült bevezetni a közgondolkodásba, cél lehet ugyanez az SM-mel kapcsolatban is. Betegeinket pedig támogatnunk kell abban, hogy amennyire csak meg tudják engedni maguknak, vállalják fel nyilvánosan betegségüket. Ez jelentősen megváltoztatná a sclerosis multiplexről alkotott képet, láthatóvá válna sok teljes értékű munkát végző, gyermekes beteg. A betegszervezettel való együttműködés pedig segítheti az SM-betegek érdekeinek különböző szintű társadalmi képviselését.

Limitációk

A magasabb potenciálú szerek nagy része intézetben kerül beadásra, így a jobb compliance háttérben szerepet játszhat az erősebb kontroll is.

A kérdőíves és mélyinterjú vizsgálatokba rendszerint nagyobb eséllyel kerülnek be a nyitott, tudatos, jól kommunikáló betegek, mivel őket ajánlják a kezelőorvosok. Közöttük valószínűleg nagyobb arányban vannak a tájékozott, önmagukért jobban kiálló páciensek, így feltételezhető, hogy az általuk megfogalmazott nehézségek a betegút során még nagyobb arányban fordulnak elő.

A vizsgálatba beválasztott betegek nagyobb részét nagy centrum gondozza. Ezek a centrumok jobban megfelelnek a nemzetközi elvárásoknak, így felmerülhet, hogy ez a betegelégedettségi vizsgálat eredményét is befolyásolhatja. Mindazonáltal a bizalom és az empátia nem feltétlenül függ össze a követelményrendszernek való megfeleléssel.

Irodalom

- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26(14):1816-21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Pálffy G, Czopf J, Kuntar L, Gyodi E. Multiple sclerosis in Baranya county in Hungarians and in Gypsies. In: *Firnhaber W, Lauer K*, editors. *Multiple Sclerosis in Europe: An epidemiological update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press; 1994. p. 274-278.
- Guseo A, Jófejtő E, Kocsis A. Epidemiology of multiple sclerosis in Western Hungary 1957-1992. In: *Firnhaber W, Lauer K*, editors. *Multiple Sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press; 1994. p. 279-86.
- Bencsik K, Rajda C, Klivényi P, Járdánházy T, Vécsei L. The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta Neurol Scand* 1998;97(5):315-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb05959.x>
- Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Klivényi P, Járdánházy T, Török M, Vécsei L. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrád county, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46(4):206-9. <https://doi.org/10.1159/000050806>
- Zsiros V, Friczka-Nagy Z, Füvesi J, Kincses ZT, Langane E, Paulik E, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád county, Hungary. *Acta Neurol Scand* 2014;130(5):277-82. <https://doi.org/10.1111/ane.12219>
- Biernacki T, Sandi D, Friczka-Nagy Z, Kincses ZT, Füvesi J, Laczkó R,

- et al.* Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. *Brain Behav* 2020;10(5):e01598. <https://doi.org/10.1002/brb3.1598>
8. *Racz L, Kovacs E, Mezei Z, Berenyi E, Csiba L, Csepány T.* Multiple sclerosis in Debrecen between 1998–2014: what have we learnt from a database? *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21:724–5.
 9. *Iljicsov A, Milanovich D, Ajtay A, Oberfrank F, Bálint M, Dobi B, et al.* Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hungary based on record linkage of nationwide multiple healthcare administrative data. *PLoS One* 2020;15(7):e0236432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236432>
 10. *Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform.* New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017;23(8):1123–36. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>
 11. *Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépanyi T, Fazekas F, Hojs Fabjan T, Horáková D, et al.* Management of multiple sclerosis patients in central European countries: current needs and potential solutions. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418759189. <https://doi.org/10.1177/1756286418759189>
 12. ReMuS Registry in the Czech Republic <https://nfmimpuls.cz/index.php/en/czech-ms-registry/final-reports>
 13. <https://gapv4.eu/gapv4/>
 14. A beteg-együttműködés és kapcsolódó fogalmak (medicalonline.hu)
 15. *Jimmy B, Jose J.* Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011;26(3):155–9. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.38>
 16. *Kokas Z, Sandi D, Friczka-Nagy Z, Füvesi J, Biernacki T, Köves Á, et al.* Do Hungarian multiple sclerosis care units fulfil international criteria? *PLoS One* 2022;17(3):e0264328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264328>
 17. *Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.*ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96–120. pmid:29353550 <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
 18. *Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.*ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25(2):215–37. pmid: 29352526 <https://doi.org/10.1111/ene.13536>
 19. *Kronish IM, Ye S.* Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 55(6):590–600. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.02.001>
 20. *Peacock E, Krousel-Wood M.* Adherence to antihypertensive therapy. *Med Clin North Am* 2017;101(1):229–45. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.005>
 21. *Mendorf S, Prell T, Schönenberg A.* Detecting reasons for nonadherence to medication in adults with epilepsy: A review of self-report measures and key predictors. *J Clin Med* 2022;11(15):4308. <https://doi.org/10.3390/jcm11154308>
 22. *Richy FF, Pietri G, Moran KA, Senior E, Makaroff LE.* Compliance with pharmacotherapy and direct healthcare costs in patients with Parkinson’s disease: a retrospective claims database analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11(4):395–406. <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0033-1>
 23. *Duquette P, Yeung M, Mouallif S, Nakhaipour HR, Haddad P, Schechter R.* A retrospective claims analysis: Compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. *PLoS One* 2019;14(1):e0210417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210417>
 24. *Hansen K, Schüssel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R, et al.* Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2015;10(7):e0133279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133279>



A European Academy of Neurology konferenciája Budapesten

CSIBA László

2023. július 1. és 4. között szervezte a European Academy of Neurology (EAN) Budapesten, a Hungexpo területén 9. nemzetközi konferenciáját. A Magyar Neurológiai Társaság 2018-ban pályázott a konferencia szervezésére, és a liszaboni bemutatón sikerült megelőzni Londont és más európai fővárost. A konferencia ebben az évben a legnagyobb orvosi Hungexpo-rendezvény volt.

Az EAN adatai szerint 8000 résztvevő érkezett 116 országból, és 1974 virtuális látogató is bekapcsolódott (1. ábra). A 2000 fős auditorium mellett 12 szekcióteremben folytak előadások. Tízezer négyzetméteres csarnok szolgált a kiállítás és az egyéb rendezvények helyszínül. Negyvenöt kiállító kapott helyett 2600 négyzetméternyi standfelületen. Az E-poszter szekcióban több mint 1700 posztert mutattak be, 160 tudományos és számos oktatási előadás hangzott el (2. ábra). Az érdeklődés fókuszában a sclerosis multiplex állt, ezt követték a mozgászavarok és a stroke.

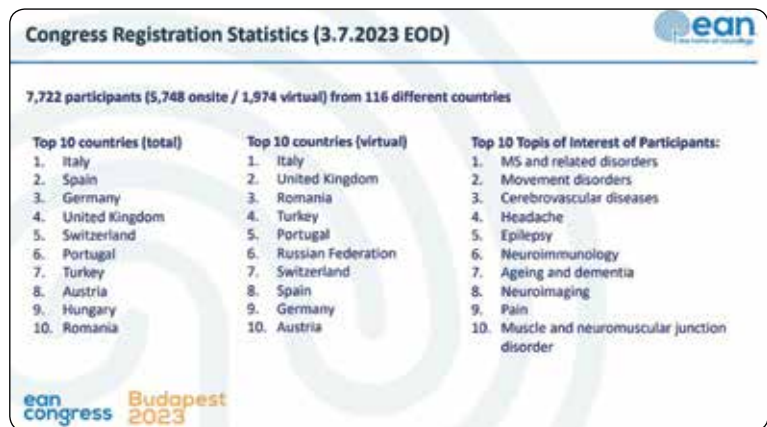
A magyar neurológusok is kitétek magukért: hazánk 235 résztvevővel a 9. legaktívabb résztvevő volt.

A 2000 fős auditorium majdnem megtelt, amikor az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet, a Bajcsy-Zsilinszky Kórház, valamint a debreceni Neurológiai Klinika orvosai eseteket prezentáltak. A konferencia végén az EAN megbízottja ismertette azokat az előadásokat (highlight), melyeket kiemelkedő prezentációnak tartott. Ennek keretében a debreceni Neurológiai Klinika klinikopatológiai előadásának a legfontosabb eredményeit is bemutatta a stroke-témakörben.

A konferencia után számos el-

ismerést kapott a Magyar Neurológiai Társaság. Vezetőségi tagjaink sok program szervezésében működtek együtt az EAN-nel (Simmelweis Múzeum, az OMII, a budapesti Neurológiai Klinika, a Magyar Neuroszonológiai Társaság hands-on kurzusa stb).

Köszönöm a segítséget a társaság minden tagjának, elsősorban a vezetőségnek, azon belül *Berezcki, Kamondi* professzornak, *Németh László, Vastagh Ildikó* főorvosoknak. Vörösmarty után szabadon: „Ez jó mulatság, férfimunka volt.”



1. ábra. A konferencia regisztrációs statisztikája



2. ábra. A konferencia tudományos és oktatási programja

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of intravenous alpha lipoic acid in the treatment of neuropathic pain due to carpal tunnel syndrome

Gülsah ÖZTÜRK¹ , Bekir Enes DEMIRYÜREK² ¹Department of Neurosurgery Memorial Health Group Sisli Hospital, Istanbul, Turkey²Department of Neurology, Acibadem Healthcare Group Hospital, Kocaeli, Turkey | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0319> | www.elitmed.hu**Correspondent:**

Bekir Enes DEMIRYÜREK, MD,
Department of Neurology,
Acibadem Healthcare Group
Hospital, Kocaeli, Turkey
Address: Abant İzzet Baysal
University Faculty of Medicine,
Bolu, Turkey
Phone: 090 541 550 88 72
E-mail:
bekirenes10@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4221-2506>

Érkezett:

2022. szeptember 30.

Elfogadva:

2023. január 15.

Background and purpose – In this study, we analyzed the effect of oral and oral + intravenous Alpha-lipoic acid (ALA) treatment on pain level and physical examination findings in patients diagnosed with carpal tunnel syndrome (CTS).

Methods – A total of 115 patients participated in the study. Physiotherapy and wrist splint were first applied to all patients diagnosed with CTS in the study. 40 patients were treated with oral ALA after iv. ALA therapy, 35 patients received only oral ALA treatment and 40 patients did not receive any medication. The patients were divided into 3 groups as those who received only splint treatment and physiotherapy, those who received oral ALA treatment, and those who received oral ALA treatment after iv. treatment. All patients were assessed before the treatment, and at the 1st and 3rd months of the treatment. In clinical assessment, visual analog scale (VAS) forms were filled to define the pain severity, the Boston symptom severity scale (BSSS) and Boston functional status scale (BFDS) were filled for evaluating symptoms and functional status.

Results – VAS, BSSS and BFDS scores of the patients who were treated with intravenous and then oral ALA were found to be significantly lower at the end of both the 1st and 3rd months compared to the patients who received only oral ALA or no medication ($p=0.001$; $p<0.001$), ($p=0.001$; $p<0.001$), ($p=0.006$; $p<0.001$).

Conclusion – We think that iv. ALA is effective in the treatment of symptoms associated with CTS.

Keywords: alphilipoic acid, carpal tunnel syndrome, pain

Az intravénás α -liponsav hatékonysága a carpalis alagút szindróma okozta neuropathiás fájdalom kezelésében

Öztürk G, MD; Demiryurek BE, MD

Háttér és cél – Ebben a vizsgálatban elemeztük az orális és az orális + intravénás α -liponsav- (ALA-) kezelés hatását a fájdalom szintjére és a fizikális vizsgálati leletekre carpalis alagút szindrómával (CAS) diagnosztizált betegeknél.

Módszerek – Összesen 115 beteg vett részt a vizsgálatban. A vizsgálatban először fizioterápiát és csuklósínt alkalmaztak minden CTS-sel diagnosztizált betegnél. Negyven beteget kezeltek orális ALA-val az intravénás ALA-terápia után, 35 beteg csak szájon át kapott ALA-kezelést, 40 beteg pedig nem kapott semmilyen gyógyszert. A betegeket három csoportra osztottuk: azokra, akik csak sínkezelésben és fizioterápiában részesültek, azokra, akik orális ALA-kezelésben részesültek, és azokra, akik intravénás ALA-kezelés után orális ALA-kezelésben részesültek. Minden beteget megvizsgáltak a kezelés előtt, valamint a kezelés 1. és 3. hónapjában. A klinikai értékelés során a betegek a fájdalom súlyosságának meghatározására a vizuális analóg skálát (VAS), a tünetek és a funkcionális állapot értékelésére a Boston Tünet súlyossági Skálát (BSSS) és a Boston Funkcionális Állapot Skálát (BFDS) töltötték ki.

Eredmények – A VAS-, BSSS- és BFDS-pontszámok az intravénás, majd orális ALA-val kezelt betegeknél mind az 1., mind a 3. hónap végén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak azokhoz a betegekhez képest, akik csak orális ALA-t kaptak vagy nem kaptak gyógyszert ($p = 0,001$; $p < 0,001$), ($p = 0,001$; $p < 0,001$), ($p = 0,006$; $p < 0,001$).

Következtetés – Úgy gondoljuk, hogy az intravénás ALA hatékony a CTS tüneteinek kezelésében.

Kulcsszavak: α -liponsav, carpalis alagút szindróma, fájdalom

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most frequently experienced upper extremity trap neuropathy that results from median nerve entrapment at the wrist and lowers the conduction velocity of the median nerve¹. Its prevalence is 3-6% and it is more frequently seen in women^{2, 3}. Among the many CTS risk factors such as pregnancy, obesity, recurrent wrist movements, occupational reasons, and female gender, chronic diseases may also underlie the etiology of CTS including diabetes mellitus (DM), hypothyroidism and rheumatoid arthritis (RA). As a pathophysiological mechanism, compression on the median nerve first disrupts the microcirculation, and subsequently venous pooling happens. As the pressure continues, following intraneural edema leads to myelin loss and fibrosis². Diagnosis is made by physical examination, clinical symptoms and electromyographic (EMG) tests⁴⁻⁶.

Alpha-lipoic acid (ALA, thioctic acid) was first discovered by *Reed et al* in 1951⁷. ALA has a key role in the pyruvate dehydrogenase enzyme complex (PDC) functioning in mitochondria which is composed of three enzymes: E₁ (pyruvate dehydrogenase), E₂ (dihydrolipoyl transacetylase), and E₃ (dihydrolipoyl dehydrogenase)⁸. The biochemical and metabolic actions of ALA in diseases such as diabetes that cause oxidative stress and neuropathy are well established⁹⁻¹¹. There exist several investigations in the literature evaluating the efficacy of ALA in the treatment of CTS¹²⁻¹⁶. However, the ALA which was utilized in these studies was in oral form and no study exists assessing the efficacy of intravenous ALA treatment. In this current investigation, it was aimed to determine the effects of oral versus oral+intravenous ALA treatments on CTS pain severity and physical examination findings in patients diagnosed with CTS.

Methods

The study, which was planned cross-sectional, was carried out with patients who were administered to the Neurology department of Acibadem Kocaeli Hospital and Memorial Sisli Hospital.

Participants

Following detailed physical and EMG examination of all subjects participating in the study, 164 patients between the ages of 18-70 who were diagnosed with right, left or bilateral mild CTS were selected. Among those, 49 patients were excluded because they could not continue ALA treatment and did not attend the outpatient clinic; thus, a total of 115 patients were involved in the study. After the diagnosis of CTS, physiotherapy and wrist splints were applied to all of the patients including those who were not treated with oral or oral+intravenous ALA. 40 patients were treated with oral ALA after iv. ALA ther-

apy, 35 patients received only oral ALA treatment and 40 patients did not receive any medication. The patients were divided into 3 groups as those who received only splint treatment and physiotherapy, those who received oral ALA treatment, and those who received oral ALA treatment after iv treatment. All patients were examined before the treatment and at the 1st and 3rd months of the ALA treatment.

To calculate the sample size, power analysis was employed [Type error (0.05), target power (0.80), difference between means ($\delta=15.22$), standard deviation value ($\sigma=160.9$)]. Patients with vitamin D, vitamin B12 and folic acid deficiency in the last 6 months or receiving vitamin therapy, patients with DM, thyroid disease, osteoporosis, rheumatoid arthritis, thoracic outlet syndrome, cervical radiculopathy, wrist fracture, tendon and connective tissue disease, renal failure and chronic pain patients with diseases that cause hereditary or acquired polyneuropathy, those with a history of neurological and psychiatric diseases and previous CTS surgery, and those with a diagnosis of severe CTS and those who receive medical treatment to neuropathic pain were excluded.

Drug administration schedule

Treatments were assigned after a simple randomization procedure using sealed envelopes. All patients were given general advice on how to take the drug. Thirtyfive patients received oral treatment with 600 mg of racemic ALA (mixture of 50/50 of R and S enantiomers) once daily (before food) for 90 days. Forty patients received intravenous racemic ALA 600 mg/50 ml every afternoon after a meal (to prevent hypoglycemia) for 30 days according to ALA protocol; and after the termination of this 30 day treatment regime, they received oral treatment with 600 mg of racemic ALA (mixture of 50/50 of R and S enantiomers) once daily before food for 60 days¹⁷.

Scales used

In clinical assessment, visual analog scale (VAS) forms were filled to define the pain severity and Boston CTS questionnaire forms were filled for evaluating symptoms and functional status. The VAS, utilized to evaluate the pain severity of patients, is a 10 cm straight line scale with numbers between 0 and 10 (0: no pain, 10: worst possible pain)¹⁸. Boston symptom severity scale (BSSS) and Boston functional status scale (BFDS) were two parts of the Boston CTS survey. This scale was developed by *Levine* and coworkers in 1993 and the Turkish validity and reliability study of this questionnaire was achieved by *Sezgin et al.*¹⁹⁻²¹. For each item, there are 5 different questions that can be responded quantitatively with a stratified point scale from 1 to 5. The average count is calculated by dividing the total score by the number

of questions; and therefore ranges from 1 to 5. Higher scores demonstrate more severe declines in functional capacity. While there are 11 questions in the symptom severity scale, there are 8 questions in the functional capacity scale²¹.

Electrophysiological examinations

Electrophysiological examinations of all groups included in the investigation were performed by the same physician with a Nihon Kohden brand (Tokyo, Japan) EMG device²². The research was conducted with superficial electrodes, using standard nerve conduction techniques [(mild CTS: difference between median sensory response distal latency and ulnar sensory response distal latency >1 ms, or 4th finger registered median ulnar nerve difference between peak latencies >0.5 ms)²³. Moderate CTS: In addition to the above, expansion of the distal latency of the median motor nerve (>4.0 ms)²³. Severe CTS: Often low/lack of sensory potential amplitude and decreased motor response amplitude (5.5 ms)]²³. It was evaluated whether there was a relationship between the severity of CTS pain and functionality after ALA use among the patient groups (groups that received only oral ALA treatment, received oral ALA treatment after iv. ALA treatment, and did not receive medication).

Statistical analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program, Shapiro-Wilk test and graphical examinations were used for the conformity of the quantitative data to the normal distribution. Bonferroni correction, Kruskal-Wallis test, Dunn-Bonferroni test, and Bonferroni-corrected pairwise evaluations were used.

Table 1. Demographic features

		n (%)
Sex	Male	54 (47.0)
	Female	61 (53.0)
Age	<i>Mean±Std</i>	44.72±17.48
	<i>Median (Min-Max)</i>	41 (19–86)
Mild/Moderate CTS	Mild	55 (47.8)
	Moderate	60 (52.2)
Unilateral /Bilateral CTS	Unilateral	60 (52.2)
	Bilateral	55 (47.8)
Treatment	No medical treatment	40 (34.8)
	ALA – oral	35 (30.4)
	ALA – iv+oral	40 (34.8)

CTS: carpal tunnel syndrome, ALA: alpha-lipoic acid, iv: intravenous

Results

The demographic features of the study is summed up in **Table 1**. Research was carried out with 115 cases, 47% (n=54) male and 53% (n=61) female, in the Acibadem Kocaeli hospital and Memorial Sisli Hospital between April and September 2021. Age ranges were 19 to 86 years, with a mean of 44.72±17.48 years. Thirty seven patients had hypertension and 12 patients had coronary artery disease and therefore were receiving medical treatment. Eight case had a history of surgical operation because other reason than CTS.

Among the cases, 34.8% (n=40) did not receive pharmacological treatment, 30.4% (n=35) received oral ALA,

Table 2. Comparison of descriptive characteristics by treatment groups

		Treatment groups			p
		No medical treatment (n=40)	Oral ALA (n=35)	Oral ALA after i.v. treatment (n=40)	
Sex	Male	19 (47.5)	16 (45.7)	19 (47.5)	^a 1.000
	Female	21 (52.5)	19 (54.3)	21 (52.5)	
Age	<i>Mean±Std.</i>	44.18±17.57	47.89±17.18	42.5±17.7	^b 0.404
	<i>Median (Min-Max)</i>	41 (19–82)	49 (19–82)	37 (19–86)	
Mild / Moderate CTS	Mild	21 (52.5)	17 (48.6)	17 (42.5)	^a 0.669
	Moderate	19 (47.5)	18 (51.4)	23 (57.5)	
Unilateral/Bilateral CTS	Unilateral	20 (50.0)	18 (51.4)	22 (55.0)	^a 0.918
	Bilateral	20 (50.0)	17 (48.6)	18 (45.0)	

^aFisher Freeman Halton Test, ^bOne-Way ANOVA Test
CTS: carpal tunnel syndrome, ALA: alpha-lipoic acid, iv: intravenous

Table 3. Comparison of VAS scores

VAS	Before Tr.	1. month	3. month	<i>p</i>	Before Tr. – 1. month Δ	Before Tr. – 3. month Δ	1. month – 3. month Δ
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)		Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
No ALA treatment (n=40)	4 (3–7)	5 (3–8)	6 (3–7)	^c 0.001**	-1 (-1/0) ^{cc}	-1(-2/0.5) ^{cc}	0 (-1/0)
Oral ALA (n=35)	4 (3–5)	3 (2–6)	3 (1–4)	^c 0.001**	-1 (-2/0) ^{cc}	-2 (-3/-1) ^{cc}	0 (-1/0)
Oral ALA after iv treatment (n=40)	6 (3–7)	4 (1–5)	2 (1–3)	^c 0.001**	-2 (-3.5/-1.5) ^{cc}	-3 (-4/-2) ^{cc}	0 (-0.5/0)
<i>p</i>	^d 0.429	^d 0.001**	^d 0.001**		^d 0.001**	^d 0.001**	^d 0.620

^dKruskal Wallis test & Dunn Bonferroni Test

^fFriedman test & ^{cc}Dunn Bonferroni Test ($p < 0,01$ significance of changes in comparison to the pretreatment values)

** $p < 0,01$

VAS: Visual Analog Scale, Before Tr.: before treatment, ALA: alpha-lipoic acid

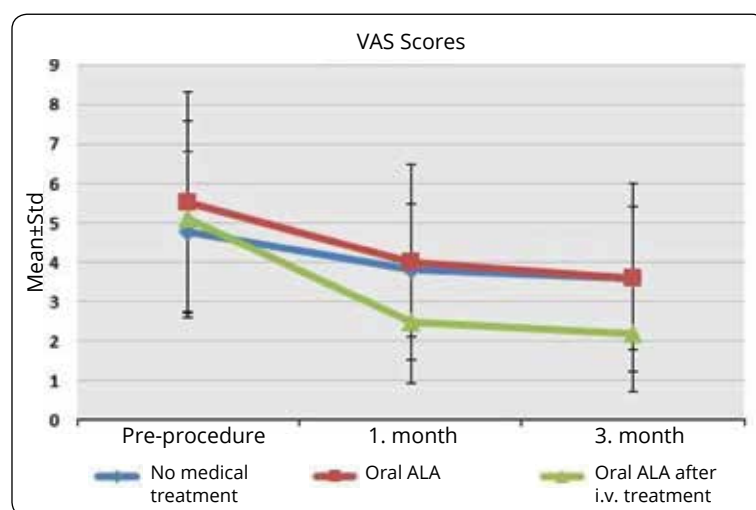


Figure 1. VAS Scores changes of treatment and non-treatment groups

and 34.8% (n=40) received oral ALA treatment after iv. treatment. **Table 2** summarizes the comparison of descriptive characteristics by treatment groups. Gender, age, the severity status (mild or moderate CTS) and side (unilateral versus bilateral) of the cases did not differ statistically according to the treatment groups ($p > 0.05$).

Table 3 summarizes the comparison of VAS scores by treatment groups and **Figure 1** depicts these changes. The VAS scores of the subjects who received oral ALA after iv. treatment were significantly lower than those who did not receive medication and those who received oral ALA treatment ($p = 0.009$; $p = 0.003$; $p < 0.01$). A statistically significant difference was found between the 3rd month VAS scores of the treatment groups ($p = 0.001$; $p < 0.01$). The VAS scores of the subjects who received oral ALA

after iv. treatment were significantly lower than those who did not receive medication and those who received oral ALA treatment ($p = 0.004$; $p = 0.006$; $p < 0.01$).

For the group that did not receive ALA treatment: A significant difference was found between the VAS scores of the cases without pharmacological treatment ($p = 0.001$; $p < 0.01$). The decreases in the 1st and 3rd month VAS scores compared to the pre-procedure were found to be statistically significant ($p < 0.01$). For the oral ALA treatment group: A significant difference was found between the VAS scores of the cases treated with oral ALA ($p = 0.001$; $p < 0.01$). The decreases in the 1st and 3rd month VAS scores compared to the pre-procedure were found to be statistically significant ($p < 0.01$). The change in VAS scores in the 3rd month compared to the first month was not significant ($p > 0.05$). For oral ALA treatment group after iv. treatment: A significant difference was found between the VAS scores of the cases treated with oral ALA after iv. treatment ($p = 0.001$; $p < 0.01$). The decreases in the 1st and 3rd month VAS scores compared to the pre-procedure were found to be statistically significant ($p < 0.01$). The change in VAS scores in the 3rd month compared to the first month was not significant ($p > 0.05$).

Table 4 summarizes the comparison of Boston Symptom Severity scores by treatment groups and **Figure 2** depicts these changes. A statistically significant difference was found between the first month Boston symptom severity values in the treatment groups ($p = 0.011$; $p < 0.05$). Boston Symptom Severity scores of the patients who received oral ALA after iv. treatment were signifi-

Table 4. Comparison of Boston Symptom Severity Scores

Boston Symptom Severity Score	Before Tr.	1. month	3. month	p	Before Tr. – 1. month Δ	Before Tr. – 3. month Δ	1. month – 3. month Δ
	Mean±Std	Mean±Std	Mean±Std		Mean±SD	Mean±Std	Mean±Std
No ALA treatment (n=40)	27.50±11.49	25.35±10.36	24.48±9.99	^e 0.001**	-2.15±1.72 ^{ee}	-3.03±2.20 ^{ee}	-0.88±0.99
Oral ALA (n=35)	31.57±14.3	27.77±12.58	27.14±12.34	^e 0.001**	-3.80±2.44 ^{ee}	-4.43±2.74 ^{ee}	-0.63±1.14
Oral ALA after iv treatment (n=40)	28.88±11.87	20.48±8.89	19.55±8.51	^e 0.001**	-8.40±4.97 ^{ee}	-9.33±5.63 ^{ee}	-0.93±1.58
p	^b 0.368	^b 0.011*	^b 0.006*		^d 0.001**	^d 0.001**	^d 0.575

^bOne-Way ANOVA Test & Bonferroni Test

^eRepeated Measures Test & ^{ee}Bonferroni Test

^aKruskal Wallis Test & Dunn Bonferroni Test

**p<0,01, *p<0,05

Before Tr.: before treatment, Std: standart deviation, ALA: alpha-lipoic acid

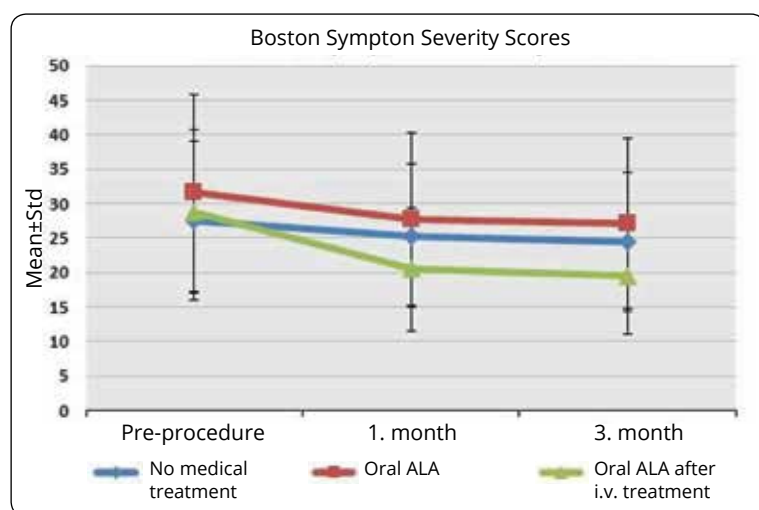


Figure 2. Boston Symptom Severity scores changes of treatment and non-treatment groups

cantly lower than those who received oral ALA treatment (p=0.011; p<0.05). A statistically significant difference was found between the medication groups in the Boston symptom severity values at the third month (p=0.001; p<0.01). Boston symptom severity scores of the subjects who received oral ALA after iv. treatment were significantly lower than those who received oral ALA treatment (p=0.006; p<0.01).

For the group that did not receive ALA treatment: A significant difference was found between the Boston Symptom Severity scores of the cases without ALA treatment (p=0.001; p<0.01). The decreases in the 1st and 3rd month Boston Symptom Severity scores compared to the pre-procedure were statistically significant (p<0.01). For the group that received oral ALA treatment: A significant

difference was found between the Boston Symptom Severity scores of the cases treated with oral ALA (p=0.001; p<0.01). The decreases in Boston Symptom Severity scores at the 1st and 3rd months compared to the pre-procedure were found to be statistically significant (p<0.01). For the group that received oral ALA after iv. treatment: A significant difference was found between the Boston Symptom Severity scores of the cases treated with oral ALA after iv. treatment (p=0.001; p<0.01).

The rate of change in Boston symptom severity scores of patients who received oral ALA after iv. treatment was significantly higher than those who did not receive treatment and those who received oral ALA treatment (p=0.001; p=0.001; p<0.01). The rates of change in Boston symptom severity scores in those receiving oral ALA treatment were significantly higher than those without medication (p=0.046; p<0.05).

Table 5 summarizes comparison of Boston Functional Status scores by treatment groups and **Figure 3** depicts these changes. For the group without medication: A statistically significant difference was found between the pre-procedure, first month and third month Boston functional status scores of the cases without medication (p=0.002; p<0.01). The mean decrease of 0.40±0.93 units in the third month Boston functional status scores of the cases compared to the pre-procedure was found to be statistically significant (p=0.048; p<0.01). For the oral ALA treatment group: A statistically significant difference was found between the pre-procedure, first month, and third month Boston functional status scores of the patients treated with oral ALA (p=0.001; p<0.01).

Table 5. Comparison of Boston Functional Status Scores by Treatment Groups

Boston Functional Status	Total	Treatment Groups			<i>p</i>	
		No ALA treatment (n=40)	Oral ALA (n=35)	Oral ALA after i.v. treatment (n=40)		
Before tr.	<i>Mean±Std</i>	9.10±1.64	9.18±1.69	9.00±1.46	^d 0.960	
	<i>Median (Min-Max)</i>	8 (8–15)	8 (8–14)	8 (8–15)		
1. month	<i>Mean±Std</i>	8.83±1.22	9.03±1.48	8.63±0.88	^d 0.918	
	<i>Median (Min-Max)</i>	8 (8–12)	8 (8–12)	8 (8–12)		
3.month	<i>Mean±Std</i>	8.43±1.75	8.78±1.25	8.54±0.85	^d 0.561	
	<i>Median (Min-Max)</i>	8 (0–12)	8 (8–12)	8 (0–12)		
	<i>p</i>		^e 0.002**	^e 0.001**	^e 0.001**	
Change Δ						
Before tr. – 1. month	<i>Mean±Std</i>		–0.15±0.53	–0.37±0.84	–0.33±0.86	^d 0.308
	<i>p</i>		^{ee} 1.000	^{ee} 0.769	^{ee} 1.000	
Before tr. – 3. month	<i>Mean±Std</i>		–0.40±0.93	–0.46±1.01	–1.13±3.06	^d 0.877
	<i>p</i>		^{ee} 0.048*	^{ee} 0.037*	^{ee} 0.042*	
1. month – 3. month	<i>Mean±Std</i>		–0.25±0.67	–0.09±0.28	–0.8±2.85	^d 0.539
	<i>p</i>		^{ee} 0.985	^{ee} 0.856	^{ee} 1.000	

^eFriedman Test & ^{ee}Wilcoxon Signed Rank Corrected Pairwise Comparisons

^dKruskal Wallis Test & Dunn Bonferroni Test

***p*<0,01, **p*<0,05

Before Tr.: before treatment, ALA: alpha-lipoic acid

Discussion

In our clinical investigation, the pain and symptom severity scores of the patients who were treated with intravenous and then oral ALA were found to be significantly lower at the end of both the 1st and 3rd months compared to the patients who received only oral ALA or no medication. At the same time, in the group of patients who were treated only with oral ALA, pain and symptom severity scores were determined to be significantly lower at the end of both the first and third months compared to the patients who did not receive ALA. Our study is the first to evaluate the efficacy of iv. ALA treatment in CTS symptoms and neuropathic pain.

In the nervous system, ALA exerts neuro-protective and antioxidant effects as shown in both experimental and clinical investigations. A study evaluated the actions of ALA in a model of compressive sciatic nerve injury in rats revealed that ALA reduces oxidative stress by increasing the activities of the antioxidant enzymes catalase and superoxide dismutase, and lowers the concentration of malondialdehyde, a lipid peroxidation product²⁴. Similar mechanisms

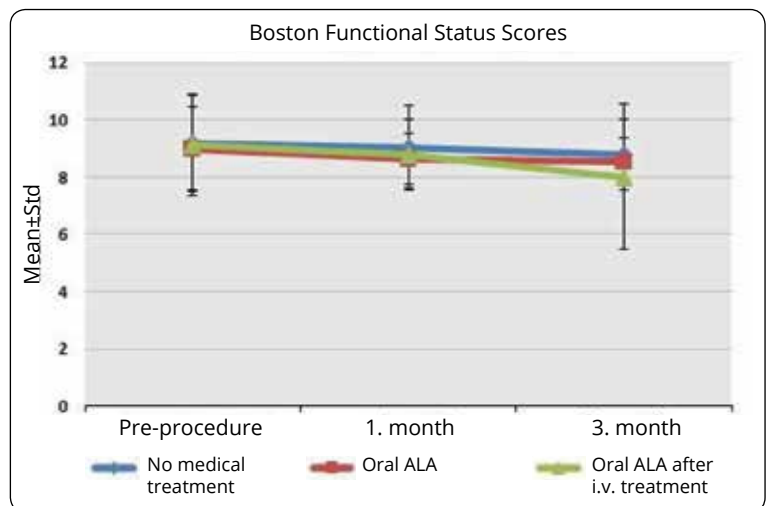


Figure 3. Boston Functional Status scores changes of treatment and non-treatment groups

may explain the therapeutic effect of ALA in CTS, where an ischemia/reperfusion process triggers the pathology^{25, 26}. Several researchers have declared positive results in many studies evaluating the efficacy of ALA treatment in CTS. However, in these studies, ALA was employed in combi-

nation with other antioxidants instead of monotherapy^{12–14}. In a study determining the effect of ALA on pain and functionality in CTS, 134 mild and moderate CTS patients were given 600 mg/day oral ALA or placebo for 60 days. As a result, while pain decreased significantly in the group treated with ALA, no change was determined in the functionality scores compared to placebo. However, researchers stated that there was a prolongation of the time to the need to send the patients to surgical treatment thanks to ALA treatment²⁷. In a similar study performed by *Luchetti et al.*, the efficacy of oral ALA and placebo was compared for 1 month before surgery and 2 months after surgery in patients with CTS; it has been declared that there was a significant lowering in pain intensity in patients treated with ALA before and after surgery compared to the placebo group¹⁵.

In another clinical investigation, oral ALA and placebo treatment were employed for 1 month before surgery and for 2 months after surgery in patients with CTS, but the change in pain intensity was determined intermittently for 4 months, keeping the time longer than the above mentioned study. It was reported that there was a more significant improvement in pain in the group receiving ALA even at the fourth month compared to placebo¹⁶. In our study, in parallel to the scientific literature, a significant improvement in pain severity was encountered by patients who received oral ALA as well as by patients who received oral ALA after intravenous compared to patients who did not use ALA.

Although its efficacy in the treatment of neuropathy is established, the therapeutic effect of ALA is relatively low due to its pharmacokinetic profile. The data show that ALA has a short half-life and bioavailability (approximately 30%) due to its profound degradation in the liver, with decreased solubility in the stomach as well as instability. Nonetheless, the utilization of several innovative formulations has greatly improved the bioavailability of ALA. The R enantiomer of ALA shows improved pharmacokinetic parameters, including higher bioavailability, compared to the S enantiomer. Indeed, the employment of amphiphilic matrices has the ability to increase the bioavailability and intestinal absorption of ALA²⁸. Also, liquid formulations of ALA can achieve higher plasma concentrations and bioavailability compared to the solidified dosage form. Therefore, improved formulations can enhance both ALA absorption and bioavailability, leading to an enhancement in the therapeutic efficacy²⁹.

There exist no study in the current literature comparing the efficacy of iv. and oral ALA treatments in the treatment of neuropathy and pain due to CTS. However, in two meta-analyses evaluating the improvement of pain symptoms after oral and iv. administration of ALA treatment in diabetic neuropathy, it was determined that iv. ALA could improve neuropathy symptoms when administered for three weeks, but the symptom relief with oral

ALA was not clinically significant^{30–32}. In another trial, oral ALA (600, 1200, or 1800 mg daily) versus placebo was studied in 181 patients with diabetes and symptomatic distal symmetric polyneuropathy³³. Furthermore a meta-analysis reported in an initial trial, daily iv. ALA for three weeks was associated with reduced pain, paresthesia, and numbness compared with placebo infusions³⁴. In our study, the lowering in pain intensity was significantly higher in patients who received iv. ALA than in patients who received oral ALA and in patients who did not receive ALA treatment. We ascribe these findings to the higher bioavailability of ALA in the iv. form.

In the treatment of CTS nonsurgical interventions include splinting, glucocorticoids, physical and occupational therapy techniques (eg, carpal bone mobilization and nerve-gliding exercises), yoga, and therapeutic ultrasound. Up to two-thirds of patients with mild to moderate CTS symptoms have successful outcomes with nonsurgical therapy. However patients with moderate to severe CTS and axonal loss on electrodiagnostic testing and those whose symptoms persist or worsen despite initial nonsurgical therapy are typically referred for surgical decompression³⁵. We think that ALA, which is neuroprotective and antioxidant, may be an additional treatment to conventional treatments, since pain relief is partial in non-surgical treatments and there are long treatment processes.

Our study has several limitations. At first, the conducted study is cross-sectional in nature and the follow-up interval is relatively short; thus, it can not be said whether CTS patients' symptoms relapse after longer periods. The efficacy of ALA on pain in patients with moderate and severe CTS could not be evaluated as the patients would not have access to other medical and surgical treatments during the study. We also do not currently determine whether a second period of ALA treatment could relieve the symptoms again. Further studies shall be conducted and longer follow-ups should be considered to evaluate the maintenance of beneficial effects, and to assess the possibility to rechallenge with the same oral + iv. ALA regimen in the treatment of CTS.

In sum, intravenous ALA application is safe and efficient in alleviating the symptoms of CTS. No major side effects were observed. Patients' compliance rates were high, probably because the treatment was administered only once a day. A full-dose administration of intravenous ALA for one month led to more favorable results in terms of pain relief than without medication and with oral ALA-only treatment. We think that intravenous ALA can be evaluated as treatment of neuropathic pain in patients diagnosed with CTS. However, we think that other future studies are required to evaluate the efficacy of the treatment in long term.








CONFLICT OF INTEREST STATEMENT – There are no conflicts of interest.

References

- Sucher BM, Schreiber AL. Carpal tunnel syndrome diagnosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014;25:229-47. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.01.004>
- Kaymak B, Özçakar L. Karpal tünel sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:141-6.
- LeBlanc KE, Cestia W. Carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician* 2011;15:83:952-8.
- Kouyoumdjian JA, Zanetta DM, Morita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. *Muscle Nerve* 2002;25:93-7. <https://doi.org/10.1002/mus.10007>
- Bland JD. Do nerve conduction studies predict the outcome of carpal tunnel decompression? *Muscle Nerve* 2001;24:935-40. <https://doi.org/10.1002/mus.1091>
- Özdemir G, Demir R, Özel L, et al. The effect of steroid injection by novel method in carpal tunnel syndrome on pain severity and electrophysiological findings. *Dicle Med J* 2014; 41:277-81. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0416>
- Reed LJ, DeBusk BG, Gansalus IC, Hornberger Jr CS. Crystalline-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Ciencias* 1951;114:93-4. <https://doi.org/10.1126/science.114.2952.93>
- Billgren ES, Cicchillo RM, Nesbitt NM, Booker SJ. Lipoic Acid Biosynthesis and Enzymology, Mander, L., Liu, H.W. *Comprehensive natural products II: chemistry and biology*. 9th ed. (ss. 181-212). New York: A.B.D; 2010. <https://doi.org/10.1016/B978-008045382-8.00137-4>
- Li G, Zhao Y, Ji K, Luan T, Zang B. Alpha-lipoic acid exerts anti-inflammatory effects on lipopolysaccharide-stimulated rat mesangial cells via inhibition of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway. *Inflammation* 2015;38(2):510-9. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9957-3>
- Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93(12):1021-7. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0353>
- Mrakic-Spota S, Vezzoli A, Maderna L, Gregorini F, Montorsi M, Moretti S, et al. R(+)-Thioctic acid effects on oxidative stress and peripheral neuropathy in type II diabetic patients: Preliminary results by electron paramagnetic resonance and electroneurography. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:1767265. <https://doi.org/10.1155/2018/1767265>
- Pajardi G, Bortot P, Ponti V, Novelli C. Clinical usefulness of oral supplementation with alpha-lipoic Acid, curcumin phytosome, and B-group vitamins in patients with carpal tunnel syndrome undergoing surgical treatment. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:891310. <https://doi.org/10.1155/2014/891310>
- Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, Soldati A, Passaretti U. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(2):133-9.
- Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, Fiore A, Pesce V, Moretti B. Comparison of shock wave therapy and nutraceutical composed of Echinacea angustifolia, alpha lipoic acid, conjugated linoleic acid and quercetin (perinerv) in patients with carpal tunnel syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015;28:256-62. <https://doi.org/10.1177/0394632015584501>
- Luchetti R, Tognon S, Cacciavillani M, Ronco S, Buzzelli N, Lanni G. Observational multicentric survey on carpal tunnel syndrome: demographic and clinical data from 34 Italian centers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(3):460-9.
- Momroy-Guizar EA, Garcia-Benavides L, Ambriz-Plascencia AR, Pascoe-Gonzalez S, Totsuka-Sutto SE, Cardona-Munoz EG, et al. Effect of alpha-lipoic acid on clinical and neurophysiologic recovery of carpal tunnel syndrome: A double-blind, randomized clinical trial. *J Med Food* 2018;21(5):521-6. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0056>
- Berkson BM, Rubin D, Berkson AJ. The long-term survival of a patient with pancreatic cancer with metastases to the liver after treatment with the intravenous alpha-lipoic acid/lowdose naltrexone protocol. *Integr Cancer Ther* 2006;5:83-9. <https://doi.org/10.1177/1534735405285901>
- Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *J Clin Pharmacol* 2014;54:241-4. <https://doi.org/10.1002/jcph.250>
- Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1585-92. <https://doi.org/10.2106/00004623-199311000-00002>
- Sezgin M, Incel NA, Serhan S, et al. Assessment of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome: reliability and functionality of the Turkish version of the Boston Questionnaire. *Disabil Rehabil* 2006;28:1281-5. <https://doi.org/10.1080/09638280600621469>
- Heybeli N, Ozerdemoglu RA, Aksoy OG, Mumcu EF. Carpal Tunnel Syndrome: Functional and symptomatic scoring for surgical treatment survey. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:147-51.
- Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, 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, 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>
- Stevens JC. AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. 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)
- Nacitarhan V, Kurutas EB, et al. Intraperitoneal alphas lipoic acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2009;4:22.
- Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* 2007;113:154-64. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.07.001>
- Schonheit K, Gille L, Nohl H. Effect of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid on ischemia/reperfusion injury of the heart and heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1995;1271:335-42. [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(95\)00052-6](https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00052-6)
- Passiatore M, Perna A, De-Vitis R, Taccardo G. The Use of Alfa-Lipoic Acid-R (ALA-R) in Patients with Mild-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Randomised Controlled Open Label Prospective Study. *Malays Orthop J* 2020;14(1):1-6. <https://doi.org/10.5704/MOJ.2003.001>
- Maglione E, Marrese C, Migliaro E, Marcuccio F, Panico C, Salvati C, et al. Increasing bioavailability of (R)-alpha-lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. *Acta Bio-Medica Atenei Parm* 2015;86:226-33.
- Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules* 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>
- Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012;2012:456279. <https://doi.org/10.1155/2012/456279>
- Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4):465-71. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0555>
- Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26:770. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29:2365. <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>
- McClure P. Evidence-based practice: an example related to the use of splinting in a patient with carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther* 2003;16:256. [https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(03\)00043-7](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(03)00043-7)

**EREDETI
KÖZLEMÉNY****ORIGINAL ARTICLE**

Neurobehavioral impairments in ciprofloxacin-treated osteoarthritic adult rats

Gabriella KÉKESI¹ , Eszter DUCZA² , Hristifor GÁLITY³ ,
Alexandra BÜKI¹ , Kálmán TÓTH^{†3} , Gábor TUBOLY⁴ ,
Gyöngyi HORVÁTH¹ 

¹Department of Physiology, Albert Szent-Györgyi Medical School, University of Szeged, Szeged

²Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Szeged

³Department of Orthopaedics, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged

⁴Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged

[†]posthumous author

 English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0327> | www.elitmed.hu

Correspondent:

Dr. Gabriella KÉKESI,
Department of Physiology,
Albert Szent-Györgyi Medical
School, University of Szeged;
6720 Szeged, Dóm tér 10.
Phone: +36 62 544 971,
e-mail: kekesi.gabriella@
med.u-szeged.hu
<https://doi.org/0000-0002-0185-2155>

Érkezett:

2022. június 1.

Elfogadva:

2022. november 6.

Background and purpose – Ciprofloxacin (CIP) is a broad-spectrum antibiotic widely used in clinical practice to treat musculoskeletal infections. Fluoroquinolone-induced neurotoxic adverse events have been reported in a few case reports, all the preclinical studies on its neuropsychiatric side effects involved only healthy animals. This study firstly investigated the behavioral effects of CIP in an osteoarthritis rat model with joint destruction and pain, which can simulate inflammation-associated musculoskeletal pain. Furthermore, effects of CIP on regional brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression were examined given its major contributions to the neuromodulation and plasticity underlying behavior and cognition.

Methods – Fourteen days after induction of chronic osteoarthritis, animals were administered vehicle, 33 mg/kg or 100 mg/kg CIP for five days intraperitoneally. Motor activity, behavioral motivation, and psychomotor learning were examined in a reward-based behavioral test (Ambitus) on Day 4 and sensorimotor gating by the prepulse inhibition test on Day 5. Thereafter, the prolonged BDNF mRNA and protein expression levels were measured in the hippocampus and the prefrontal cortex.

Viselkedészavarok ciprofloxacinall kezelt felnőtt osteoarthritises patkányokban

Kékesi G, PharmD, PhD; Ducza E, PharmD, PhD; Gálity H, MD; Büki A, PhD; Tóth K, MD, DSc; Tuboly G, MD, PhD; Horváth Gy, MD, DSc

Háttér és cél – A ciprofloxacin (CIP) egy széles spektrumú antibiotikum, amit gyakran használnak mozgásszervrendszeri fertőzések kezelésére is. Klinikai esettanulmányok beszámolnak a fluorokinolonok neurotoxikus mellékhatásairól, ugyanakkor a neuropszichiátriai mellékhatásokat vizsgáló preklinikai tanulmányok mind egészséges állatokat használnak. Ez az első olyan kísérletsorozat, amely a CIP viselkedésre gyakorolt hatásait osteoarthritises patkányokon vizsgálja, ahol az ízületi károsodás okozta fájdalom modellezheti a gyulladással eredetű mozgásszervi fájdalmat. A kísérletsorozat vizsgálja továbbá az agyi eredetű növekedési faktor- (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) expresszió elhúzódozó, régióspecifikus változását az agyban CIP-kezelés hatására, ami neuromodulátorként hozzájárulhat a viselkedésbeli és kognitív változások kialakulásához.

Módszerek – Tizennégy nappal a krónikus osteoarthritist kiváltó mono-jód-acetát- (MIA) injekció után az állatok 5 napig intraperitoneálisan kapták a CIP két dózisát (33 mg/kg vagy 100 mg/kg), illetve az oldószert. A kezelés negyedik napján egy jutalmazáson alapuló viselkedési tesztben (Ambitus) az állatok motoros aktivitását, motivációját és pszichomotoros tanulási képességét vizsgáltuk, az ötödik

Results – CIP dose-dependently reduced both locomotion and reward-motivated exploratory activity, accompanied with impaired learning ability. In contrast, there were no significant differences in startle reflex and sensory gating among treatment groups; however, CIP treatment reduced motor activity of the animals in this test, too. These alterations were associated with reduced BDNF mRNA and protein expression levels in the hippocampus but not the prefrontal cortex.

Conclusion – This study revealed the detrimental effects of CIP treatment on locomotor activity and motivation/learning ability during osteoarthritic condition, which might be due to, at least partially, deficient hippocampal BDNF expression and ensuing impairments in neural and synaptic plasticity.

Keywords: BDNF, ciprofloxacin, motivation, rat, psychomotor

napon pedig a szenzoros kapuzás mérésére prepulzus-gátlás- (PPI) tesztet végeztünk. Ezt követően a BDNF mRNS- és fehérje-expresszióját mértük a hippocampus és a prefrontális kéreg területén.

Eredmények – A CIP-kezelés dóziszfüggően rontotta az állatok tanulási képességét, ami kapcsolatban állhat a csökkent lokomotoros és explorátoros aktivitással is. Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok közt a megriadási (startle) reflexben és a szenzoros kapuzásban, annak ellenére, hogy az anitbiotikummal kezelt állatok ebben a tesztben is kisebb aktivitást mutattak. A viselkedésbeli változások mellett csökkent BDNF mRNS- és fehérjeexpressziót mértünk a hippocampusban, ami viszont nem jelentkezett a prefrontális kéreg területén.

Következtetés – Az eredmények igazolták a CIP-kezelés káros hatásait a lokomotoros aktivitásra és a motivációs/tanulási képességre osteoarthritis fennállása mellett. Ez feltehetően kapcsolatban áll a hippocampus elhúzódó, csökkent BDNF-expressziójával, igazolva a neuronális és szinaptikus plaszticitás károsodásának szerepét a neurotoxikus mellékhatások hátterében.

Kulcsszavak: BDNF, ciprofloxacin, motiváció, patkány, pszichomotoros

Ciprofloxacin (CIP) is a fluoroquinolone (FQ)-type antibiotic agent widely used in clinical practice to treat bacterial infections. However, it may also cause several adverse events, including diarrhea, arrhythmia, tendonitis, tendon rupture, pain in the extremities and neuropathy^{1,2}. In addition, neurotoxic side effects including headache, depression, seizures, sleep disorders and impaired sensory functions and acute-onset psychosis associated with CIP treatment have also been mentioned in case reports³⁻⁶.

Although sensory gating deficit is characteristic in neuropsychiatric disorders⁷, data are not available about its FQ-associated appearance. Additionally, antimicrobial-induced cognitive side effects are often overlooked⁸. Despite the extensive use of antibiotics in musculoskeletal pain, there are a limited number of preclinical studies reporting CIP-induced neuropsychiatric adverse events (e.g., anxiogenic, depression-like behavior) in rodents⁹⁻¹². The limitation of these studies is the investigation of healthy animals, which does not simulate a clinically relevant condition. In most cases, when CIP treatment is indicated in musculoskeletal infection, pain is a

ABBREVIATIONS

ANOVA: analysis of variance
BDNF: brain-derived neurotrophic factor
CIP: ciprofloxacin
CNS: central nervous system
FQ: fluoroquinolone
PFC: prefrontal cortex
PA: pulse alone
PP: prepulse-pulse pair
PPI: prepulse inhibition
SEM: standard error of the mean

leading sign. Therefore, the first aim of the current study was to examine the influence of repeated CIP administration on different behavioral parameters (motor activity, motivation for reward, and psychomotor learning) and sensory gating in adult osteoarthritic rats, which can mimic reliably chronic pain associated with degenerative joint disease^{13,14}.

The exact mechanism of FQ-mediated central nervous system (CNS) toxicity remains uncertain. Inhibition of GABA_A receptors as well as activation of excitatory NMDA receptors, reduced brain serotonin and GABA levels, enhanced oxidative stress and weakened antioxidant defense system resulting in delayed mitochondrial toxicity, and elevated acetylcholinesterase, monoamine oxidase A, and monoamine oxidase B activities are postulated mechanisms^{9, 15}.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to adult hippocampal neurogenesis and plasticity implicated in normal cognitive functions such as learning and memory¹⁶. A few studies have reported that antibiotic-induced dysbiosis can reduce regional BDNF mRNA expression in rodents, but there is no data available on FQ-induced BDNF alterations^{17, 18}. Thus, this study was also designed to determine whether CIP treatment alters BDNF expression in the hippocampus and the prefrontal cortex (PFC), central regions involved in cognition and behavioral regulation¹⁶.

Methods

Animals

All experiments involving animals were conducted with the approval of the Hungarian Ethics Committee for Animal Research (registration number: XIV/1248/2018), in accordance with the guidelines set by the Government of Hungary and EU Directive 2010/63EU. Male Wistar rats were group-housed (3 per cage) under a 12 h/12 h light/dark cycle and controlled temperature (22 °C ± 1 °C). Vehicle-treated control group and two groups receiving intraperitoneal injection of 33 or 100 mg/kg CIP were used (n = 12/group). The animals had free access to food and water, except the night before the Ambitus test (see below), when total food deprivation was applied to enhance motivation for obtaining food rewards. All experimental procedures were performed between 8:00 a.m. and 4:00 p.m.

Modeling of osteoarthritis and CIP administration

For induction of osteoarthritis, rats were given a single intraarticular injection of 500 µg monosodium iodoacetate (MIA, Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Hungary) in a volume of 50 µl through the infrapatellar ligament of the right hind knee using a 27-gauge needle^{14, 19}. Animals were left undisturbed for 14 days to develop mild cartilage destruction and osteoarthritis-like joint pain. Ciprofloxacin hydrochloride anhydrous (a generous gift of TEVA Gyógyszergyár Zrt., Debrecen, Hungary) was dissolved in physiological saline and injected intraperitoneally in 33 or 100 mg/kg doses (in a volume of 4 mL/kg body weight), based on earlier studies^{9, 20}. Control

animals received the same volume of saline. Rats were conscious and gently restrained during injections, but no signs of major distress were observed.

Experimental protocol

The pharmacological treatment was started 14 days after the induction of osteoarthritis, and lasted for five days with daily weighing. Ambitus and PPI tests were conducted on Days 4 and 5, respectively. Seven days after the cessation of antibiotic or vehicle administration, six animals in each group were randomly selected and terminated (rodent guillotine) for molecular biology studies.

Behavioral testing

Ambitus test

Locomotion, reward-motivated exploratory activity, and psychomotor learning were assessed in the Ambitus system beginning 30 min after CIP injection on Day 4. The Ambitus system is a rectangular corridor constructed of clear plexiglas on a black floor, arranged to form an 80 cm by 80 cm enclosed square (www.deakdelta.hu) allowing free movement in either direction¹³. As was revealed earlier, this is a new version of Hole-Board test, which automatically record the activity of the animals, and it could detect different behavioral impairments, including cognitive alterations (e.g. in schizophrenia animal model)^{13, 21, 22}. Each of the four corridors has four side boxes, two on the internal side and two on the external side, all of equal size (5 × 5 × 5 cm) to provide food rewards (20 mg of puffed rice). Infrared beams detect the exploratory activity in side boxes and the locomotor activity in midway of each corridor with 1 ms time resolution.

Trials commenced by placing a rat at the starting point within the corridor, after which the experimenter immediately left the room. The animals were allowed to explore the corridor and collect food rewards for 5 min, and the number of food rewards eaten was recorded. The apparatus was cleaned with 70% alcohol after each animal. Animals' behavior was also recorded using an infrared video device (WCM-21VF, CNB, China) suspended above the apparatus. If an animal ate all available rewards within 5 min, the video recording was used to determine the time of task completion (last reward consumption).

Two types of tasks were applied during the study. In Task 1 (Trial 1 and 2), all inside and outside boxes were baited (16 rewards), while in Task 2 (Trial 3 and 4), only the inside boxes were baited (8 rewards). In this way, the motor requirements were similar but the reward contingency was altered. All the rats performed two sessions of each task 1 min apart and tasks were separated by 3 hours. Multiple behavioral parameters related to locomotion

Table 1. Behavioral parameters analyzed in the Ambitus test

	Parameter	Task	Calculation (by definition)
Locomotor activity	Overall locomotion (N°)	Task 1 & 2	Total number of corridor visits up to 300 s
	Discovered corridors (N°)	Task 1 & 2	Number of different corridors (max. 4) visited
Exploration	Overall external exploration (N°)	Task 1 & 2	Total number of external box visits up to 300 s
	Overall internal exploration (N°)	Task 1 & 2	Total number of internal box visits up to 300 s
Cognitive abilities	Effective exploration (%)	Task 1	(number of rewards eaten) × (100)/(discovered internal and external boxes (max. 16))
		Task 2	(number of rewards eaten) × (100)/(discovered internal boxes (max. 8))
	Learning capacity (%)	Task 1	(number of rewards eaten) × (cut-off time (300)) × 100/(number of rewards (16)) × (time till the consumption of the last reward)
		Task 2	(number of rewards eaten) × (cut-off time (300)) × 100/(number of rewards (8)) × (time till the consumption of the last reward)

tor and exploratory activities and cognitive ability were measured (Table 1).

PPI test

The PPI of the acoustic startle response was measured 30 min after CIP or vehicle injection on Day 5. After a 7.5 min habituation to the 60 dB background white noise in a startle chamber (Startle and Fear combined system, Panlab, S.L./Harvard Apparatus, Barcelona, Spain), rats were exposed to two different trial types: pulse alone (PA) trials of 40 ms 115 dB pulses, and prepulse–pulse pair (PP) trials in which a 20 ms 85 dB prepulse was followed by a 40 ms 115 dB startle pulse with a latency of 150 ms. Both trial types were applied 20 times in a random order. The interstimulus intervals ranged from 7 to 13 s. The degree of startle reactions to PA and PP, and the motor activity of the animals during the habituation phase (7.5 min), and during the acoustic stimulation phase skipping the acoustic startle response (7.5 min) were also assessed. Since body weight can confound the amplitude of the electrical signal related to motion and startle reactions, these parameters were normalized to body weight (yielding relative startle reflex and relative activity), and the PPI was calculated using the following equation: $PPI (\%) = 1 - (\text{startle response for PP})/(\text{startle response for PA}) \times 100$.

Real-time quantitative reverse-transcriptase PCR (RT-PCR) studies

Tissue isolation

The brain was rapidly removed; the PFC and the hippocampus were isolated immediately on dry ice, placed

into RNAlater solution (Sigma-Aldrich, Hungary), flash-frozen in liquid nitrogen, and stored at -70°C until total RNA extraction.

Total RNA preparation

Total cellular RNA was isolated by extraction with guanidinium thiocyanate-acid-phenol-chloroform according to the procedure of Chomczynski and Sacchi²³. After precipitation with isopropanol, RNA was washed with 75% ethanol and resuspended in diethyl pyrocarbonate-treated water. RNA purity was controlled at an optical density of 260/280 nm with BioSpec Nano (Shimadzu, Japan); all samples exhibited an absorbance ratio in the range of 1.6–2.0. RNA quality and integrity were assessed by agarose gel electrophoresis.

RT-PCR

Reverse transcription and amplification of the PCR products were performed by using the TaqMan RNA-to- C_T -Step One Kit (Thermo Fisher Scientific, Hungary) and an ABI StepOne Real-Time cycler. Reverse-transcriptase PCR amplifications were performed as follows: at 48°C for 15 min and at 95°C for 10 min, followed by 40 cycles at 95°C for 15 s and at 60°C for 1 min. The generation of specific PCR products was confirmed by melting curve analysis. The following primers were used: assay ID Rn02531967_s1 for *BDNF* and Rn00667869_m1 for β -actin (Thermo Fisher Scientific, Hungary) as the endogenous control. All samples were run in triplicate. The fluorescence intensities of the probes were plotted against PCR cycle number. The amplification cycle displaying the first significant increase

in fluorescence signal was defined as the threshold cycle (C_T).

Western blot analysis

25 μ g of protein per well was subjected to electrophoresis on 4–12% NuPAGE Bis-Tris Gel in XCell SureLock Mini-Cell Units (Thermo Fisher Scientific, Hungary). Proteins were transferred from gels to nitrocellulose membranes, using the iBlot Gel Transfer System (Thermo Fisher Scientific, Hungary). The antibody binding was detected with the WesternBreeze Chromogenic Western blot immunodetection kit (Thermo Fisher Scientific, Hungary). The blots were incubated on a shaker with BDNF polyclonal antibody (cat. no sc-546), β -actin (cat. no sc-8432) monoclonal antibody (both Santa Cruz Biotechnology, California, 1:200) in the blocking buffer. Images were captured using the EDAS290 imaging system (Csertex Ltd., Hungary), and the optical density of each immunoreactive band was determined using Kodak 1D Images analysis software. Optical densities were calculated in arbitrary units after local area background subtraction.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SEM. Repeated measures ANOVA was used to evaluate changes in body weight and the time-dependent effects of trial and treatment as factors during the Ambitus test. One-way ANOVA was used to evaluate PPI test results with treatment group as the main factor. Unpaired t-tests were used to compare BDNF expression. All post hoc comparisons were performed using the Fisher LSD test. A $p < 0.05$ was considered significant for all tests. All analyses were performed using Statistica 13.4.0.14 (TIBCO Software Inc., USA).

Results

Body weight

Repeated measures of ANOVA showed significant effects of time ($F_{(5,165)} = 42.02$, $p < 0.0001$) and time \times treatment interaction ($F_{(10,165)} = 1.90$, $p < 0.05$; **Figure 1**). The post hoc comparison revealed that while the body weight of the control animals increased significantly on Day 3 compared to baseline, a significant weight loss was detected in the 100 mg/kg CIP-treated group on Days 2 and 3 compared to Day 1. A one-night food deprivation period before the Ambitus test on Day 4 significantly reduced

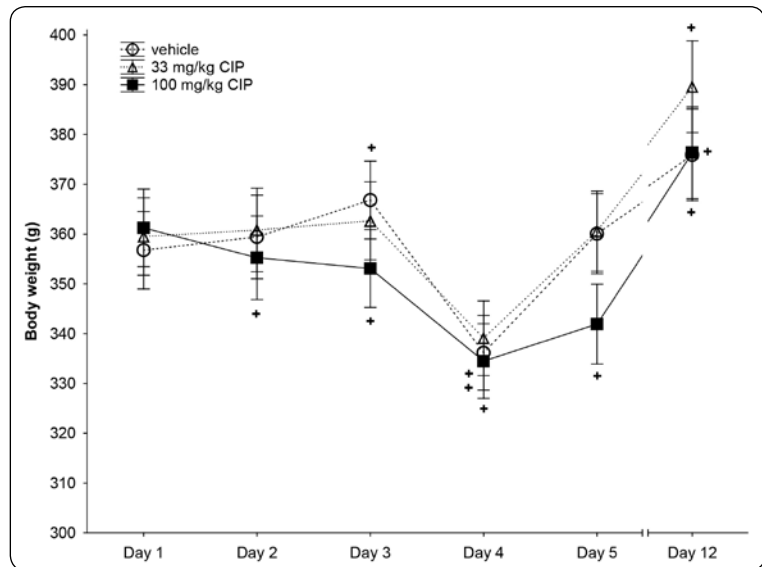


Figure 1. Time-course of the body weight changes in saline, 33 mg/kg and 100 mg/kg dose CIP-treatment groups. Data are presented as mean \pm SEM ($n=12$ rats/group). The symbol “+” indicates a significant difference compared to Day 1 by ANOVA with post hoc LSD test

body weight in both groups. Body weight of the 100 mg/kg CIP group returned to normal (equivalent to the saline group) 7 days after cessation of treatment.

Ambitus test

Locomotion-related parameters

Regarding the overall locomotor activity of the animals in the Ambitus test (**Figure 2A**), ANOVA revealed significant effect of trial ($F_{(3,132)} = 20.70$, $p < 0.0001$) and treatment ($F_{(2,132)} = 11.84$, $p < 0.0001$), i.e. it significantly decreased by repetition in all groups compared to Trial 1, and also dose-dependently in CIP-treated groups (**Figure 2B**). Thus, the 100 mg/kg CIP-treated animals showed the lowest locomotor activity, that was significantly lower compared to the control group (except during Trial 3).

Regarding the number of corridors entered during Ambitus trials, repeated measures ANOVA revealed significant effect of trial ($F_{(3,132)} = 7.74$, $p < 0.0001$) and treatment ($F_{(2,132)} = 4.57$, $p < 0.05$). All animals entered each of the 4 corridors during Trial 1 (**Figure 2C**), but the number of explored corridors decreased in CIP-treated groups when the task was repeated after a one-minute break (Trial 2), indicating that motivation for discovery was reduced by CIP after this short delay. The activity of 100 mg/kg CIP-treated animals recovered during the introduction of Task 2 (Trial 3) conducted after a 3-h delay, but it reduced again by repetition (Trial 4) as confirmed by post hoc analysis. In contrast, the control animals did not show this zig-zag pattern in this type of motor activity.

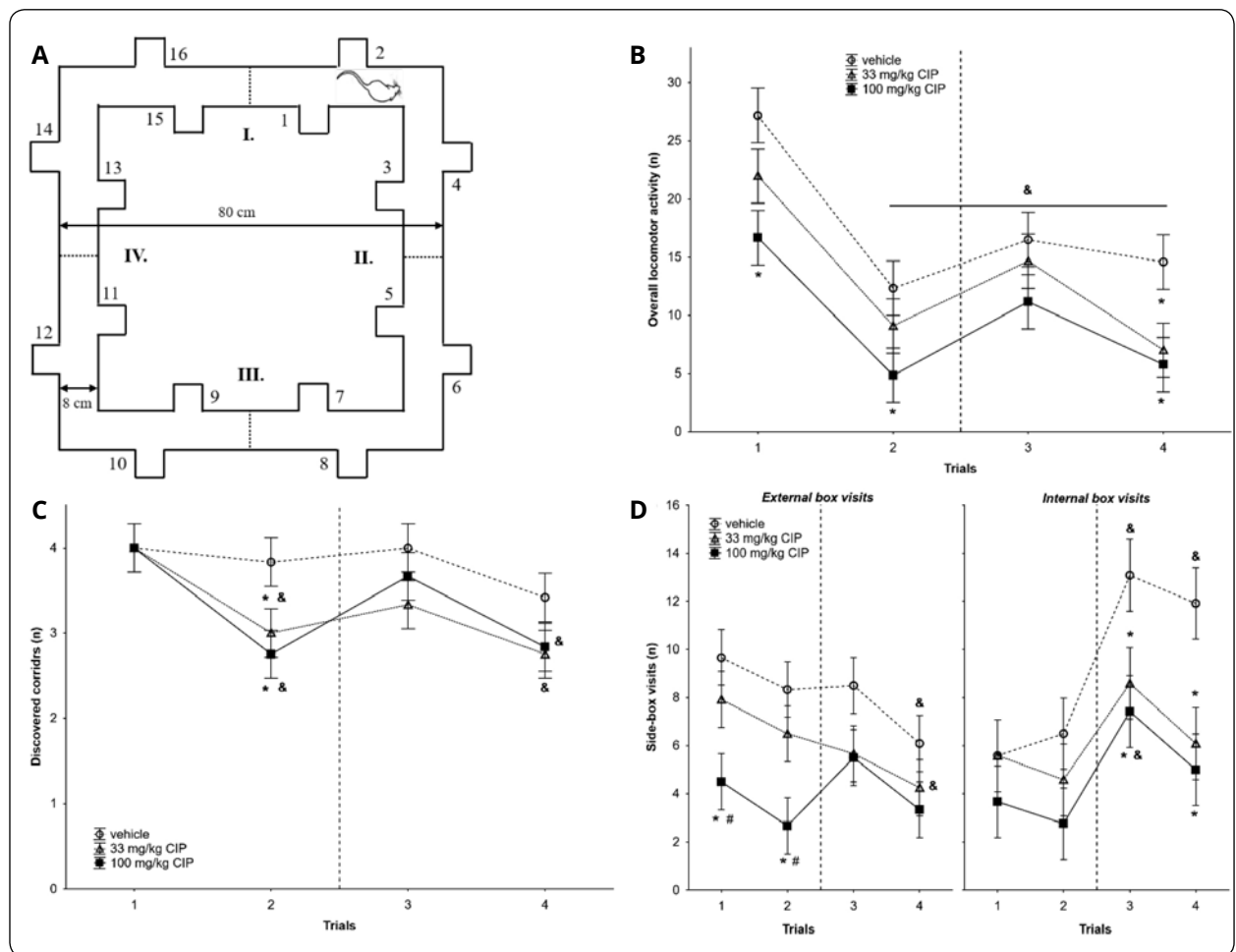


Figure 2. The Ambitus apparatus (A). Ground plan of the corridor with side-boxes (1-16). In the middle of the 4 corridors (I-IV) dashed lines indicate photo beams. The rat shows the starting point of the animals in each trial. The height of the apparatus is 50 cm. Overall locomotor activity (B) and number of discovered corridors (C) by trial in the different groups. Changes in the exploratory activity (D) toward the external and internal side boxes by trial. Data are presented as mean \pm SEM ($n=12$ rats/group). The symbols indicate significant differences by LSD post hoc test compared to the vehicle-treated control group (*), compared to the first trial (&), and between the CIP groups (#). The reference line indicates the introduction of Task 2

Exploration-related parameters

Administration of CIP also markedly altered the number of rewarded external side-box visits during Ambitus trials, suggesting reduced reward-dependent motivation for exploration, as evidenced by significant main effects of trial ($F_{(3,132)} = 3.14$, $p < 0.05$) and treatment ($F_{(2,132)} = 12.70$, $p < 0.0001$) (Figure 2D). Thus, when both the external and internal boxes were rewarded (Task 1, Trial 1 and 2), animals treated with 100 mg/kg CIP showed significantly less interest in the external boxes. This difference was not observed during Task 2, as both the vehicle and low-dose CIP groups also showed significantly reduced exploration of the external (non-rewarded) boxes.

Internal box visits also differed significantly among groups, with significant main effects of trial ($F_{(3,132)} = 7.77$, $p < 0.0001$) and treatment ($F_{(2,132)} = 9.68$, $p < 0.001$) (Figure 2D). During Task 1, there were no significant differences among the groups, but during Trials 3 and 4, CIP treated groups demonstrated significantly lower exploratory activity of the rewarded internal boxes compared to controls.

Parameters related to cognitive abilities

The effective exploration ratio differed significantly among groups, with main effects of both treatment ($F_{(2,119)} = 9.46$, $p < 0.001$) and trial ($F_{(3,119)} = 7.96$, $p < 0.0001$) (Figure 3A). The post hoc comparison showed that the

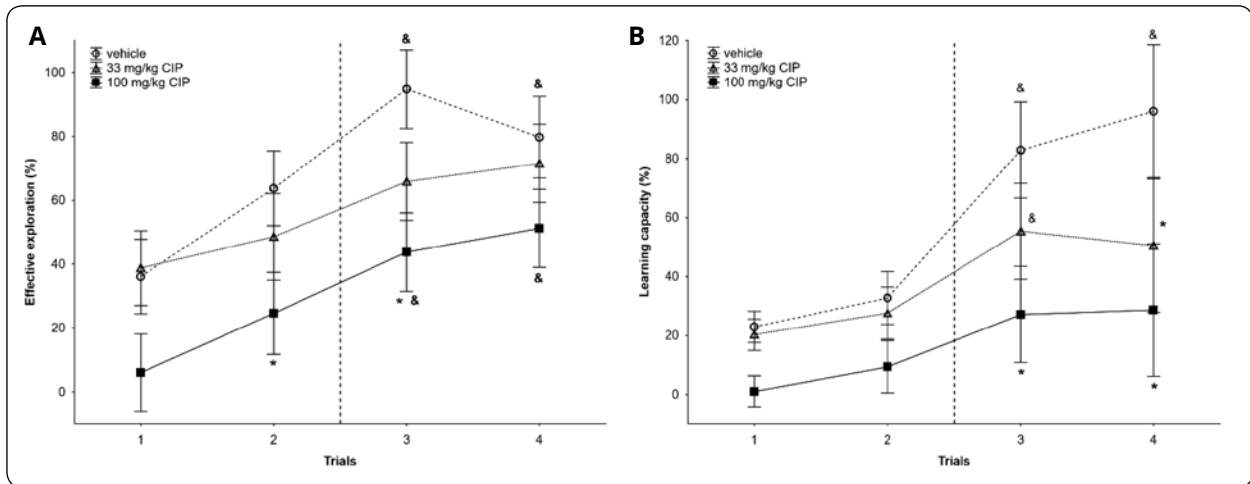


Figure 3. The effective exploration (A) and motivation index (B) by trial in the different groups. Data are presented as mean \pm SEM ($n=12$ rats/group). The symbols indicate significant differences by LSD post hoc test compared to the vehicle-treated control group (*) and compared to the first trial (&). The reference line indicates the introduction of Task 2

higher CIP dose caused significantly lower values in most trials, despite the moderate improvements by repetition.

Regarding the learning capacity, it also differed significantly among groups, with significant main effects of treatment ($F_{(2,33)} = 3.58$, $p < 0.05$) and trial ($F_{(3,99)} = 11.49$, $p < 0.0001$) (Figure 3B). The post hoc analysis revealed significantly lower values for the CIP-treatment groups, especially upon introduction of Task 2, compared to control animals. Since no animals ate all rewards from the explored boxes during the Trial 1 and 2, a very low learning capacity was detected in all groups. The control animals showed significant improvement in this parameter during the following trials, while the high dose of CIP perfectly inhibited the beneficial effects of repetition.

PPI test

In all groups, the acoustic startle response was suppressed by the prepulse ($F_{(1,33)} = 169.6$, $p < 0.0001$ by ANOVA) (Figure 4A) and there were no group differences in the magnitude of this reduction (%PPI) as confirmed by ANOVA (Figure 4B).

Regarding the relative motor activity, ANOVA revealed significant effects of treatment ($F_{(2,33)} = 7.99$, $p < 0.005$), phase ($F_{(1,33)} = 76.01$, $p < 0.001$) and treatment \times phase interaction ($F_{(2,33)} = 4.73$, $p < 0.05$) (Figure 4C), thus it was reduced in all groups over the test period compared to the habituation phase. The post hoc comparison revealed that the 100 mg/kg CIP-treatment group demonstrated significantly reduced motor activity during the habituation phase compared to vehicle and 33 mg/kg CIP

treatments and lower motor activity could be observed during the test phase, too.

RT-PCR and Western blot studies

BDNF mRNA and protein expression were determined seven days after the cessation of pharmacological treatment. CIP treatment did not modify significantly the BDNF mRNA and protein expression in the PFC in the applied doses compared to the vehicle treated group (Figure 5A). However, a dose-dependent decrease in mRNA expression was observed in the hippocampus. The 100 mg/kg CIP treatment significantly reduced hippocampal protein expression, too, compared to both the vehicle and the low-dose CIP group. Thus the changes in mRNA and protein level show correlation by CIP dose. These results refer to a response selective for the hippocampus and also indicate a delayed long-lasting effect of a short antibiotic treatment (Figure 5B).

Discussion

This study demonstrates that repeated CIP treatment reduced dose-dependently locomotion, reward-based exploratory activity, and psychomotor learning in a clinically relevant model of osteoarthritis, responses that may be analogous to some of the neurobehavioral and neuropsychiatric effects of CIP in patients^{8, 24}. The differences compared to the control animals enhanced by repetition of the cognitive test, suggesting that single, short-lasting investigation of the animals can not reveal the detrimental effects of CIP. In contrast, we found no effects on

sensory gating, suggesting that this model does not replicate the reported psychogenic effects of CIP treatment⁴⁻⁶. We also found reduced expression of BDNF mRNA and protein in the hippocampus, which may underlie the observed behavioral effects by impairing neurogenesis, neuronal processing and synaptic plasticity¹⁶. It should also be mentioned that the high dose CIP significantly reduced body weight in the osteoarthritic animals, which might also suggest enhanced impairments in their well-being compared to vehicle treated animals.

A number of acute-onset CNS adverse effects such as psychosis and anxiety have been reported during FQ treatment, primarily during CIP treatment^{4-6,24}, as it is the most frequently prescribed member of this drug class. There are only a limited number of preclinical studies on CIP-induced central adverse effects investigating only healthy animals^{9,10,12,25}. Significant changes in locomotor activity have been reported in quinolone-treated rats compared to control animals, but the nature of the changes has varied markedly across studies, including increased spontaneous locomotor activity in rats⁹, increased ethanol-induced hypermotility in mice²⁵. In contrast, significantly depressed locomotor activity and signs of anxiety and fear was observed in rats after CIP treatment assessed by different tests^{11,12}. Performance on psychomotor learning tasks is affected by multiple factors, such as mood (e.g. anxiety, fear), task complexity, motivation, and environmental familiarity or perceived safety²⁶. Only a few data are available on the effects of FQs on cognitive function, and unfortunately the results originated from healthy subjects or animals obtained by simple and/or single learning tests²⁷⁻²⁹. The impaired task performance detected in CIP-treated osteoarthritic rats could be explained by a motivational deficit for exploratory activity as evidenced by the reduced number of side-box entries and reward (food) retrievals in the Ambitus test. However, the decreased effective exploration ratio suggests attentional deficit, too, which also might impair cognitive function. Moreover, control animals demonstrated improvement by repetition, while high-dose CIP-treated animals did not, suggesting learning deficit.

Despite the extensive use of antimicrobials in clinical practice, few preclinical studies have examined the mechanisms underlying the observed psychogenic effects. PPI test is used to assess psychotic symptoms either in patients and preclinical practice. Some antibiotics can disrupt sensory gating³⁰⁻³³. For instance, either periconceptual exposure of Wistar rats to a non-absorbable antibiotic (succinylsulfatiazole) resulted in a 1.5- to 2-fold decrease in startle inhibition³⁰, or cefepime, a fourth-generation cephalosporin, induced a PPI deficit via antagonism of GABA_A receptors³¹. Conversely, the second generation tetracycline analog minocycline rescued PPI impairments in rodent models of schizophrenia^{32,33}. FQs are the most commonly associated antibiotic class with

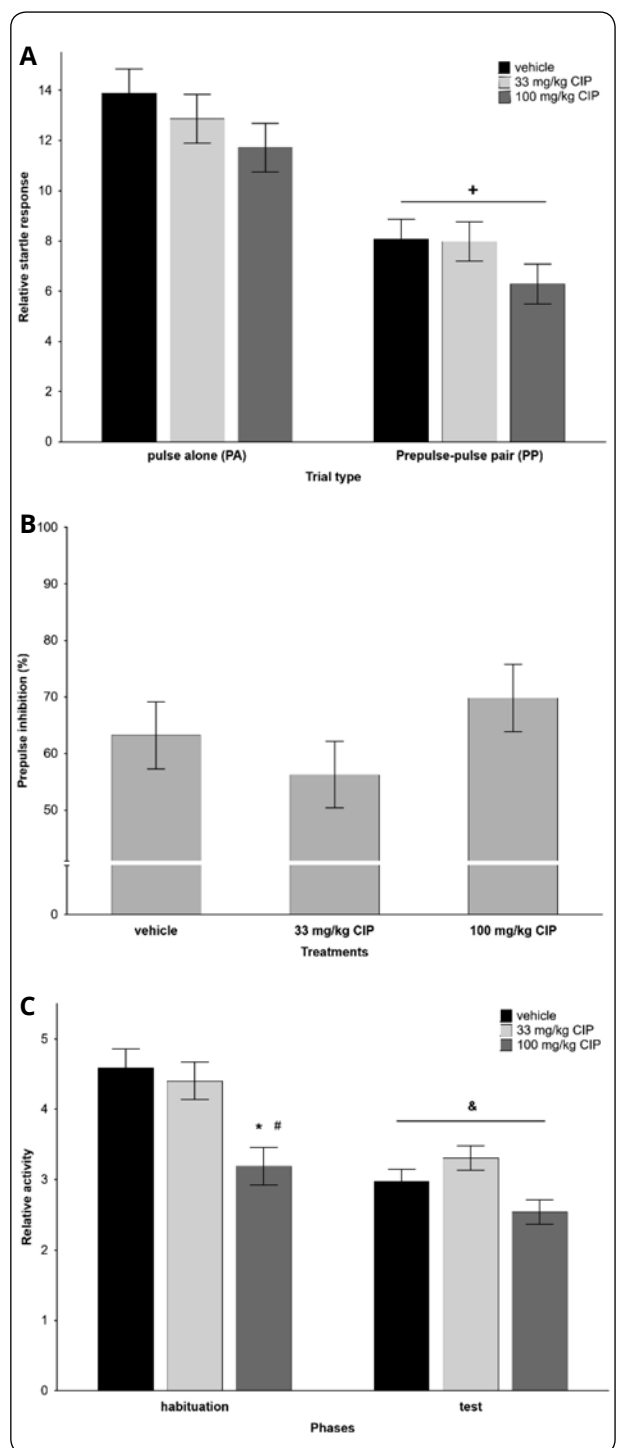


Figure 4. The relative acoustic startle response by trial type (A), sensory gating process indicated by % PPI by treatment group (B) and the relative activity during the PPI test by phase (C; habituation vs. test). Data are presented as mean \pm SEM ($n=12$ rats/group). The symbols indicate significant differences by LSD post hoc test between trial types (PA vs. PP, +) compared to the vehicle-treated control group (*), between CIP-treated groups (#), and between phases (&)

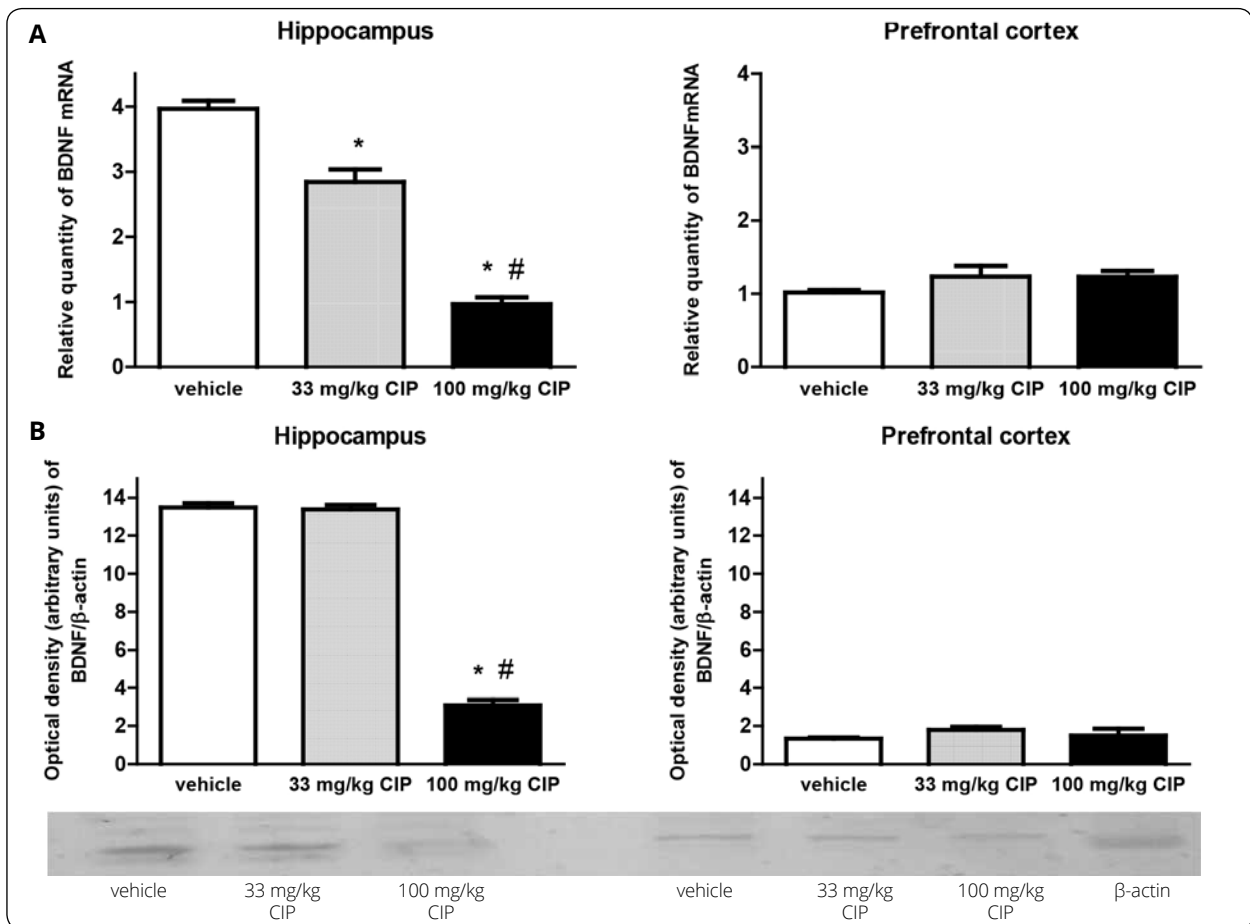


Figure 5. Results of RT-PCR and Western immunoblotting experiments. The changes of mRNA (**A**, top panels, $n=6/\text{group}$) and protein expressions (**B**, lower panels, $n=4/\text{group}$) of BDNF in the hippocampal region and PFC samples of vehicle and CIP-treated animals. Data are presented as mean \pm SEM. The symbols indicate significant differences ($p < 0.001$) by LSD post hoc test compared to vehicle-treated control (*) and between the CIP-treated rat brain samples (#)

psychosis in humans³⁴, but only one preclinical study has examined similar responses in rodents³⁵. This study investigated the perinatal and postnatal developmental toxicity of a FQ (DW-116), and it found no influence on the acoustic startle response, in agreement with our results³⁵. However, the relative acoustic startle response was moderately reduced by high-dose CIP.

Multiple pathogenesis of quinolone-induced direct neuronal adverse effects have been proposed, most of them with pharmacodynamic mechanism⁸. Acute psychotic reactions and grand mal convulsions were reported following topical CIP application, too, suggesting direct neuronal effects^{36,37}. By displacing GABA from its receptors, decreased GABAergic inhibition may occur to shift the excitatory–inhibitory balance toward hyperexcitation, excitotoxicity, and lead to altered CNS functions. Decreases in brain serotonin and GABA levels have also been observed in CIP-treated rats⁹. The structural similarities of FQs to kynurenic acid, an endogenous glutamate receptor ligand, also suggest direct enhancement of

neuronal excitability³⁸. In addition, it has been proposed that FQs can chelate extracellular magnesium, thereby removing its channel blocking effect on NMDA receptors and driving neuronal hyperexcitability³⁹. Enhanced oxidative stress and weakened antioxidant defense system may also contribute to these signs, as CIP treatment increased the accumulation of the lipid peroxidation product malondialdehyde, reduced the level of the endogenous antioxidant glutathione, and suppressed catalase activity in rat brain⁹.

In most reported clinical cases, it is not clear if the observed antibiotic-related neural impairment is due to direct neuroactive properties of the drug or to alternations in endogenous microbiota (dysbiosis)³⁴. Although, dysbiosis-related altered gut-brain communication might also be involved in systemic adverse effects. There are a number of potential pathways involved in the crosstalk between gut microbiota and brain⁴⁰, such as modulation of the immune system, HPA axis, and tryptophan metabolism, and production of short-chain fatty acids with

neuroactive properties. An association between gut dysbiosis and impaired learning and memory in rodents is well established; however, unlike our present study, these investigations administered antibiotic cocktails by oral gavage to animals without any condition to indicate this treatment^{17, 41, 42}. Further, only two study included CIP in the antibiotic cocktail^{42, 43}. Both maternal and adult treatment of mice led to persistent impairment in novel object recognition, and this effect was partially reversed by probiotic administration, strongly supporting a contribution of antibiotic-induced gut dysbiosis to these neurological, cognitive, and behavioral effects.

Evidence from rodent models suggests that microbiota depletion can alter neuronal BDNF gene expression, particularly in the hippocampus³⁴. Several studies have found reduced hippocampal BDNF expression correlated with impaired cognition^{17, 18, 44}, although others have found no change⁴⁵ or even a modest increase⁴⁶. Alterations in hippocampal BDNF gene products have also been reported in germ-free animals⁴⁷, further suggesting the direct neurotoxic effects of antibiotics by disrupting normal hippocampal BDNF signaling. In the present study, CIP was administered via intraperitoneal injection rather than orally, bypassing the gut. Therefore, our results are more consistent with direct effects on neural function, however further molecular-biological studies are required to reveal the precise role of BDNF alterations after CIP treatment in the neuropsychiatric functions.

This study investigated the effects of CIP only in osteoarthritic animals without healthy control group, which might be considered as a limitation. Although, the deteriorations observed in CIP treated animals compared to the saline treated group suggests that the paradigm is appropriate to consider the consequence of an antibiotic treatment with appropriate indication. While, it can not be excluded that the lower performance in the Ambitus test really reflects the cognitive impairment or a motor deficit due to increased pain in CIP-treated animals, the moderate improvement of the locomotor and exploratory activities by the introduction of a new task in these animals could at least partially go against enhanced pain sensation. Furthermore, the decrease in exploration by repetition using the same task also signs the motivational deficit of the CIP-treated animals. In conclusion, this study firstly reported the detrimental effects of CIP treatment on neurobehavioral parameters and BDNF transcripts in a clinically relevant condition for the indication of antibiotic treatment. However, further experimental and clinical studies are required to ascertain the exact mechanisms of its memory impairing potential.

STATEMENTS AND DECLARATIONS – This work was supported by GINOP 2.3.3-15-2016-00031. Declarations of interest: none.

ACKNOWLEDGEMENTS – The skilled technical assistance of Ágnes Tandari is gratefully acknowledged.

References

- Lang TR, Cook J, Rio E, Gaida JE. What tendon pathology is seen on imaging in people who have taken fluoroquinolones? A systematic review. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31:4-16. <https://doi.org/10.1111/fcp.12228>
- Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8273. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008273>
- Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf* 2011;34:465-88. <https://doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>
- Norra C, Skobel E, Breuer C, Haase G, Hanrath P, Hoff P. Ciprofloxacin-induced acute psychosis in a patient with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Psychiatry* 2003;18:262-3. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(03\)00091-9](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(03)00091-9)
- Mulhall JP, Bergmann LS. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology* 1995;46:102-3. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80171-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80171-X)
- Rossi G, Mazoki K. Acute psychosis after treatment of epididymitis with ciprofloxacin. *Cureus* 2018;10:10-2. <https://doi.org/10.7759/cureus.2605>
- Bruff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:234-58. <https://doi.org/10.1007/s002130100810>
- Warstler A, Bean J. Antimicrobial-induced cognitive side effects. *Ment Health Clin* 2016;6:207-14. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.207>
- Ilgin S, Can OD, Atli O, Ucel UI, Sener E, Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods* 2015;25:374-81. <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1026008>
- Sen S, Jaiswal AK, Yanpallewar S, Acharya SB. Anxiogenic potential of ciprofloxacin and norfloxacin in rats. *Singapore Med J* 2007;48:1028-32.
- Prabhu S, Rewari S. A comparative study of anxiogenic effects of fluoroquinolones in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42:135-8.
- Thiel R, Metzner S, Gericke C, Rahm U, Stahlmann R. Effects of fluoroquinolones on the locomotor activity in rats. *Arch Toxicol* 2001;75:36-41. <https://doi.org/10.1007/s002040000207>
- Horvath G, Liszli P, Kékesi G, Büki A, Benedek G. Characterization of exploratory activity and learning ability of healthy and “schizophrenia-like” rats in a square corridor system (AMBITUS). *Physiol Behav* 2017;169:155-64. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.039>
- Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, Huber CM, Guzman RE, Juneau PL, et al. Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:821-30. [https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00163-8](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00163-8)
- Ibitoye OB, Aliyu NO, Ajiboye TO. Protective influence of *Phyllanthus Muellarianus* on ciprofloxacin-induced neurotoxicity in male rats. *J Diet Suppl* 2019;0:1-15.

16. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sciences* 2002. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01461-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01461-8)
17. Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B, et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun* 2016;56:140-55. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.020>
18. Bistoletti M, Caputi V, Baranzini N, Marchesi N, Filpa V, Marsilio I, et al. Antibiotic treatment-induced dysbiosis differently affects BDNF and TrkB expression in the brain and in the gut of juvenile mice. *PLoS One* 2019;14:e0212856-e0212856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212856>
19. Kovács G, Petrovszki Z, Mallareddy JR, Tóth G, Benedek G, Horváth G. Characterization of antinociceptive potency of endomorphin-2 derivatives with unnatural amino acids in rats. *Acta Physiol Hung* 2012;99:353-63. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.99.2012.3.12>
20. Ogino H, Yamada K, Yuhara M, Tsuchida S, Maezawa K, Kizu J, et al. Fluoroquinolones reduce carrageenan-induced edema in rats and the involvement of the glucocorticoid receptor system. *J Infect Chemother* 2009;15:113-7. <https://doi.org/10.1007/s10156-009-0675-Y>
21. Horvath G, Adam G, Tuboly G, Kekesi G, Büki A, Ducza E, et al. Caffeine - treat or trigger? Disparate behavioral and long-term dopaminergic changes in control and schizophrenia-like Wistar rats. *Physiol Behav* 2021;236:113410. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113410>
22. Horvath G, Kis G, Kekesi G, Büki A, Adlan LG, Szűcs E, et al. Interaction of clozapine with metformin in a schizophrenia rat model. *Sci Rep* 2021;11:16862. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96478-2>
23. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987;162:156-9. [https://doi.org/10.1016/S0003-2697\(87\)90021-2](https://doi.org/10.1016/S0003-2697(87)90021-2)
24. Munjal S, Smolin Y. Ciprofloxacin associated exacerbation of anxiety in an elderly patient: A review of anxiogenic potential of fluoroquinolones. *Journal of clinical psychopharmacology* 2017;5:370-2. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000696>
25. Strzelec JS, Kubik-Bogucka E, Czarnecka E. Influence of fluoroquinolones on the central action of ethanol. *Pol J Pharmacol* 1999;51:71-8.
26. Northoff G, Hirjak D, Wolf RC, Magioncalda P, Martino M. All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2021;26:92-102. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0814-5>
27. Kamali F, Thomas SH, Edwards C. The influence of steady-state ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of diazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:365-7. <https://doi.org/10.1007/BF00316474>
28. Bharal N, Pillai K, Vohora D. Effects of sparfloxacin on CNS functions and urinary hydroxyproline in mice. *Pharmacol Res* 2006;54:111-7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.03.004>
29. Bharal N, Gupta S, Khurana S, Mediratta PK, Sharma KK. Anxiogenic and proconvulsant effect of gatifloxacin in mice. *Eur J Pharmacol* 2008;580:130-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.10.035>
30. Degroote S, Hunting DJ, Baccarelli AA, Takser L. Maternal gut and fetal brain connection: Increased anxiety and reduced social interactions in Wistar rat offspring following peri-conceptual antibiotic exposure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;71:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.06.010>
31. Khalifa AE. Effect of cefepime on startle amplitude and prepulse inhibition of startle reflex in rats: manipulation of GABAA receptor function with midazolam. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27:639-44. <https://doi.org/10.1358/mf.2005.27.9.939339>
32. Mattei D, Djodari-Irani A, Hadar R, Pelz A, de Cossio LF, Goetz T, et al. Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2014;38:175-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.01.019>
33. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Feldon J, Riva MA, et al. Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2016;6:e772. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.38>
34. Champagne-Jorgensen K, Kunze WA, Forsythe P, Bienenstock J, McVey Neufeld K-A. Antibiotics and the nervous system: More than just the microbes? *Brain Behav Immun* 2019;77:7-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.12.014>
35. Kim J-C, Shin D-H, Kim S-H, Oh K-S, Jung Y-H, Kwon H-J, et al. Peri- and postnatal developmental toxicity of the fluoroquinolone antibacterial DW-116 in rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 2004;42:389-95. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.10.002>
36. Tripathi A, Chen SI, O'Sullivan S. Acute psychosis following the use of topical ciprofloxacin. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 2002;120:665-6.
37. Orr CF, Rowe DB. Eardrop attacks: seizures triggered by ciprofloxacin eardrops. *Med J* 2003;178:343. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2003.tb05229.x>
38. Schmuck G, Schürmann A, Schlüter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1831-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.7.1831>
39. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett* 2002;127:269-77. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00509-4](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00509-4)
40. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Fron Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
41. Guida F, Turco F, Iannotta M, De Gregorio D, Palumbo I, Sarnelli G, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun* 2018;67:230-45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.09.001>
42. Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, Bereswill S, Fischer A, Alutis M, et al. Ly6C(hi) Monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. *Cell Rep* 2016;15:1945-56. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>
43. O'Connor R, Moloney GM, Fulling C, O'Riordan K, Fitzgerald P, Thomaz B, et al. Maternal antibiotic administration during a critical developmental window has enduring neurobehavioural effects in offspring mice. *Behav Brain Res* 2021;113:156. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113156>
44. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun* 2015;48:165-73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.004>
45. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1132-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>
46. Hoban AE, Moloney RD, Golubeva AV, McVey Neufeld KA, O'Sullivan O, Patterson E, et al. Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat. *Neuroscience* 2016;339:463-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.003>
47. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:255-e119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>
48. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558:263-75. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 expression in glial tumors

Munir KAYA¹ , Asude AKSOY² , Gokhan ARTAS³ , Metin KAPLAN⁴ ¹Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Firat University, Turkey²Department of Medical Oncology, Healthy Sciences University, Elazig Fethi Sekin City Hospital SUAM, Turkey³Department of Pathology, Medical Faculty, Firat University, Turkey⁴Department of Neurosurgery, Medical Faculty, Firat University, Turkey | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0339> | www.elitmed.hu**Correspondent:**

Dr. Asude AKSOY,
Department of Medical
Oncology, Healthy Sciences
University, Elazig Fethi Sekin
City Hospital SUAM; Elazig,
Turkey.
Phone:
+90 0424 600 6000 6669,
e-mail:
asudeaksoy@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-5609-9658>

Érkezett:

2022. április 3.

Elfogadva:

2022. augusztus 24.

Background and purpose – Gliomas are the most common primary malignant central nervous system tumors in adults, exhibiting a poor prognosis. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 (IDO-1) has important functions in cancer immunotherapy due to its role in escaping cancer cells from the immune system. In this study we purposed to evaluate the correlation between IDO-1 expression and clinicopathological parameters in gliomas, and whether IDO-1 can be a prognostic marker.

Methods – n=75 patients in total, n=25 patients with low grade glial tumors (LGG, grade 1-2), n=25 patients with high grade glial tumors (HGG, grade 3-4), and n=25 persons with normal brain tissue as control group were included in this study. IDO-1 expression was categorized by using immunohistochemical staining in biopsy specimens as high (H) and low (L) groups among the patients with gliomas. We used a 95% percent confidence interval and $p < 0.05$ to analyze the association between the degree of IDO-1 expression, clinicopathological characteristics, and survival rates in glioma patients.

Results – In HGG, IDO-1 levels were higher than in control brain tissue and LGG ($p < 0.001$). The mean overall survival (OS) was longer in the L-IDO-1 group (64.53 ± 3.34) in months (95% CI: 57.969-71.098) compared to the H-IDO-1 group (43.74 ± 4.36) in months, (95% CI: 35.218-52.330) ($p < 0.05$).

Az indolamin 2, 3-dioxigenáz-1 expressziójának prognosztikai értéke gliadaganatokban

Kaya M, MD; Aksoy A, MD, PhD; Artas G, MD; Kaplan M, MD

Háttér és cél – A gliomák a leggyakoribb, rossz prognózissal rendelkező, primer rosszindulatú központi idegrendszeri daganatok felnőtteknél. Az indolamin 2, 3-dioxigenáz-1 (IDO-1) fontos funkcióval rendelkezik a rák immunterápiájában, mivel a rákos sejtek immunrendszer elől való elmenekülésében játszik szerepet. Ebben a tanulmányban az volt a célunk, hogy felmérjük az IDO-1-expresszió és a klinikopatológiai paraméterek közötti összefüggést gliomákban, és hogy az IDO-1 használható-e prognosztikai markerként.

Módszerek – Összesen n = 75 beteg, n = 25 beteg alacsony fokú gliadaganattal (LGG, 1–2. fokozat), n = 25 beteg magas fokú gliadaganattal (HGG, 3–4. fokozat), és n = 25 személy normál agyszövetű kontrollcsoportként került be a vizsgálatba. A biopsziás minták immunhisztokémiai festése révén, az IDO-1 expressziója alapján a gliomás betegeket magas (H) és alacsony (L) csoportba soroltuk. 95%-os konfidenciaintervallumot és $p < 0,05$ értéket használtunk az IDO-1-expresszió mértéke, a klinikopatológiai jellemzők és a gliomás betegek túlélési aránya közötti összefüggés elemzésére.

Eredmények – HGG-ben az IDO-1 szintje magasabb volt, mint a kontroll agyszövetben és LGG-ben ($p < 0,001$). A teljes túlélés (OS) középértéke hosszabb volt az L-IDO-1 csoportban ($64,53 \pm 3,34$ hónap; 95%-os CI: 57,969–71,098), mint a H-IDO-1 csoportban ($43,74 \pm 4,36$ hónap; 95%-os CI: 35,218–52,330) ($p < 0,05$).

Conclusion – IDO-1 expression is an independent prognostic biomarker to predict OS and progression in HGG. IDO-1 can be evaluated as an alternative instrument for precision medicine in the treatment of gliomas.

Keywords: glioma, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, prognosis, survival

Következtetés – Az IDO-1-expresszió független prognosztikai biomarker, ami HGG esetén előre jelzi az OS-t és a progressziót. Az IDO-1 a precíziós orvoslás alternatív eszköze lehet a gliomák kezelése során.

Kulcsszavak: glioma, indolamin 2,3-dioxigenáz-1, prognózis, túlélés

Cancer cases are growing drastically over the world nowadays. Central nervous system (CNS) tumors are among the top 19 most prevalent malignancies, according to GLOBOCAN 2018 statistics. Primary CNS tumors include 1.6% of all new cancer diagnoses¹. In adults, gliomas are the most frequent primary malignant CNS tumors. They are highly heterogeneous and can occur anywhere in CNS. Gliomas represent 75% of primary CNS tumors in adults, and more than half of them are glioblastoma multiforme (GBM)^{1,2}. Glial tumors have a poor prognosis with limited treatment options. Investigations into the genomic structure of cancer have finally revealed that the molecular changes underlying CNS tumor biology are very diverse. The World Health Organization (WHO) has recognized the importance of molecular characteristics in defining brain tumor entities. In the last revision of recommendations for brain tumor classification in 2021, the WHO proposed to use distinct sets of molecular markers to complement the histological definition of gliomas. The mutation status of isocitrate dehydrogenase (IDH 1/2) significantly differed between low-grade gliomas, secondary GBM, and primary (de novo) GBM. High-grade gliomas constitute 15% of primary brain tumors. GBM is the most malignant of these³⁻⁶. IDH wild GBM is the most common of primary brain cancers and has a worse prognosis.

Various genetic alterations are known to influence many tyrosine kinase receptors and associated pathways, including epidermal growth factor receptor (EGFR), platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA), met proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (MET), B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase (BRAF), the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), and cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) A/B⁷. Today, human EGFR 2 (Her2) expression in breast cancer, Kirsten rat sarcoma virus (K-ras), and BRAF mutation status in colon cancer, EGFR, anaplastic lymphoma kinase (ALK), ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS) mutation status, and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression levels in lung cancer have become an important touchstone for treatment⁸⁻¹³. Although targeted therapies for CNS malignancies are not as common as they are for

other cancers, medicines like selumetinib in patients with plexiform neurofibromatosis and larotrectinib in patients with neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusions-positive CNS tumor have shown encouraging outcomes^{14,15}.

Increased IDO-1 and kynurenine (Kyn) inhibits natural killer (NK) cell function and prevents the activation of effector T cells and Treg cells; thus, they cause immunosuppression by activating tolerogenic dendritic cells (Tol-DC) and myeloid-derived suppressor cells¹⁶. Increased levels of IDO-1 and Kyn have been observed to inhibit natural killer (NK) cell function, stop the activation of effector T cells and Treg cells, and have a function in immunosuppression activating tolerogenic dendritic cells (Tol-DC) and myeloid-derived suppressor cells. Tryptophan (Trp) metabolites are toxic to lymphocytes. They promote the differentiation of regulatory T cells, help suppress CD4⁺ T cells, increase regulatory T cells' action, modulate monocytes and lymphocytes' immune functions, promote apoptosis of effector T cells, and the proliferation of regulatory T cells. Trp metabolites stimulate the cell cycle of tumor cells and acquiring multidrug resistance against chemotherapeutic agents^{17,18}.

IDO-1 overexpression increases Kyn concentration relatively compared to Trp. Therefore, in some cancers, researchers have used the Kyn/Trp ratio as a prognostic marker¹⁹.

There are many ambiguous areas in malignant gliomas' etiopathogenesis, and there are minimal sufficiently extensive studies regarding IDO-1 expression in glial tumors²⁰.

Consequently, we investigated the role of IDO-1 in glial tumors and whether it can be a prognostic marker.

Methods

Selection of cases

Our study was conducted in the departments of medical oncology, pathology, and neurosurgery following the approval of the board of ethics at our university. According to the Declaration of Helsinki, written informed consent

was obtained from all patients whose tissues were used in the study. The study included 75 cases that underwent neurosurgery at our university faculty of medicine between the years 2014-2019. The participants comprised patients who were operated for their LGG (n=25 grade 1-2), HGG (n=25 grade 3-4), and a control group (n=25). The control group consisted of brain tissues from patients operated for various reasons (brain hemorrhage, trauma). We obtained the clinical information of patients from the electronic data center of the hospital and excluded any patients with missing data.

Immunohistochemistry

All pathology preparations were re-evaluated by an independent pathologist. He sliced 4-6 m pieces from paraffin blocks and transferred them on polylysine slides. The IDO-1 primary antibody (anti-mouse IDO-1 Antibody, 122402, Bio legend, USA) was incubated for 60 minutes at room temperature in a humid environment. Following the application of the primary antibody and PBS washing for 3x5 minutes, the tissues were incubated for 30 minutes at room temperature in a humid environment with a secondary antibody (biotinylated Goat Anti-Polyvalent (anti-mouse/rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, the USA). The preparations were viewed, analyzed, and photographed using a Leica DM500 microscope (Leica DFC295). Histoscores were generated based on the prevalence of staining (0.1: <25%, 0.4: 26-50%, 0.6: 51-75%, 0.9: 76-100%) and severity of intensity (0: none, +0.5: very little, +1: little, +2: medium, +3: severe). HistoScore = Prevalence X Intensity²¹.

The mean value for the Ki-67 values of the tissue immune histochemistry of the patients included to the research was computed. The Ki-67 measurement had a mean value of 32. We categorized Ki-67 values as < 32 % low (L) Ki-67 group and \geq 32 % high (H) Ki-67 group²²⁻²⁴.

Statistical analysis

All descriptive and inferential statistical analyses were carried out using the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 software (Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test determined if variables with constant measurement values were suitable for normal distribution. The Log-Rank test under Kaplan-Meier analysis was used for survival studies. The cut-off value of IDO-1 was calculated by ROC analysis. The Cox Regression test was used for multivariate analysis. Threshold values for the specified variables were determined using the Youden index. The results within the 95% confidence interval (CI) were found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Results

IDO-1 expression in glial tissue by immunohistochemistry

The patients' median follow-up duration was 48.0 (19.0-80.0) months. **Table 1** shows the general clinical characteristics of the cases.

IDO-1 was expressed in all glial tumor tissues and control brain tissue. H-grade glial tumors expressed statistically significantly higher level of IDO-1 immunohistochemically in their cytoplasm, compared to the control brain tissue and LGG, as shown in **Table 2**, and **Figure 1A-C**. There was no difference in IDO-1 expression between patients diagnosed with LGG and normal brain tissue ($p > 0.05$).

We determined the cut-off value of IDO-1 in patients with glial tumors by the ROC (Receiver Operation Characteristics) curve. For IDO-1, the AUC (area under the curve) value = 0.807 ± 0.049 ($p < 0.001$, CI 95%: 0.712-0.903), and the cut-off value were calculated to be 0.35 with a sensitivity of 70% and specificity of 68% (**Figure 2**). < 0.35 IDO-1 was defined as low (L-IDO-1), and ≥ 0.35 IDO-1 was defined as high (H-IDO-1).

Survival analysis

In terms of the correlation between IDO-1 expression and the baseline characteristics of the patients, there was a moderate, statistically significant positive correlation between age, grade, Ki-67 values, and IDO-1 expression. There was a moderate, statistically significant negative correlation between OS and IDO-1 expression (**Table 3**).

The mean OS was 64.53 ± 3.34 months (95% CI: 57.969-71.098) for the L-IDO-1 group and 43.74 ± 4.36 months (95% CI: 35.218-52.33) for the H-IDO-1 group. The longer mean OS value was statistically significant in the L-IDO-1 group ($p = 0.033$) (**Figure 3A**).

In terms of the effects of IDO-1 levels on progression-free survival (PFS), we determined that the patients in the L-IDO1 group had statistically longer PFS of 60.50 ± 3.48 months (95% CI: 53.665-67.343), compared to the PFS of the H-IDO-1 group (36.56 ± 6.12 months; 95% CI: 24.566-48.567), ($p < 0.001$) (**Figure 3B**).

Looking at the mean OS according to the grades, while the mean OS of LGG was 65.83 ± 2.12 months (95% CI: 61.676-69.991), the mean OS of HGG was 30.38 ± 4.0 months (95% CI: 22.545-38.225). We detected longer OS in low-grade tumors, and it was statistically significant ($p = 0.001$) (**Figure 4**).

For the relationship between Ki-67 levels and OS values, while the mean OS was 63.59 ± 2.99 months (95% CI: 57.302-69.501) in the L-Ki-67 group, the mean OS was 25.05 ± 2.50 months (95% CI: 24.927-40.429) in the H-Ki-67 group. We found a longer OS with statistical significance in the L-Ki-67 group ($p = 0.001$).

Table 1. The relationship between baseline characteristics and IDO-1 expression

Variables	n (%)	p-value	IDO-1*	p-value [§]
Age		0.001 [#]		0.001
< 65	38 (76%)		1.18 (0.20-1.80)	
≥ 65	12 (24 %)		1.25 (0.45-1.80)	
Gender		0.001 [#]		0.002
Woman	20 (40 %)		1.21 (0.20-1.80)	
Man	30 (60 %)		1.21 (0.20-1.80)	
Tumor size		0.001 [#]		0.147
L (< 4 cm)	23 (46 %)		0.78 (0.2-1.8)	
H (≥ 4 cm)	27 (54%)		0.77 (0.2-1.8)	
Tumor location		0.001 [#]		0.475
R (right)	26 (52%)		0.80 (0.20-1.80)	
L (left)	24 (48%)		0.75 (0.20-1.80)	
ECOG performance		0.001 [#]		0.001
Good	39 (78%)		0.64 (0.20-1.80)	
Poor	11 (22%)		1.24 (0.80-1.80)	
Ki-67*		0.001 [#]		0.029
L (< 32)	33 (66 %)		0.45 (0.20-1.80)	
H (≥ 32)	17 (34 %)		1.07 (0.20-1.80)	
Grade		0.001 [#]		0.001
L (Grade 1, 2)	25 (33.3 %)		0.34 (0.2-0.6)	
H (Grade 3, 4)	25 (33.3 %)		1.21(0.8-1.80)	
Resection		0.001 [#]		0.001
Total	45 (90 %)		0.74 (0.20-1.80)	
Subtotal	5 (10 %)		1.12 (0.80-1.20)	
Progression		0.001 [#]		
(+)	20 (40 %)		1.1 (0.3-1.8)	0.001
(-)	30 (60 %)		0.52 (0.2-1.8)	
CT status		0.001 [#]		0.001
(+)	9 (18%)		1.03 (0.3-1.8)	
(-)	41(82%)		0.39 (0.2-1.2)	
Use of antiepileptic		0.001 [#]		0.170
(+)	35 (70 %)		0.86 (0.2-1.8)	
(-)	15 (30%)		0.57 (0.2-1.2)	

* Kolmogorov-Smirnov test used, [§] Independent T test used, *median(min-max), CT: Chemotherapy, ECOG Performance: Eastern Cooperative Oncology Group, Good (0,1,2), Poor (3,4), (+): Present, (-): Absent

With a univariate analysis about the factors affecting survival, the presence of progression, poor performance, and H-IDO-1 were determined to be statistically significant in affecting OS. In the multivariate Cox regression analysis, cases with poor performance, the presence of progression, and H-IDO-1 levels affected survival negatively as independent prognostic factors (**Table 4**).

Discussion

Gliomas are the most common primary malignant tumors affecting the CNS. Gliomas comprise approximately 30% of all primary brain tumors^{1,25}. Due to poor prognosis and short surveillance of GBMs, studies are focused on targeted treatment methods that may be effective for

Table 2. The relationship between IDO-1 expression and control group

		IDO-1*	p-value
Group	Control	0.29 (0.10-0.60)*	
Low grade (1, 2)		0.34 (0.20-1.80)*	0.149
High grade (3, 4)		1.21(0.45-1.80)*	0.001

*Histoscore median(min-max), T test used

this malignant tumor. According to the most recent categorization, patients with GBM who are IDH 1/2 wild have a poorer prognosis. IDH wild and IDH mutant gliomas have wildly different gene expression profiles. IDH wild GBM ratios rise in advanced aging, similar to the rise in IDO-1 expression in IDH wild GBM ratios^{6, 26, 27}.

In general, the aggressiveness of gliomas increases with aging. The immune system's responsiveness to any stimulation may modify as people grow old. In the CNS parenchyma, increasing number of senescent cells, neuroinflammation, and vascular permeability all have negative influence on glioma prognosis. Immune checkpoint inhibitor ligands like PD-L1, released cytokines like IL-10 and transforming growth factor (TGF)- β influence the complicated interplay between the stroma and the antigen-presenting cells in the tumor microenvironment. Tumor-infiltrating T cells in GBM increase the expression of immune-suppressive factors such as IDO-1 and PD-L1²⁷.

IDO-1 is a cytosolic heme (Fe²⁺) group enzyme that catalyzes the first and most time-consuming step in tryptophan (Trp) degradation²⁸. Trp metabolites such as L-Kin, L-Hydroxyquinurea, 3-hydroxanthranilic acid, quinolinic acid, and picolinic acid influence IDO-1 function. These compounds restrict the transmission and growth of intracellular pathogens²⁹. IDO-1 expressed in tissue macrophages limits the growth of effector T cells via IFN γ . The buildup of Trp metabolites has been demonstrated to cause immune suppression by increasing the development of regulatory T cells (Treg) and causing effector T cell death³⁰. Trp metabolites are toxic to lymphocytes and boost the action of regulatory T cells (Treg) by inhibiting CD4⁺ T cells and other immune cells. Trp metabolites accelerate the cell cycle of cancer cells, causing them to develop multidrug resistance to CT drugs^{17, 18}. Although the mechanism of IDO-1-induced immune-suppression is uncertain, increased IDO-1 and Kyn levels have been shown to inhibit NK cell function and effector T cell activation. The immune system supports tumor growth by suppressing antitumor T cells in the tumor microenvironment³¹. This weakness in the immune system has led to the development of immune-modulatory strategies in cancer treatment.

Ogawa et al. used two distinct inhibitors of IDO-1 – 1-MT (1-methyl tryptophan) and epacadostat – to study the effect of IDO-1 on colon cancer cells (INCB024360)³². They observed that 1-MT blocked tumor cell turnover and suppressed apoptosis-induced and colonic pre-neoplastic lesions in rats.

On P815 mouse tumor models, Uyttenhove et al. examined IDO-1 expression in several primary human cancers¹⁶. They found that IDO-1 was expressed at a very high rate of 9/10 in GBM tumor tissues, similarly to our results. The study showed that after IDO-1 transfection, these tumor cells became immune-resistant and showed this effect by preventing T cells' accumulation specific to the tumor microenvironment. They demonstrated that

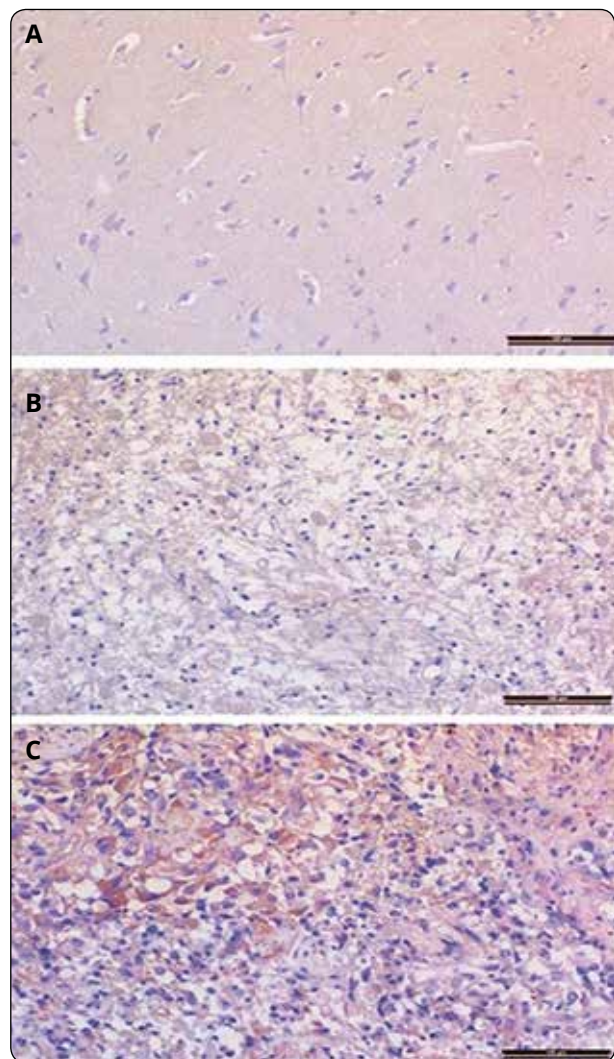


Figure 1. Histopathological evaluation for indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 expression (IDO1), Haematoxylin & Eosin (HE) X100, Immunoperoxidase X 100. **A:** IDO-1 intensity in control brain tissue, **B:** IDO-1 intensity in low-grade glioma, **C:** IDO-1 intensity in high-grade glioma

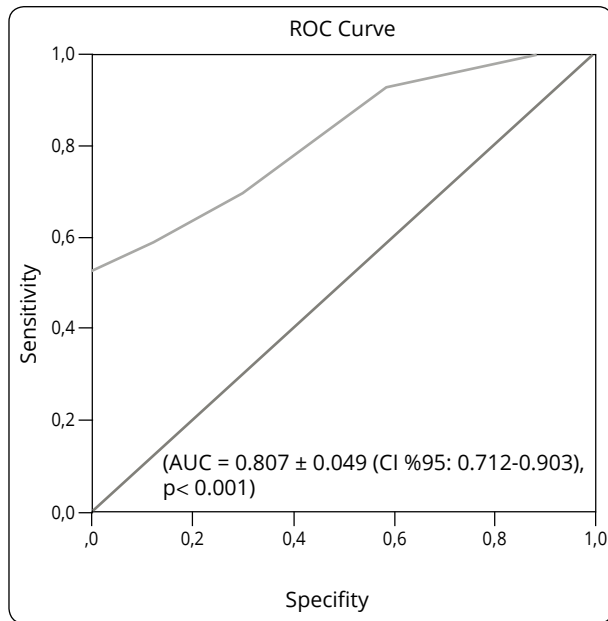


Figure 2. The receiver operating characteristic (ROC) curve for cut-off to the value of IDO-1

the tumors with high IDO-1 expression levels act by reducing their growth rate in vitro without affecting their proliferation rate. However, T cells have Trp-sensitive checkpoints, working in an exceptional situation in the opposite direction and blocking their proliferation. In mice inoculated with P815 antigens, partial resistance

Table 3. The correlation between basal characteristics of patients and IDO-1 expression

Parameter	r	p-value
Age	0.543	0.001
Grades (L/H)	0.797	0.001
Ki-67* (L<%32<H)	0.678	0.001
OS	-0.481	0.001

*median (min-max), L: Low grade, H: High grade

developed, and IDO-1 inhibitors were used to address the problem.

Curti et al. found that injecting splenic IDO-1 into acute myeloid leukemia cells (AML) boosted Treg cells in the bone marrow and CD4+, CD25+ T cells on the AML cell surface³³. They showed that when they treated IDO-1 expressing AML cells with IDO-1 inhibitor, CD4+ and CD25+ T cells on the AML cell surface turned into CD4+ and CD25- T cells. As a consequence, they demonstrated that IDO-1 may be used to evade immune regulatory systems.

Researchers observed that significant quantities of IDO-1 were expressed in colon cancer patients' cells, leading to a loss of tryptophan. They demonstrated that IDO-1 allows tumor cells to escape from the immune system by decreasing CD8 T cells' number and increasing the T cell (Treg) count³⁴.

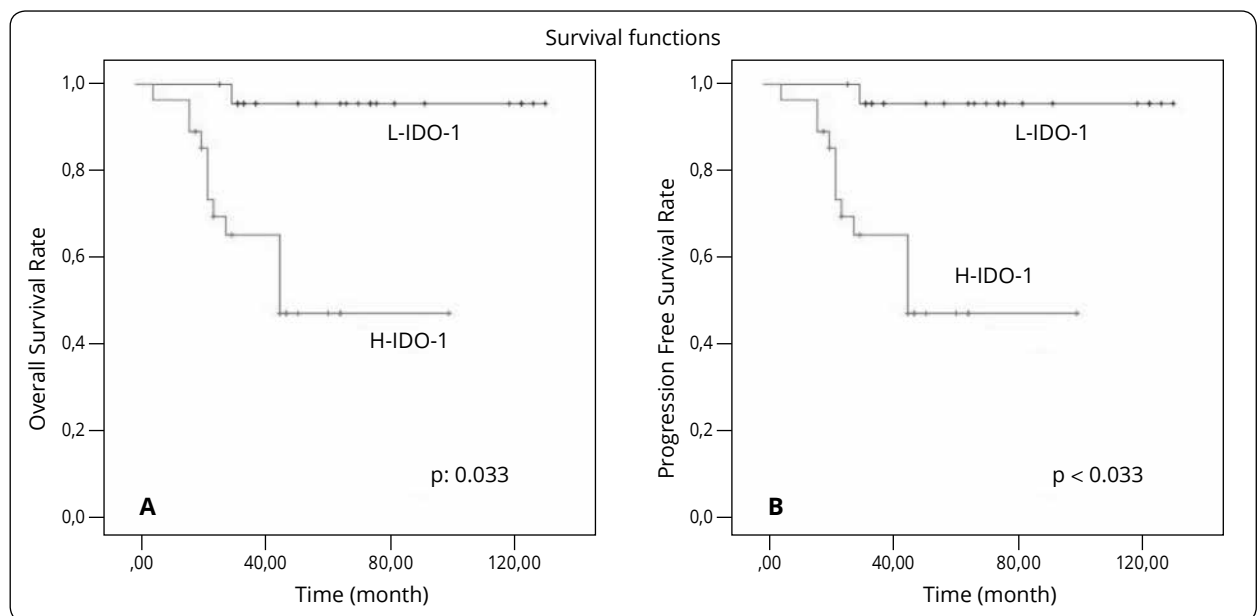


Figure 3. Kaplan-Meier curves for survival. **A:** Overall survival (OS) Kaplan-Meier curves stratified by indoleamine 2,3-dioxygenase-1 expression (IDO-1) groups. **B:** Progression-free survival (PFS) Kaplan-Meier curves stratified by indoleamine 2,3-dioxygenase-1 expression (IDO-1) groups

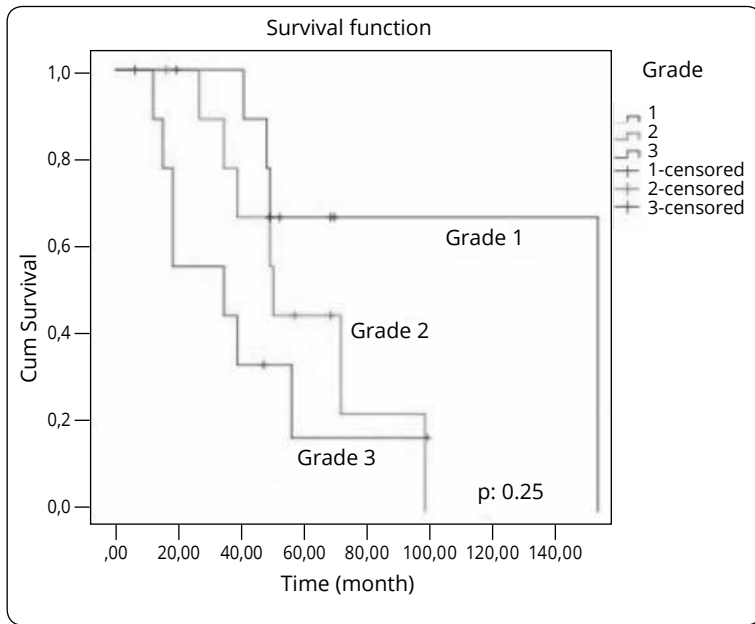


Figure 4. Overall survival (OS) Kaplan-Meier curves stratified by grades of tumor

Immunotherapies have recently been at the forefront of medicine. The topic of how to boost immunity in immune-compromised tumors has been discussed in several publications. *Spranger* et al. designed a study on how this can boost the immune system’s strength³⁵. They were able to immunize the tumor microenvironment further using dual immune-modulatory agents (IDO-1 inhibitor + α -PD-L1) (IDO-1 inhibitor + anti-CTLA-4). As a result, the tumor microenvironment had more efficient and functional T cells.

Using the same rationale, while pembrolizumab’s efficacy in non-small cell lung cancer (NSCLC) was only 10% in another research, combining it with a powerful and selective oral IDO-1 inhibitor raised response rates

to approximately 35%³⁶. IDO-1 inhibitors improved the immune system’s performance.

There are studies on the relationship between IDO-1 expression and angiogenesis. IDO-1- expression enhanced angiogenesis in fibroblasts and vascular endothelial cells³⁷. *Nonaka* et al. compared IDO-1-expressing tumor cells and normal tumor cells in vivo and in vitro and showed more neovascularization in IDO-1 expressing tumor cells³⁸. We’ll probably hear about trials with IDO-1 inhibitors and anti-VEGF/anti-EGFR factors soon.

Our results were similar to the studies exhibiting that high IDO-1 expression is associated with poor prognosis and short survival in patients with solid tumors such as ovarian, breast, colorectal, non-small cell lung, and cervical cancers³⁹⁻⁴⁴.

Patients with high Ki-67 levels diagnosed with glioma, non-small cell lung cancer, and breast cancer have a shorter relapse-free lifespan^{23, 24, 45, 46}. Similar to the literature, our study found a statistically significant inverse relationship between H-Ki-67 levels and survival. This current study observed that all glial tumors express IDO-1, and detected that exceptionally high-grade glial tumors express more significant and higher levels of IDO-1 compared to low-grade glial tumors. High IDO-1 levels were associated with poor prognosis and shorter OS. We detected high IDO-1 levels in patients whose cancer progressed.

Our research has some limitations. To begin with, the number of identified glioma patients was limited. Second, we only used immunohistochemistry on tumor tissue. The third weakness is that we assessed glioma patients without categorizing them based on their molecular sub-analysis. We might have addressed more objective

Table 4. The factors affecting survival according to univariate and multivariate analysis

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	p-value	HR	%95 CI	p-value	HR	%95 CI
ECOG (good/poor)	0.001	10.095	3.384-30.117	0.001	65.833	5.018-863.654
Progression (+/-)	0.001	4.648	1.454-14.856	0.008	0.052	0.006-0.462
IDO-1 (L/H)	0.033	6.542	0.854-50.090	0.035	50.250	1.318-1915.88
Age (<65 ≥)	0.340	2.915	1.010-8.414	0.408	1.904	0.414-8.750
Ki-67* (L /H)	0.001	8.948	1.999-40.043	0.172	0.163	0.012-2.197

HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, ECOG (Performance): Eastern Cooperative Oncology Group: Good (0,1,2), Poor (3,4), L: Low grade, H: High grade, *: median (min-max)

findings on the proliferative processing mechanism in gliomas if we had additional data on IDO-1 levels in the blood.

Conclusion

High IDO-1 expression according to immunohistochemistry may be an independent prognostic biomarker in predicting OS and PFS in HGG. As a result, we believe IDO-1 might be targeted to treat GBM. In GBM second-

line therapy, studies with a larger patient group and a comparison to anti-VEGF medications will provide new light on the unknown.

FUNDING – Funding for this research was granted by the Firat University Scientific Research Committee (April.17.2019, TF.19.15).

DISCLOSURE OF INTEREST – The authors report no conflict of interest.

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA. *Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 2017;22(2):iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>.
- Rasmussen BK, Hansen S, Laursen R, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol* 2017;135(3):571-9. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>.
- Ostrom TQ, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan Jill S. CBTRUS statistical report: Primary Brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>.
- Kim M, Ladomersky E, Moznay A, et al. Glioblastoma as an age-related neurological disorder in adults. *Neurooncol Adv* 2021;3(1):vdab125. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdab125>
- Gritsch S, Batchelor TT, Castro LNG. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer* 2022;128(1):47-58. <https://doi.org/10.1002/cncr.33918>.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- Formica V, Sera F, Cremolini C, et al. KRAS and BRAF Mutations in stage II and III colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2022;114(4):517-27. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab190>.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>.
- Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, et al. The use of MEK inhibitors in neurofibromatosis type 1-associated tumors and management of toxicities. *Oncologist* 2020;25:e1109-e1116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>
- Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766>
- Pérol M, Felip E, Dafni U, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol* 2022;33(5):511-21. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.008>.
- Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, et al. The use of MEK inhibitors in neurofibromatosis type 1-associated tumors and management of toxicities. *Oncologist* 2020;25:e1109-e1116. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0069>
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
- Uytendhove C, Pilote L, Theate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation in indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003;9(10):1269-74. <https://doi.org/10.1038/nm934>.
- Heng B, Lim CK, Lovejoy DB, Bessede A, Gluch L, Guillemin GJ. Understanding the role of the kynurenine pathway in human breast cancer immunobiology. *Oncotarget* 2016;7(6):6506-20. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6467>.
- Zaher SS, Germain C, Fu H, Larkin DFP, George AJT. 3-hydroxykynurenine suppresses CD4+ T-cell proliferation, induces T-regulatory-cell development, and prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;52(5):2640-8. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5793>.
- Holmgaard RB, Zamarin D, Li Y, et al. Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSCs in a treg-dependent manner. *Cell Rep* 2015;13(2):412-24. <https://doi.org/10.1084/jem.20130066>.
- Mitsuka K, Kawataki T, Satoh E, Asahara T, Horikoshi T, Kinouchi H. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase and correlation with pathological malignancy in gliomas. *Neurosurgery* 2013;72(6):1031–39. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31828cf945>
- Nikitin PV, Ryzhova MV, Zubova IV, Panina TN, Shugay SV. Heterogeneity of tumor cells in glioblastomas. *Arkh Patol* 2019;81(3):27-36. <https://doi.org/10.17116/patol20198103127>.
- Stoyanov GS, Dzhenskova DL, Kitanova MI, Donev I, Ghenev P. Correlation between Ki-67 Index, World Health Organization grade and patient survival in glial tumors with astrocytic differentiation. *Cureus* 2017;9(6):e1396. <https://doi.org/10.7759/cureus.1396>.
- Wong E, Nahar N, Hau E, et al. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019;15(1):5-9. <https://doi.org/10.1111/ajco.12826>.

24. *Chen WJ, He DS, Tang RX, Ren F-H, Chen G.* Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(2):411-20. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.2.411>
25. *Ohgaki H, Kleihues P.* The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(4):764-72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002>.
26. *Touat M, Idbaih A, Sanson M, Ligon KL.* Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights. *Ann Oncol* 2017;28(7):1457-72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx106>.
27. *Ladomersky E, Scholtens DM, Kocherginsky M, et al.* The coincidence between increasing age, immunosuppression, and the incidence of patients with glioblastoma. *Front Pharmacol* 2019;10:200. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00200>
28. *Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al.* Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998;281(5380):1191-93. <https://doi.org/10.1126/science.281.5380.1191>.
29. *Bilir C, Sarisozen C.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO): only an enzyme or a checkpoint controller. *J Oncol Sci* 2017;3(2):52-56. <https://doi.org/10.1016/j.jons.2017.04.001>
30. *Frumento G, Rotond R, Tonetti M, Damonte G, Benatti U, Ferrara GB.* Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Exp Med* 2002;196(4):459-68. <https://doi.org/10.1084/jem.20020121>.
31. *Platten M, Nollen EAA, Röhrig UF, Fallarino F, Opitz CA.* Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(5):379-401. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0016-5>.
32. *Ogawa K, Hara T, Shimizu M, et al.* Suppression of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by 1-methyltryptophan, an inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Cancer Sci* 2012;103(5):951-58. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02237>.
33. *Curti A, Pandolfi S, Valzasina B, et al.* Modulation of tryptophan catabolism by human leukemic cells results in the conversion of CD25⁻ into CD25⁺ T regulatory cells. *Blood* 2007;109(7):2871-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-036863>.
34. *Brandacher G, Perathoner A, Ladurner R, et al.* Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cell. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1144-51. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1966>.
35. *Spranger S, Koblisch HK, Horton B, Scherle PA, Newton R, Gajewski TF.* Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1 or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8⁽⁺⁾ T cells directly within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2014;2:3. <https://doi.org/10.1186/2051-1426-2-3>.
36. *Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, et al.* Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase 1 results from a multicenter, open-label phase 1/11 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(32):3223-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9602>.
37. *Li Y, Tredget EE, Ghaffari A, Lin X, Kilani RT, Ghahary A.* Local expression of indoleamine 2,3-dioxygenase protects engraftment of xenogeneic skin substitute. *J Invest Dermatol* 2006;126(1):128-36. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700022>.
38. *Nonaka H, Saga Y, Fujiwara H, et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through inhibition of natural killer cell function and angiogenesis promotion. *Int J Oncol* 2011;38(1):113-120.
39. *Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005;11(6):6030-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2671>.
40. *Jacquemier J, Bertucci F, Finetti P, et al.* High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in the tumor is associated with medullary features and favourable outcome in basal-like breast carcinoma. *Int J Cancer* 2012;130(1):96-104. <https://doi.org/10.1002/ijc.25979>
41. *Inaba T, Ino K, Kajiyama H, et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase expression predicts impaired survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):423-28. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.02.028>.
42. *Astigiano, S, Morandi, B, Costa, R, et al.* Eosinophil granulocytes account for indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated immune escape in human non-small cell lung cancer. *Neoplasia* 2005;7(4):390-6. <https://doi.org/10.1593/neo.04658>.
43. *Gao YF, Peng RQ, Li J, et al.* The paradoxical patterns of expression of IDO-1 in colon cancer. *J Transl Med* 2009;7:7. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-71>.
44. *Takao M, Okamoto A, Nikaido T, et al.* Increased synthesis of indoleamine-2,3-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer. *Oncol Rep* 2007;17(6):1333-9.
45. *Xu J, Liu P, Da J, et al.* Prognostic value of ki-67 in stage I non-small-cell lung cancer: A meta-analysis involving 1931 patients. *Pathol Res Pract* 2019;215(5):855-60. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.02.020>.
46. *Kang YJ, Lee HB, Kim YG, et al.* Ki-67 expression is a significant prognostic factor only when progesterone receptor expression is low in estrogen receptor-positive and her2-negative early breast cancer. *J Oncol* 2019;2019:7386734. <https://doi.org/10.1155/2019/7386734>.

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Factors influencing the level of stigma in Parkinson's disease in western Turkey

Esra DEMIRYUREK¹ , Bekir Enes DEMIRYUREK² ¹Department of Psychiatry, Kibris Adakent University, Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey²Department of Neurology Medicalpark Hospital, Kocaeli, Turkey |  | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0349> | www.elitmed.hu

A Parkinson-kóros betegekkel kapcsolatos stigma szintjét befolyásoló tényezők Nyugat-Törökországban

Demiryurek E, MD; Demiryurek BE, PhD

Correspondent:

Bekir Enes DEMIRYUREK,
Medicalpark Hospital,
Kocaeli, Turkey.
Phone: 090 5448250668
E-mail:
bekirenes10@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4221-2506>

Érkezett:

2023. június 4.

Elfogadva:

2023. augusztus 30.

Background and purpose – Stigma is a widespread phenomenon in Parkinson's disease (PD) and has been shown to affect the quality of life of individuals. This study aims to assess the level of stigma and identify the factors contributing to stigma in patients with PD in Turkey.

Methods – A total of 142 patients diagnosed with PD between June 2022 and March 2023 were included in the study. Sociodemographic data including age, gender, marital status, education level, and duration of PD were collected using a sociodemographic information form. Motor symptom severity was assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS part III). The disease stage was determined using the Hoehn and Yahr scale. Participants were classified as PIGD (postural instability/gait difficulty) or TD (tremor dominant) based on the UPDRS score. Patients with a UPDRS ratio greater than or equal to 1.5 were classified as TD, while subjects with a ratio less than or equal to 1.0 were classified as PIGD. Ratios between 1.0 and 1.5 were classified as mixed type. Depression was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), while stigma was measured using the Chronic Illness Anticipated Stigma Scale (CIASS) and the stigma sub-scale of the 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39 stigma sub-scale).

Results – The mean score on the stigma sub-scale of the PDQ-39 was 7.60 ± 4.39 , while the mean total stigma score on the CIASS was 1.37 ± 0.39 . Our results indicated that stigma was more prevalent among patients with PD with the TD motor subtype, younger age, shorter disease duration, higher level of disability, and presence of depression symptoms.

Háttér és cél – A Parkinson-kórban (PD) szenvedők gyakran találkoznak előítélettel és szembesülnek stigmatizálással, ami bizonyítottan rontja életminőségüket. E tanulmány célja a stigmatizáltság szintjének felmérése, és a stigmához hozzájáruló tényezők azonosítása törökországi PD-betegek körében.

Módszerek – A vizsgálatba összesen 142, 2022 júniusa és 2023 márciusa között Parkinson-kórral diagnosztizált beteget vontunk be. A szociodemográfiai adatokat, köztük az életkort, a nemet, a családi állapotot, az iskolai végzettséget és a PD időtartamát egy szociodemográfiai adatlap segítségével gyűjtöttük össze. A motoros tünetek súlyosságát a Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (UPDRS III. rész) segítségével értékeltük. A betegség stádiumát a Hoehn–Yahr-skála segítségével határoztuk meg. A résztvevőket az UPDRS-pontszám alapján PIGD (posturalis instabilitás/járási nehézség) vagy TD (tremordomináns) kategóriába soroltuk. Az 1,5-nél nagyobb vagy azzal egyenlő UPDRS-aránnyal rendelkező betegeket TD-nek, míg az 1,0-nél kisebb vagy azzal egyenlő arányúakat PIGD-nek minősítettük. Az 1,0 és 1,5 közötti aránnyal bírókat vegyes típusba soroltuk. A depressziót a Hamilton Depresszió Pontozó Skála (HAM-D), míg a stigmát a Krónikus Betegségekben Anticipált Stigma Skála (CIASS) és a 39 tételű Parkinson-kór Kérdőív stigmaalskálája (PDQ-39 stigmaalskála) segítségével mértük.

Eredmények – A PDQ-39 stigmaalskála átlagos pontszáma $7,60 \pm 4,39$ volt, míg a CIASS teljes stigma pontszámának átlaga $1,37 \pm 0,39$ volt. Eredményeink azt mutatják, hogy a stigma gyakoribb a TD motoros altípusú, fiatalabb, rövidebb betegség-tartamú, nagyobb fokú fogyatékossgal élő és a depressziós tünetekkel rendelkező PD-betegekkel szemben.

Conclusion – Our study highlights the association between stigma and disease progression, duration, and depressive symptoms in patients with PD in western Turkey.

Keywords: Parkinson's disease, stigma, tremor

Következtetés – Tanulmányunk rávilágít a stigmatizáltság és a betegség progressziója, időtartama és a depressziós tünetek közötti összefüggésre a nyugat-törökországi PD-betegyek körében.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, stigma, tremor

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, affecting approximately 1% of people over the age of 60¹. Although the exact prevalence of PD in Turkey is not known, a study conducted in western Turkey found the prevalence to be 1.2%². While motor symptoms such as tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability are traditionally associated with PD, non-motor symptoms, psychiatric issues, and social problems also contribute to the disability experienced by patients with PD¹.

Stigmatization, characterized by condemnation, humiliation, devaluation, labeling, and social isolation, is a significant factor that negatively affects the quality of life and psychosocial well-being of people with chronic diseases³. Stigma strongly influences the social identity of stigmatized individuals⁴. In neuropsychiatric disorders, stigma can lead to avoidance of medical diagnosis, treatment, and support, reduced quality of life, and increased suicide rates^{4,5}. Stigma is a common concept among people with PD and should be carefully considered^{6,7}.

Previous studies have shown that more than half of patients with PD attempt to conceal their diagnosis⁸. In addition, highly stigmatized patients with PD may attempt to hide their clinical symptoms. Several factors contribute to the experience of stigma in patients with PD. Among the motor symptoms, the presence of a masked facial symptom affects social interactions and may lead to stigmatization, even by healthcare professionals, similar to the general population⁹. In addition, cardinal symptoms such as tremor, bradykinesia, and gait difficulties, as well as PD-specific difficulties such as medication fluctuations (i.e., motor off periods) and motor complications such as dyskinesia, have important psychosocial consequences such as stigma^{7,9}. Invisible stigma can lead to social isolation among people with PD, which may result in disability¹⁰.

Previous studies have reported a higher incidence of stigma in patients with PD with severe motor symptoms, significant impairment in activities of daily living, younger age, and higher levels of depression^{11–13}. However, in addition to clinical manifestations, socio-cultural factors may also influence the stigma experienced by patients with PD. This study aims to assess the level of

stigma and the factors influencing stigma among people with PD in western Turkey.

Methods

Ethical approval for this study was obtained from the local ethics committee. Informed consent was obtained from all participants enrolled in the study.

Participants

The study was conducted with 142 patients who were admitted to the neurology department of Kocaeli Acibadem Hospital with PD between June 2022 and March 2023. Inclusion criteria were as follow: (1) patients with PD according to UK Brain Bank criteria; (2) participants aged ≥ 40 years; (3) patients with Hoehn and Yahr stage 4 and below. Exclusion criteria were: (1) patients with severe physical defects due to another disease; (2) mild, moderate, and severe cognitive problems by cognitive assessment. Cognitive assessment of patients was performed by clinical evaluation and the standardized Mini-Mental State Examination (MMSE) (patients with a cut-off score of 23 or less were considered to have dementia); (3) medication-refractory psychiatric disorders (major depression, psychosis, and mood disorders); (4) age < 40 years (diagnosed as juvenile PD); (5) Hoehn and Yahr stage 5 (bedridden due to PD and unable to participate in the surveys due to speech impairment); and (6) patients who refused to participate in the study.

Patients were evaluated in person, and the sociodemographic form, including age, gender, marital status, education level, and duration of PD, was completed by the same neurologist. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS part III) was used to assess motor symptoms of PD¹⁴. The disease stage was assessed using the Hoehn and Yahr scale. PD motor symptom subtype was calculated as the ratio of mean tremor to mean postural instability/gait difficulty (PIGD) symptoms. UPDRS Part III ratios greater than or equal to 1.5 were classified as tremor-dominant TD, whereas subjects with ratios less than or equal to 1.0 were classified as PIGD. Ratios between 1.0 and 1.5 were classified as mixed type¹⁵.

Depression was assessed with the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). The HAM-D is a 17-item test that physicians can use to measure the severity of depression experienced in the past week. Items related to difficulty falling asleep, waking up in the middle of the night, waking up early in the morning, somatic symptoms, genital symptoms, weakness, and insight are scored on a range of 0-2, and the other items are scored on a range of 0-4. The maximum score is 53¹⁶. Its Turkish reliability and validity study was conducted by *Akdemir et al*¹⁷.

Stigma was assessed using the Chronic Illness Anticipated Stigma Scale (CIASS) and the Stigma sub-scale of the 39-item Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39 Stigma sub-scale). The 5-point Likert-type Chronic Illness Anticipated Stigma Scale (CIASS) was developed by *Earnshaw et al.*³, and its Turkish validation study was conducted by *Tunerir et al.* in 2019¹⁸. The scale consists of 3 sub-scales, including expected stigma from family and friends, colleagues, and healthcare professionals. The first 4 items of the scale aim to measure expected stigma from family and friends, the other 4 items aim to measure expected stigma from people at work, and the last 4 items aim to measure expected stigma from healthcare professionals. Each item is scored on a 5-point Likert scale.

The Parkinson’s Disease Questionnaire is a 39-item scale for assessing the quality of life in PD. Each item is scored from 0 to 4. Items 23-26 are used to assess stigma and are defined as the PDQ-39 Stigma sub-scale. The PDQ-39 stigma sub-scale is assessed with the following items: 23: Do you feel that you have to hide your PD from people? 24: Have you avoided situations where you have to eat or drink outside your home where others are present? 25: Have you felt embarrassed in public because of your PD? 26: Have you worried about other people’s reactions to you? Participants responded as (0: never, 4: always) and scores ranged from 0-16¹⁹. The Turkish validity study of this scale was conducted in 2018 by *Kayapınar et al.*²⁰.

All raters were trained before the start of the study. The inter-rater concordance of all ratings was greater than 0.8.

Statistical analysis

The SPSS 21.0 program was used for the statistical analysis of the results obtained in the study. The normality of the distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test to determine the tests used in comparisons. Since the data were not normally distributed, non-parametric tests were used. Descriptive statistics, Cronbach’s alpha coefficient, and Spearman correlation analysis were used to evaluate the research data. SPSS was used to evaluate the results with a 95% confidence interval, and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Table 1. General characteristics of patients with PD

Variables	Mean±SD.
Age	62.98±10.45
Duration of illness (years)	5.03±1.72
The stigma dimension PDQ-39	7.60±4.39
CIASS Family Relations Stigma	1.18±.28
CIASS Work Life Stigma	2.02±.28
CIASS Healthcare Professionals Stigma	1.01±.08
CIASS Total Stigma	1.37±.39
Hoehn and Yahr	1.78±.65
UPDRS part III	36.17±14.92
HAM-D	12.88±7.65
Gender	n (%)
Male	57 (40.1)
Female	85 (59.9)
PD Motor Subtypes	n (%)
TD	54 (38)
PIGD	52 (36.6)
Mixed-Type	36 (25.4)

Results

Table 1 shows that the mean age of the participants was 62.98±10.45 years, the mean disease duration was 5.03±1.72 years, 40.1% were male and 59.9% were female. The mean Hoehn and Yahr score was 1.78±0.65, the mean UPDRS part III score was 36.17±14.92, and the mean HAM-D score was 12.88±7.65. It was found that 38.0% of the patients had TD, 36.6% had PIGD, and 25.4% had mixed-type PD.

Among the stigma scales, the mean PDQ-39 Stigma sub-scale score was 7.60±4.39, the mean CIASS Family Relations Stigma score was 1.18±0.28, the mean CIASS Work Life Stigma score was 2.02±0.96, the mean CIASS Healthcare Professionals Stigma score was 1.01±0.08, and the mean CIASS Total Stigma score was 1.37±0.39.

According to the results of Spearman correlation analysis, PDQ-39 Stigma sub-scale scores were positively correlated with Hoehn and Yahr at a low level ($r=0.191$, $p=0.023$) and positively correlated with CIASS Total Stigma and HAM-D at a high level ($r=0.957$, $p=0.000$). Highly significant negative correlations were found between age and PDQ-39 Stigma sub-scale ($r=-0.700$, $p=0.000$), CIASS Work Life Stigma ($r=-0.749$, $p=0.000$), and CIASS Total Stigma ($r=-0.734$, $p=0.000$), and moderate negative correlations were found with CIASS Family Relations Stigma ($r=-0.465$, $p=0.000$). Moderately significant negative correlations were found between disease duration and the PDQ-39 Stigma sub-scale ($r=-0.644$, $p=0.000$), CIASS Family Relations Stigma ($r=-$

Table 2. Regression analysis results for predicting the stigma dimension PDQ-39 scores

Model	B	Std. Error	β	t	R	R ² _{adj}	F
Constant	26.153	1.619	–	16.149	.70	.49	134.848
Age	–.295	.025	–.700	–11.612			
Constant	15.870	.876	–	18.111	.64	.41	99.472
Duration of Illness	–1.645	.165	–.644	–9.974			
Constant	5.303	1.060	–	5.004	.19	.03	5.318
Hoehn and Yahr	1.291	.560	.191	2.306			
Constant	.518	.212	–	2.450	.96	.92	1511.005
HAM-D	.550	.014	.957	38.872			

0.430, $p=0.000$), CIASS Work Life Stigma ($r=-0.663$, $p=0.000$), and CIASS Total Stigma ($r=-0.643$, $p=0.000$).

As a result of the simple linear regression analyses conducted to predict PDQ-39 Stigma sub-scale scores (shown in **Table 2**), it was observed that there is a decrease in PDQ-39 Stigma sub-scale scores with increasing age and disease duration and an increase in PDQ-39 Stigma sub-scale scores with increasing Hoehn and Yahr and HAM-D scores.

As a result of the simple linear regression analyses conducted to predict CIASS stigma scores, it was observed that there is a decrease in CIASS stigma scores as age and disease duration increase and an increase in CIASS stigma scores as HAM-D scores increase (**Table 3**).

When the results of the “one-way analysis of variance (ANOVA)” were analyzed, it was found that there was a statistically significant difference in PDQ-39 Stigma ($F=7.183$, $p=0.001$), CIASS Family Relations Stigma ($F=5.551$, $p=0.005$), CIASS Work Life Stigma ($F=6.529$, $p=0.002$), and CIASS Total Stigma ($F=6.776$, $p=0.002$) scores according to the subgroups of PD motor findings (**Table 4**). According to the post hoc (Scheffe) results performed to determine the origin of the difference, the mean scores of the patients with TD were found to be significantly higher than those of the PIGD and mixed-type patients in all variables in which there was a difference.

Discussion

The present study revealed a higher prevalence of stigma among patients with the PD-TD motor subtype, younger age, shorter disease duration, greater disability, and the presence of depression. These findings suggest that effective management of motor symptoms, particularly tremor, and treatment of psychiatric issues, such as depression, could potentially reduce stigma.

Our study found a positive correlation between stigma scale scores and Hoehn and Yahr scores, indicating that stigma levels increase with greater disability as measured by the Hoehn and Yahr scale. However, in contrast to previous research, no significant correlation was found between UPDRS Part III parameters and stigma scores. We propose that this discrepancy may be due to the fact that stigma is influenced by the level of disability as assessed by the Hoehn and Yahr scale, whereas the UPDRS Part III assesses different motor symptoms that may vary depending on different cultural factors. When considering only the TD and PIGD scores, we found positive correlations between these scores and levels of stigma. However, when we conducted more in-depth analyses, it became clear that the TD score had a more pronounced influence on the level of stigma.

In this study, we found a positive correlation between

Table 3. Regression analysis results for the prediction of CIASS stigma scores

Model	B	Std. Error	β	t	R	R ² _{adj}	F
Constant	3.084	.136	–	22.724	.73	.54	163.068
Age	–.027	.002	–.734	–12.770			
Constant	2.101	.077	–	27.210	.64	.41	98.876
Duration of Illness	–.145	.015	–.643	–9.944			
Constant	.816	.033	–	24.808	.86	.73	389.869
HAM-D	.043	.002	.858	19.745			

Table 4. Comparison results of stigma scales according to PD motor subtypes

	Parkinson's	n	X	SD	F	p	Difference
The stigma dimension PDQ-39	TD ^a	54	9.30	4.25	7.183	.001	a>b,c
	PIGD ^b	52	6.73	4.21			
	Mixed-type ^c	36	6.31	4.17			
CIASS Family Relations Stigma	TD ^a	54	1.27	.35	5.551	.005	a>b
	PIGD ^b	52	1.10	.21			
	Mixed-type ^c	36	1.13	.24			
CIASS Work Life Stigma	TD ^a	54	2.38	1.00	6.529	.002	a>b,c
	PIGD ^b	52	1.78	.90			
	Mixed-type ^c	36	1.82	.87			
CIASS Healthcare Professionals Stigma	TD ^a	54	1.00	.00	.864	.424	
	PIGD ^b	52	1.02	.14			
	Mixed-type ^c	36	1.00	.00			
CIASS Total Stigma	TD ^a	54	1.52	.42	6.776	.002	a>b,c
	PIGD ^b	52	1.28	.34			
	Mixed-type ^c	36	1.29	.33			

the Hoehn and Yahr score and stigma levels. However, we also found that stigma levels increased as disease duration decreased. We hypothesize that this phenomenon may be due to the lack of a consistent correlation between disease duration and the Hoehn and Yahr score. It is possible that as disease duration increases, the propensity to accept and adapt to the condition increases, in contrast to the early stages. At the same time, the stigma levels observed in younger individuals may be due to the shorter disease duration.

PD-specific motor subscores may have a direct and significant impact on stigma. Resting tremor, bradykinesia, and postural and gait disturbances attract public attention, lead to changes in body image, and evoke in patients feelings of shame, embarrassment, and isolation^{21,22}.

In addition, *Hermanns* et al. reported that the masked face symptom, which results in impaired speech and difficulty with nonverbal communication in participants with PD, leads to social isolation and stigma⁹. Another multicenter study conducted in the USA and Taiwan reported that the masked face symptom caused prejudice against patients with PD even among healthcare professionals, but this prejudice was more prevalent in the USA than in Taiwan due to cultural factors¹⁰. In our study, similar to the study conducted in China¹³, tremor in particular was found to be important in the stigmatization of patients. In the Chinese study, when the authors interviewed patients with Parkinson's disease, they found that patients increased the doses of the medications they used to stop tremors and that the reason of

their desire to stop tremors was to break other people's prejudices against them. In addition, we suggest that the higher stigma scores observed in PD patients with TD compared to PD patients with PIGD may be due to the inability of patients to reduce their tremors. In contrast, PIGD patients may be adept at concealing their symptoms (e.g., by adopting a seated position during periods of increased stability and gait difficulties), resulting in lower stigma. Nonetheless, postural instability/gait difficulties can potentially lead to an increased risk of falls and traumatic injuries, which indirectly contribute to stigma. In our study, both stigma scale scores increased in parallel with Hoehn and Yahr scores. Conversely, no positive correlation was found between UPDRS Part III scores and stigma scores, which differs from findings in other studies. We hypothesize that this discrepancy is due to the increase in stigma relative to PD-related disability as quantified by the Hoehn and Yahr scale. On the contrary, the UPDRS Part III parameters encompass a variety of motor manifestations, and their diversity varies according to cultural factors.

Depression causes social withdrawal in addition to motor symptoms such as tremors, gait disturbances, and falls in patients with PD. Depressed patients experience more shame, hopelessness, and anxiety due to PD, which directly and indirectly increases perceived stigma in patients^{11–13}. *Salazar* et al. reported that depression was an important predictor of stigma in patients with PD, and the level of depression significantly affected stigma and activities of daily living¹¹. Another study conducted in China reported that the level of stigma score increased with

increasing HAM-D score in patients with PD¹³. A study conducted in the United Kingdom reported that about half of patients with PD retired early within 5 years of disease onset, causing economic crisis and psychological pressure²³. Consistent with the literature, our study found that the level of stigma increased as the level of depression increased and that the level of depression was a predictor of stigma in patients with PD. The change in social roles and social interactions in patients with PD may affect the quality of life and psychology of these patients and their families²⁴. Moreover, as stigma is a very important socio-cultural factor, it is important to recognize the social significance of PD and PD-related symptoms, and for this reason, we anticipate that targeted treatment of depression in patients with PD is important to reduce stigma.

Our study found a positive association between younger age and increased stigma among people with PD. The experience of being diagnosed with a neurodegenerative disease at a relatively young age may be qualitatively different from that of being diagnosed at an older age, as it may significantly affect one's familial, social, and occupational self-perceptions and expectations^{25, 26}. In addition, the uncertainty surrounding the ability to slow or halt the progression of PD in younger individuals may contribute to psychological distress, while the prolonged duration of the disease may impose limitations on social and daily activities, potentially leading to social isolation²⁷.

Several limitations of this study should be acknowledged. First, the cross-sectional nature of the study design precludes the establishment of causal relationships between the independent variables and outcomes. Second, the assessment of the quality of life was limited to the stigma-related items of the PDQ scale and did not include a comprehensive assessment of the overall quality of life. Third, the study did not investigate other social determinants such as income, education, and occupation. Finally, the sample size was limited to a single hospital and did not include severely affected patients, which limits the generalizability of the findings.

In conclusion, this study assessed levels of stigma against Parkinson's patients with different motor subtypes and at different stages of the disease. Our study showed that stigma is associated with disease progression, disease duration, and depression in patients with PD in western Turkey. We anticipate that the implementation of multiple approaches will reduce stigma and improve the quality of life of people with PD as a result of studies that evaluate the effects of different predictors with more centers, more patients, and participants from different regions.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT – There are no conflicts of interest.

References


1. *Beitz JM*. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci* 2014;6:65-74. <https://doi.org/10.2741/S415>
2. *Güler S, Caylan A, Turan FN, Dağdeviren N*. Prevalence and Clinical Features of Idiopathic Parkinson's Disease in Western Turkey. *Noro Psikiyatr Ars* 2021;59(2):98-104.
3. *Earnshaw VA, Quinn DM, Kalichman SC, Park CL*. Development and psychometric evaluation of the chronic illness anticipated stigma scale. *Journal of Behavioral Medicine* 2013;36(3):270-82. <https://doi.org/10.1007/s10865-012-9422-4>
4. *Corrigan P*. How stigma interferes with mental health care. *Am Psychol* 2004;59:614-25. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.7.614>
5. *Schomerus G, Evans-Lacko S, Rüsç N, Mojtabai R, Angermeyer MC, Thornicroft G*. Collective levels of stigma and national suicide rates in 25 European countries. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:166-71. <https://doi.org/10.1017/S2045796014000109>
6. *Maffoni M, Giardini A, Pierobon A, Ferrazzoli D, Frazzitta G*. Stigma experienced by Parkinson's disease patients: a descriptive review of qualitative studies. *Parkinson's Dis* 2017;2017:7203259. <https://doi.org/10.1155/2017/7203259>
7. *Ma HI, Saint-Hilaire M, Thomas CA, Tickle-Degnen L*. Stigma as a key determinant of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Qual Life Res* 2016;25:3037-45. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1329-z>
8. *Werner P, Korczyn AD*. Lay persons' beliefs and knowledge about Parkinson's disease: prevalence and socio-demographic correlates. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:415-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.12.008>
9. *Hermanns M*. The invisible and visible stigmatization of Parkinson's disease. *J Am Assoc Nurse Practit* 2013;25:563-6. <https://doi.org/10.1111/1745-7599.12008>
10. *da Silva AG, Leal VP, da Silva PR, Freitas FC, Linhares MN, Walz R, et al*. Culture, gender and health care stigma: practitioners' response to facial masking experienced by people with Parkinson's disease. *Soc Sci Med* 2011;73:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.05.008>
11. *Salazar RD, Weizenbaum E, Ellis TD, Earhart GM, Ford MP, Dibble LE, et al*. Predictors of self-perceived stigma in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;60:76-80. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.09.028>
12. *da Silva AG, Leal VP, da Silva PR, Freitas FC, Linhares MN, Walz R, et al*. Difficulties in activities of daily living are associated with stigma in patients with Parkinson's disease who are candidates for deep brain stimulation. *Rev Brasil Psiquiatr* 2020;42:190-4. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0333>
13. *Hou M, Mao X, Hou X, Li K*. Stigma and associated correlates of elderly patients with Parkinson's disease. *Front Psychiatry* 2021 15;12:708960. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.708960>
14. *Fahn S, Elton R*. Unified Rating Scale for Parkinson's Disease Re-

- cent developments in Parkinson's disease. Florham Park. New York: Macmillan, 1987;p. 153-163.
15. *Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC.* How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2013;28:668-70. <https://doi.org/10.1002/mds.25383>
 16. *Hamilton M.* A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
 17. *Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H.* Clinical use and the reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 1996;4(4):251-9.
 18. *Tünerir E.* The Validity and Reliability of the Turkish Version of the Chronic Illness Anticipated Stigma Scale (CIASS), İstanbul Training and Research Hospital. Thesis of Neurology. İstanbul, 2018.
 19. *Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R.* The development and validation of a short measure of functioning and wellbeing for individuals with Parkinson's disease *Qual Life Res* 1995;4(3):241-8. <https://doi.org/10.1007/BF02260863>
 20. *Kayapınar T.* Reliability and Validity for Turkish Version of Parkinson's Life Quality Questionnaire (PDQ-39) Halic University Institute of Health Sciences Thesis of Physical Therapy and Rehabilitation. İstanbul, 2018.
 21. *Soleimani MA, Bastani F, Negarandeh R, Greysen R.* Perceptions of people living with Parkinson's disease: a qualitative study in Iran. *Brit J Commun Nurs* 2016;21:188-95. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2016.21.4.188>
 22. *Soleimani MA, Negarandeh R, Bastani F, Greysen R.* Disrupted socialconnectedness in people with Parkinson's disease. *Brit J Commun Nurs* 2014;19:136-41. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2014.19.3.136>
 23. *Schrag A, Banks P.* Time of loss of employment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1839-43. <https://doi.org/10.1002/mds.21030>
 24. *Ahn S, Springer K, Jessie S Gibson SJ.* Social withdrawal in Parkinson's disease: A scoping review. *Geriatr Nurs* 2022;48:258-68. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2022.10.010>
 25. *Calne SM, Lidstone SC, Kumar A.* Psychosocial issues in young-onset Parkinson's disease: current research and challenges. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:143-50. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.07.012>
 26. *Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M.* Young versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord* 2003;18:1250-6. <https://doi.org/10.1002/mds.10527>
 27. *Austin KW, Ameringer SW, Starkweather AR, Cloud LJ, Sturgill JL, Elswick RK Jr.* Biobehavioral framework of symptom and health outcomes of uncertainty and psychological stress in Parkinson disease. *J Neurosci Nurs* 2016;48: E2-9. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000244>



ESETISMERTETÉS
CASE REPORT

Neurosyphilis vagy nem – egy differenciáldiagnosztikai kihívás esete

Csáti Anett¹ , Szok Délia¹ , Végh Rita² , Jakab Katalin² ,
Sárvári Károly Péter³ , Terhes Gabriella³ , Pásztor Gyula⁴ ,
Gaál Magdolna⁵ , Klivényi Péter¹ , Tajti János¹ 

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

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Neurorehabilitációs Osztály, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0356> | www.elitmed.hu

Neurosyphilis or not – a case of a differential diagnostic challenge

Csáti A, MD, PhD; Szok D, MD, PhD; Végh R, MD, PhD; Jakab K, MD, PhD; Sárvári KP, MD, PhD; Terhes G, MD, PhD; Pásztor Gy, MD; Gaál M, MD, PhD; Klivényi P, MD, PhD; Tajti J MD, PhD

Levelező szerző

(correspondent):
Dr. CSÁTI Anett,
Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Orvos-
tudományi Kar, Neurológiai
Klinika, 6725 Szeged,
Simmelweis u. 6.
Telefon: 0662/54-53-51
E-mail:
csati.anett@med.u-szeged.hu
<https://orcid.org/0000-0003-0962-4656>

Érkezett:

2023. május 23.

Elfogadva:

2023. augusztus 8.

Paraparesis háttérben igazolódott myelitis transversa differenciáldiagnosztikai kihívást jelentő esetét mutatjuk be egy 42 éves nőbetegnél. A részletes kivizsgálás eredményeként a syphilis egyértelműen igazolódott, a myelitis háttérben a liquor mikrobiológiai eredményei, a liquor rutinvizsgálata és a klinikai tünetek alapján a valószínűsíthető neurosyphilis diagnózis volt felállítható. Esetünkben a syphilis kezelési protokollja alapján alkalmazott antibiotikum-kezelésre adott jó terápiás válasz a neurosyphilis diagnózisát valószínűsíti. Jelen esetismertetés kapcsán áttekintjük a myelopathia/myelitis differenciáldiagnosztikai lehetőségeit.

Napjainkban a syphilis világszintű terjedése miatt a témával kapcsolatos tudásunk bővítése szükséges.

Kulcsszavak: myelitis transversa, neurosyphilis, paraparesis, syphilis

We report the case of a 42-year-old woman with paraparesis associated with transverse myelitis. For differential diagnostics detailed microbiological, cerebrospinal fluid (CSF) and neuroimaging examinations were performed. Syphilis was confirmed, but diagnosis of neurosyphilis was only probable based on the CSF microbiological test results. The beneficial treatment response to application of the therapeutic protocol for syphilis supported the supposed diagnosis of syphilis-associated myelitis in our case. In this case report we reviewed the differential diagnostic tools of myelopathies/myelitis.

Nowadays regarding to growing prevalence of syphilis worldwide physicians should face on its presence and medical consequences.

Keywords: transverse myelitis, neurosyphilis, paraparesis, syphilis

A syphilis (lues, vérbaj, bujakór) a *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* spirochaeta baktérium által okozott nemi betegség. A primer és szekunder syphilises betegek esetszáma 2000 óta növekszik. Az előfordulás az Amerikai Egyesült Államokban 9,5/100 000 lakos (2017)¹, míg

2021-ben ez az érték Magyarországon 8/100 000 volt². A WHO adatai szerint, mindkét nem prevalenciaaránya azonos vagy közel azonos (0,11–1,7%), de az MSM- (men who have sex with men, férfiak, akik férfiakkal szexelnek) populációban a 2013–2017-es időszakban je-

lentős emelkedés volt megfigyelhető^{1,3}. Magyarországon 2021-ben dupla annyi férfi volt érintett, mint nő (férfi n = 553, nő = 223)².

A syphilisnek jól elkülöníthető szakaszai vannak: korai (primer, szekunder és korai látens) és késői (késői látens és terciar) syphilis, valamint megkülönböztetünk terhesség alatt elszenvedett, illetve congenitalis syphilis-fertőzést. A terciar syphilis formái: gummatózis, késői cardiovascularis és késői neurosyphilis. Az ocularis és az auricularis formák a neurosyphilis részét képezhetik⁴.

A neurosyphilis az idegrendszeret érintő megbetegedés, ami leggyakrabban a szekunder vagy a terciar, illetve igen ritka esetben a primer szakaszban alakulhat ki; elkülöníthető korai vagy késői típusa, valamint tünetes és tünetmentes formája⁴. A korai forma a primer infekciót követően 1-2 éven belül alakul ki, míg a késői forma ennél hosszabb idő elteltével jelentkezhet⁵. A korai neurosyphilis többnyire tünetmentes meningitis képében zajlik, amikor mindössze a liquor pleiocytosisa utal a fertőzésre, de jelentkezhet fejfájás, meningismus, motoros agyidegtünet, vakság vagy siketség is⁵. A késői neurosyphilis különböző lokalizációjú paresis progresszív dementiával vagy tabes dorsalis képében jelenik meg^{5,6}. A syphilisasszociált meningitis érintheti a gerincvelőt, és meningomyelitist hozhat létre^{7,8}. A neurosyphilis előfordulása 0,47–2,1 eset 100 000 főre számítva. A korai neurosyphilis prevalenciája 1,8% az USA-ban⁵. A lehetséges és az igazolt neurosyphilis esetek prevalenciája 0,5% és 7,9% közé tehető az átlagpopulációban⁶. Magyarországon 2021-ben az összes syphilis eset 2,3%-a neurosyphilis volt².

A myelitis transversa akut szegmentális gerincvelői gyulladás. Ritka kórkép, incidenciája 1–5 eset/1 000 000 fő/év. Akut vagy szubakut gerincvelői funkciózavarral jár, ami megnyilvánulhat végtaggyengeség, szenzoros és/vagy vegetatív zavar formájában az érintett gerincvelői szegmentum alatt. A myelitis transversa megjelenhet önálló kórképként is, például poszt- vagy parainfekciózus szövődményként vagy neuroinfektológiai betegségek részeként^{9,10} (**1. táblázat**).

Jelen munkánkban egy 42 éves, myelitis transversában szenvedő, parapareticus nőbeteg differenciáldiagnosztikai kihívást jelentő esetét ismertetjük.

Jelen munkánkban egy 42 éves, myelitis transversában szenvedő, parapareticus nőbeteg differenciáldiagnosztikai kihívást jelentő esetét ismertetjük.

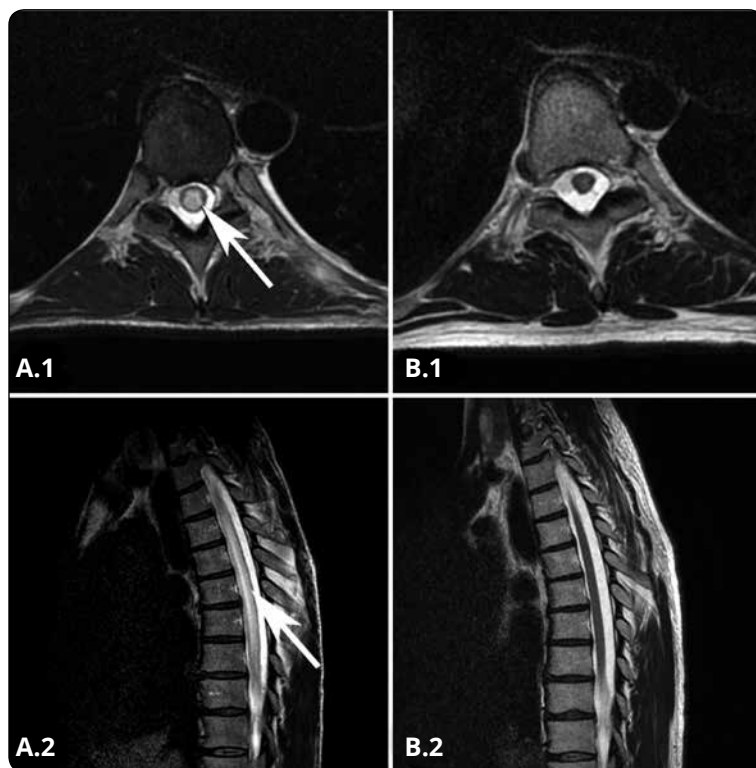
Esetbemutató

A 42 éves nőbeteg két hete kezdődött mindkét oldali alsó végtagi zsibbadás, gyengeség és vizeletelakadás miatt került felvételre. Felvételekor súlyos fokú, hipotóniás paraparesist (bal oldalon plegia, jobb oldalon 1/5 izomerő) észleltünk, testszerte renyhe ínreflexekkel, kétoldali Babinski-jellel. Mindkét oldali alsó végtagon paraesthesiát, tactilis hypaesthesiát és neuropathiás fájdalmat jelzett. Vizeletretenciója és sacralis decubitus volt. Bőrtünete nem volt, a nemi szerveken kóros eltérés nem volt látható.

A natív háti gerinc-MR-vizsgálat a teljes ábrázolódott gerincszakaszon a myelonban centrálisan elmosott szé-

1. táblázat. A myelopathiák klasszifikációja^{9,10}

Myelopathiák	Traumás	
	Nem traumás	Kompresszív
		Nem kompresszív
		Vascularis
		Arteria spinalis anterior szindróma
		Spinalis duralis arteriovenosus fistula
		Metabolikus
		B ₁₂ -vitamin-hiány
		E-vitamin-hiány
		Vashiány
		Tumoros
		Primer gerincvelői intramedullaris tumor
		Primer központi idegrendszeri lymphoma
		Intravascularis lymphoma
		Irradiációs
		Myelitis
		Parainfekciózus
		Posztinfekciózus
		Neuroimmunológiai vagy szisztémás autoimmun betegségasszociált gyulladásos myelitis
		Paraneoplasia
		Idiopathiás



1. ábra. (A) A Th.VIII. csigolya magasságából axiális (A.1), valamint sagittális (A.2) síkú T2-súlyozott frFSE- (fast recovery fast spin echo) felvételek. Centrális, longitudinálisan kiterjedt, elmosott szélű T2-jelintenzitás-fokozódás (nyíl) a myelonban. (B) Kontroll axiális (B.1) és sagittális (B.2) felvétel 10 héttel később. A T2-jelintenzitás-fokozódás regrediált

lű T2-jelintenzitás-fokozódást mutatott, ami a keresztmetszeti terület több mint háromnegyedét érintette (1.A ábra). A natív koponya-MR-vizsgálat eredménye negatív volt. A liquorvizsgálat pleiocytosist (10–20 sejt/ μ l, 100%-ban lymphocyta), enyhén emelkedett összfehérjeértéket (0,53 g/l) mutatott. A liquor immunológiai vizsgálatával felsőhatár-közeli albuminhányados (7,7) és IgG-index (0,61), valamint izoelektromos fókuszálással a liquorban oligoklonális gammopathia (OGP) és pozitív immunblot igazolódott (a szérumban nem).

A myelopathia/myelitis lehetséges okainak (1. táblázat) vizsgálati eredményei – aquaporin-4, myelin oligodendrocyta glikoproteinellenes antitestek, paraneoplasticus antitestek, autoimmun szerológiai vizsgálatok, szérumfehérje-elektroforézis, antifoszfolipid, antinukleáris, antineutrofil citoplazma-, MCV- (mutált citrullinált vimentin) ellenanyagok, reumatoid faktor (IgG/IgA/IgM), szöveti transzglutamináz IgA/IgG, ASCA- (anti-*Saccharomyces cerevisiae*) IgG/IgA antitestek, komplement 3 és 4, B₁₂-vitamin, tumormarkerek, Quantiferon, cytomegalovírus, herpes simplex- 1/2, varicella-zoster vírus, anti-HIV- (humán immundeficiencia-vírus) 1/2 antitest és HIV-1 p24 antigén, hepatitisvírus-szerológia (A,

B, C, E), *Borrelia burgdorferi*, nyugat-nílusi vírus – negatívak voltak.

Szérumból a *Treponema pallidum* specifikus összantitest (IgG+IgM) reaktív, míg liquorból a specifikus összantitest-vizsgálat határértékű lett. A *Treponema pallidum* Rapid Plasma Reagin- (RPR) teszt 1:16 hígításig reaktív eredményt adott szérumból, ezzel szemben liquorban az RPR nem volt reaktív (2. táblázat). Western blot vizsgálat során *Treponema pallidum* IgG-pozitivitás igazolódott mind szérumból, mind liquorból azonos sávmintázattal. Mínt hogy mind a szérum-, mind a liquorminta Western blot vizsgálattal kapott sávmintázata megegyezett (a liquorban nem volt extrafrakció), ez alapján az intrathecalis antitestképzés *Treponema pallidummal* szemben nem igazolódott (2. ábra).

Kezdetben autoimmun eredetű myelitist feltételezve kortikoszteroid-terápiát kezdtünk (5 nap alatt 2,5 g összdózisban intravénásan, majd 10 napig 48 mg/nap per os metilprednizolon), ami mellett klinikai javulást nem észleltünk. A pozitív szérum-*Treponema pallidum*-eredmények birtokában syphilisszociált myelitist véleményeztünk. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az első vonalbeli kezelésként ajánlott napi 18 ME benzil-penicillin intravénás terápiát folytattunk 14 napon keresztül⁴, emellett a páciens állapota kismértékben ja-

vult, majd három hónapos rehabilitáció után paraparesise mérséklődött, jobb alsó végtagon 4/5, bal alsó végtagon proximálisan 3-4/5, distálisan 3/5 izomerő volt észlelhető. Naponta öt alkalommal végzett intermittáló önkátétrezést, a napi székletürítés habituálódott.

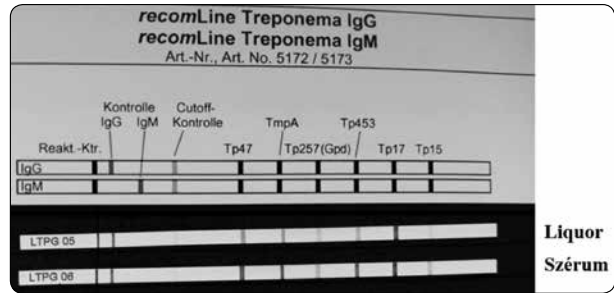
Kezelése harmadik hónapjában natív és kontrasztos háti gerinc-MR-felvételek alapján a myelon diffúz kiszélesedése és a kiterjedt diffúz T2-jelintenzitás-fokozódás regressziót mutatott (1.B ábra), már csak a Th.VIII.–Th.X. csigolyák magasságában ábrázolódott orsószzerű kiszélesedés, ami a keresztmetszeti felvételeken dominálón a szürkeállományt érintő T2-jelintenzitás-fokozódás formájában nyilvánult meg, kontrasztthalmazás nélkül. Kontroll-liquorvizsgálattal továbbra is pleiocytosis (13–22 sejt/ μ l fehérvérsejt, 85–90%-ban lymphocyta) mellett az összfehérje-tartalom, az albuminhányados és az IgG-index normális volt. Izoelektromos fókuszálással néhány halvány identikus extrafrakció mutatkozott (mind a liquorban, mind a szérumban), az immunblot negatív volt. A kontroll-szérum-*Treponema pallidum*-RPR már csak 1:8 hígításig volt pozitív. Az anti-*Treponema pallidum* partikulaagglutináció- (MAST-) pozitivitás a szérumban a korábban lezajlott infekciónak

megfelelt. Liquorból a *Treponema pallidum*-RPR (kvalitatív és kvantitatív), a MAST, valamint az anti-*Treponema pallidum*-IgM kimutatása Western blot technikával negatív volt.

Diszkusszió

A klinikai képet uraló, vizeletretenciával társuló, súlyos fokú alsó végtagi paraparesis háttérében a thoracalis gerinc MR-vizsgálata az ábrázolódott gerincszakasz teljes hosszában és szinte teljes keresztmetszetében myelitis transversának megfelelő képet mutatott. Az etiológia tisztázására történt differenciáldiagnosztikai lépések során elsősorban gyulladás (neuroinfekció vagy autoimmun eredet) vagy tumor lehetősége merült fel.

A kivizsgálás elején végzett szérumszérumszék *Treponema pallidum* nem specifikus (RPR) és specifikus antitestvizsgálatok pozitívak voltak, míg a liquor analízise intrathecalis ellenanyag-képződés hiányát mutatta. A liquor immunológiai tesztekkel igazolt OGP- és pozitív immunblotvizsgálata az immunmediált eredetet támogatta. A liquor lymphocytosis pleiocytosisa és az emelkedett összfehérje-tartalom neuroinfekcióra utalt.



2. ábra. A liquor és a szérumszék *Treponema pallidum* IgG Western blot vizsgálatának képe. A páciens liquorában és szérumszékében identikus anti-*Treponema pallidum* IgG sávmentázat mutatkozott

Neurosypilisben is hasonló eltérések figyelhetők meg⁵. Mindezek alapján a neurosypilis laboratóriumiilag ugyan nem volt igazolható, ugyanakkor a klinikai tünetek, a liquorvizsgálat, valamint a „gold standard” sypiliskezelési protokollra adott jó terápiás klinikai válasz, a háti gerincvelőben lévő morfológiai eltérés jelentős regressziója alapján mégis a neurosypilis diagnózis tűnik a legvalószínűbbnek.

2. táblázat. A páciens *Treponema pallidum* szerológiai és Western blot vizsgálatának eredményei. A szérumszékben *Treponema pallidum* specifikus antitest-reaktivitás, a liquorból Western blottal IgG-pozitivitás igazolódott

A kórokozó antigénje vagy a kórokozó ellen termelődött antitest	Módszer	Mintatípus	Eredmény	Minősítés	Értékelés
<i>Treponema pallidum</i> -specifikus antitest	EIA	szérum	18,6628	reaktív	>1,10 felett pozitív
RPR nem hígított	RPR	szérum	pozitív	reaktív	
RPR 1:2 hígítás	RPR	szérum	pozitív	reaktív	
RPR 1:4 hígítás	RPR	szérum	pozitív	reaktív	
RPR 1:8 hígítás	RPR	szérum	pozitív	reaktív	
RPR 1:16 hígítás	RPR	szérum	pozitív	reaktív	
RPR 1:32 hígítás	RPR	szérum	negatív	nem reaktív	
<i>Treponema pallidum</i> -specifikus antitest	CLIA	liquor	1,07	határérték	0,90-1,10 között határérték
RPR nem hígított	RPR	liquor	negatív	nem reaktív	
RPR 1:2 hígítás	RPR	liquor	negatív	nem reaktív	
RPR 1:4 hígítás	RPR	liquor	negatív	nem reaktív	
RPR 1:8 hígítás	RPR	liquor	negatív	nem reaktív	
RPR 1:16 hígítás	RPR	liquor	negatív	nem reaktív	
RPR 1:32 hígítás	RPR	liquor	negatív	nem reaktív	
<i>Treponema pallidum</i> IgG Western blot	Western blot	szérum	határérték	határérték	
<i>Treponema pallidum</i> IgG Western blot	Western blot	liquor	pozitív	pozitív	

CLIA: chemiluminescence immunoassays, EIA: enzyme immunoassay, RPR: rapid plazma reagin

A releváns irodalmi adatok áttekintése alapján a neurosyphilisnek véleményezett syphilisasszociált myelitis transversás esetekben sem mutatott a liquorvizsgálat minden alkalommal reaktív VDRL-tesztet^{7,8,11}.

Szakirodalmi adatok alapján a neurosyphilis laboratóriumi vizsgálatait során szérumból elvégzett RPR- és VDRL- (Venereal Diseases Research Laboratory) tesztek szenzitivitása korai szakaszban 100%, késői szimptomás neurosyphilisben 50–75%, valamint specificitásuk késői szakaszban 90%. Ezzel szemben a liquorból a VDRL szenzitivitása 75% korai, és csupán 30–70% késői neurosyphilisben, míg specificitása 100%, amennyiben vérrel nem szennyezett a liquormintát⁵. A pozitív liquor-VDRL-eredményt a neurosyphilis megbízható jelzőjének tartják késői neurosyphilisben, azonban korai syphilisben a jelentősége kevésbé tisztázott¹². A liquorban észlelt pleiocytosis (>10 sejt/μl fehérvérsejt) a betegségnek mind a korai, mind a késői szakaszában magas szenzitivitású (100%, illetve 95%), specificitása késői szakaszban szintén igen magas (97%)⁵. Betegünkben ez az érték 10–20 sejt/μl volt. A liquorösszfehérjeteralom-emelkedés (> 0,45 g/l) szenzitivitása szintén magas (korai szakaszban 90%, késői szakaszban 95%), specificitása viszont alacsony (< 50%)⁵. Páciensünkben ez az érték 0,53 g/l volt.

Diagnosztikai szempontból fontos megjegyezni, hogy a *Treponema pallidum* a humán patogén baktériumok többségével ellentétben, folyékony vagy szilárd táptalajon nem tenyésztethető, valamint PCR-alapú kimutatása a liquorból alacsony szenzitivitású, így nem javasolt.

Mindazonáltal megkülönböztetünk igazolt és valószínűsíthető neurosyphilist. Igazolt neurosyphilis esetén nélkülözhetetlen a pozitív liquor-VDRL-vizsgálati eredmény, míg a valószínűsíthető neurosyphilis diagnózis felállításához a pozitív szérumszerológia mellé szükséges a neurosyphilisre utaló klinikai tünet, valamint a liquorpleocytosis vagy az emelkedett liquorösszfehérje

együttes jelenléte. Ezek alapján az esetünk valószínűsíthető neurosyphilisnek megfelelhet.

Konklúzió

A syphilist a régi kor betegségének tartjuk, különösen az antibiotikumok megjelenése óta. Ugyanakkor az elmúlt két évtizedben a syphilis prevalenciája fokozatosan emelkedik. A syphilis klinikai tünetei változatosak, és a neurosyphilis igazi kameleonként viselkedik, ami a diagnózis felállítását késleltetheti. Szexuálisan aktív páciensek szokatlan és/vagy gyógyszeres terápiára nem reagáló tünetei esetén gondolni kell syphilis lehetőségére. Az infekció hátterének tisztázása céljából szerológiai vizsgálatok elvégzése javasolt, a komplett syphilis- (és HIV-) szerológia nem maradhat el. Bár a syphilis látens formában is gyakori, gyanú esetén rá kell kérdezni a testszerte vagy a tenyéren-talpon megjelenő exanthema, illetve a nemi szerveken jelentkező seb előfordulására, valamint nyirokcsomó-megnagyobbodásra. Szexuálisan aktív pácienseknél myelitis transversa esetén differenciáldiagnosztikai szempontból szintén gondolni kell *Treponema pallidum*-infekció lehetőségére.

Esetünkben a syphilis egyértelműen igazolódott, azonban a myelitis hátterében a mikrobiológiai eredmények, a liquor rutinvizsgálata és a klinikai tünetek alapján a valószínűsíthető neurosyphilis diagnózis volt felállítható.

Megjegyzendő, hogy szakirodalmi adatok alapján a myelitis transversa esetek jelentős része idiopathiás. Elfogadott vélemény, hogy nincs olyan egyértelmű klinikai jel vagy laboratóriumi eljárás, amely önmagában diagnosztikus értékű lenne a neurosyphilis diagnózisához. A részletes laboratóriumi, mikrobiológiai és képalkotó vizsgálatok eredményeinek komplex értékelése szükséges a diagnózis felállításához.

Irodalom

- Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis surveillance supplement 2013-2017. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
- Nemzeti Népegészségügyi Központ. A szexuálisan terjedő fertőzésekről szóló 2021 évi jelentés. 2021. https://www.antsz.hu/data/cms105370/OSAP_STD_2021_honlapra.pdf.
- WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact. 2021.
- Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:574-88. <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
- Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 2019;381:1358-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
- Dersch R, Singh AE. Neurosyphilis and Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Neurol* 2021;34:403-9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000923>
- Jo Yaphockun KK, Wai S. Neurosyphilis as a cause of transverse myelitis in a teenage girl. *J Emerg Med* 2018;54:651-5. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.01.043>
- Anamnart C, Jitprapaikulsan J. Longitudinally extensive transverse myelitis: don't forget syphilis. *Pract Neurol* 2022;22:75-6. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003148>
- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. *Neurol Clin* 2013;31:79-138. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.008>
- Blackburn KM, Greenberg BM. Revisiting transverse myelitis: Moving toward a new nomenclature. *Front Neurol* 2020;11:519468. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.519468>
- Miraclin TA, Mani AM, Sivadasan A, Prabhakar AT, Mannam P, et al. Chronic flaccid quadriplegia from tract specific myelopathy in neurosyphilis. *Spinal Cord Ser Cases* 2023;9:4. <https://doi.org/10.1038/s41394-023-00560-y>
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, French P, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1581-93. <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>