

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2015. JÚLIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLÉ

A β -amiloid és a mitochondriális diszfunkció szerepe az Alzheimer-kór patogenezisében (Hungarian)

Szarka András

Az intracerebralis cavernomák sugársebészete – Hol tart ma a világ? (Hungarian)

Nagy Gábor, Kemeny A. Andras, Major Ottó, Eröss Loránd, Várady Péter, Mezey Géza, Fedorcsák Imre, Bognár László

Az intracerebralis cavernomák sugársebészete – Hol tart Magyarország? (Hungarian)

Fedorcsák Imre, Nagy Gábor, Dobai József Gábor, Mezey Géza, Bognár László

Az akut ischaemiás stroke neurointervenciós kezelésével szerzett kaposvári tapasztalataink (Hungarian)

Radnai Péter, Szóts Mónika, Rádai Ferenc, Horváth Gyula, Varga Csaba, Fogas János, Szörényi Péter, Horváth Zoltán, Bajzik Gábor,

Moizs Mariann, Repa Imre, Nagy Ferenc, Vajda Zsolt

Az orvosok mentális egészsége – magyarországi reprezentatív vizsgálat (English)

Zsuzsa Györfly, Edmond Girasek

Gabapentin használatával összefüggő thrombocytopenia (English)

Dilek Atakli, Burcu Yuksel, Pelin Dogan Ak, Hande Sariahmetoglu, Hüseyin Sari

Spondyloidesist követően kialakult szomszédos szegmentum betegség megoldása minimálisan invazív, anterolaterális feltárásból a lumbális gerincszakason: nem szükséges dorsalis műtét? (Hungarian)

Schwarz Attila, Szakály Péter, Büki András, Dóczi Tamás

Az LGII-encephalitis hazánkban elsőként diagnosztizált esete (Hungarian)

Szóts Mónika, Marton Annamária, Illés Zsolt, Bajzik Gábor, Nagy Ferenc
Mirtazapin által provokált fokális motoros rohamok és status epilepticus (Hungarian)

Dömötör Johanna, Clemens Béla

The role of β -amyloid and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease (Hungarian)

András Szarka

radiosurgery of intracerebral cavernomas – Current international trends (Hungarian)

Gábor Nagy, Andras Kemeny A., Ottó Major, Loránd Eröss, Péter Várady, Géza Mezey, Imre Fedorcsák, László Bognár

radiosurgery of intracerebral cavernomas – Current Hungarian practice (Hungarian)

Imre Fedorcsák, Gábor Nagy, József Gábor Dobai, Géza Mezey, László Bognár

Neurointerventional treatment of acute ischemic stroke: the Kaposvár experience (Hungarian)

Péter Radnai, Mónika Szóts, Ferenc Rádai, Gyula Horváth, Csaba Varga, János Fogas, Péter Szörényi, Zoltán Horváth, Gábor Bajzik,

Marian Moizs, Imre Repa, Ferenc Nagy, Zsolt Vajda

Mental health of physicians – nationwide representative study from Hungary (English)

Zsuzsa Györfly, Edmond Girasek

Thrombocytopenia with gabapentin usage (English)

Dilek Atakli, Burcu Yuksel, Pelin Dogan Ak, Hande Sariahmetoglu, Hüseyin Sari

Treatment of post spondyloidesis adjacent segment disease with minimally invasive, anterolateral surgery on lumbar spine: there is no need for dorsal operation? (Hungarian)

Attila Schwarz, Péter Szakály, András Büki, Tamás Dóczi

LGII encephalitis: the first Hungarian patient (Hungarian)

Mónika Szóts, Annamária Marton, Zsolt Illés, Gábor Bajzik, Ferenc Nagy
Focal motor seizures and status epilepticus provoked by mirtazapine (Hungarian)

Johanna Dömötör, Béla Clemens



L

M

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2015. JÚLIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

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

HIVATALOS LAPJA.

www.elitmed.hu

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

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

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

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

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

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

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

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

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



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

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

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

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

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

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

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

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

A kiadó munkatársai:

Kiadói szerkesztő: dr. Lipták Judit
Korrekktor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:

VAREG Nyomda, Budapest
Csomagolja: MediaLOG Zrt.

1225 Budapest, Campona u. 1. DC. 10. ép.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A β -amiloid és a mitochondriális diszfunkció szerepe az Alzheimer-kór patogenezisében (Hungarian)222
Szarka András

Az intracerebrális cavernomák sugársebészete – Hol tart ma a világ? (Hungarian)229
Nagy Gábor, Kemeny A. Andras, Major Ottó, Eröss Loránd, Várady Péter, Mezey Géza, Fedorcsák Imre, Bognár László

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az intracerebrális cavernomák sugársebészete – Hol tart Magyarország? (Hungarian)243
Fedorcsák Imre, Nagy Gábor, Dobai József Gábor, Mezey Géza, Bognár László

Az akut ischaemiás stroke neurointervenciók kezelésével szerzett kaposvári tapasztalataink (Hungarian)252
Radnai Péter, Szóts Mónika, Rádai Ferenc, Horváth Gyula, Varga Csaba, Fogas János, Szörényi Péter, Horváth Zoltán, Bajzik Gábor, Moizs Mariann, Repa Imre, Nagy Ferenc, Vajda Zsolt

Az orvosok mentális egészsége – magyarországi reprezentatív vizsgálat (English)258
Gyórfy Zsuzsa, Girasek Edmond

ESETISMERTETÉSEK

Gabapentin használatával összefüggő thrombocytopenia (English)270
Dilek Atakli, Burcu Yuksel, Pelin Dogan Ak, Hande Sariahmetoglu, Hüseyin Sari

Spondylolesist követően kialakult szomszédos szegmentum betegség megoldása minimálisan invazív, anterolaterális feltárásból a lumbális gerincszakaszon: nem szükséges dorsalis műtét? (Hungarian)273
Schwarcz Attila, Szakály Péter, Büki András, Dóczy Tamás

Az LGII-encephalitis hazánkban elsőként diagnosztizált esete (Hungarian)279
Szóts Mónika, Marton Annamária, Illés Zsolt, Bajzik Gábor, Nagy Ferenc

Mirtazapin által provokált fokális motoros rohamok és status epilepticus (Hungarian)286
Dömötör Johanna, Clemens Béla

REVIEW ARTICLES

The role of β -amyloid and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease (Hungarian) ..222
András Szarka

Radiosurgery of intracerebral cavernomas – Current international trends (Hungarian)229
Gábor Nagy, Andras Kemeny A., Ottó Major, Loránd Eröss, Péter Várady, Géza Mezey, Imre Fedorcsák, László Bognár

ORIGINAL ARTICLES

Radiosurgery of intracerebral cavernomas – Current Hungarian practice (Hungarian)243
Imre Fedorcsák, Gábor Nagy, József Gábor Dobai, Géza Mezey, László Bognár

Neurointerventional treatment of acute ischemic stroke: the Kaposvár experience (Hungarian)252
Péter Radnai, Mónika Szóts, Ferenc Rádai, Gyula Horváth, Csaba Varga, János Fogas, Péter Szörényi, Zoltán Horváth, Gábor Bajzik, Mariann Moizs, Imre Repa, Ferenc Nagy, Zsolt Vajda

Mental health of physicians – nationwide representative study from Hungary (English)258
Zsuzsa Gyórfy, Edmond Girasek

CASE REPORTS

Thrombocytopenia with gabapentin usage (English)270
Dilek Atakli, Burcu Yuksel, Pelin Dogan Ak, Hande Sariahmetoglu, Hüseyin Sari

Treatment of post spondylolesis adjacent segment disease with minimally invasive, anterolateral surgery on lumbar spine: there is no need for dorsal operation? (Hungarian)273
Attila Schwarcz, Péter Szakály, András Büki, Tamás Dóczy

LGII encephalitis: the first Hungarian patient (Hungarian)279
Mónika Szóts, Annamária Marton, Zsolt Illés, Gábor Bajzik, Ferenc Nagy

Focal motor seizures and status epilepticus provoked by mirtazapine (Hungarian)286
Johanna Dömötör, Béla Clemens



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Porsche Hungária Kft. 2. borítóoldal és 217. oldal,
Teva Gyógyszergyár Zrt. 4. borítóoldal

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

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

A β -AMILOID ÉS A MITOCHONDRIALIS DISZFUNKCIÓ SZEREPE AZ ALZHEIMER-KÓR PATOGENEZISÉBEN

SZARKA András

MTA-Semmelweis Egyetem, Patobiokémiai kutatócsoport
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Tanszék,
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Laboratórium, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0222> | www.elitmed.hu



THE ROLE OF β -AMYLOID AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Szarka A PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(7-8):222-228.

Az Alzheimer-kór a leggyakoribb közép- és időskorban előforduló demenciát okozó betegség. Populációs felmérések szerint az Alzheimer-kór a 65 évesnél idősebb korosztály 7-10%-át, míg a 85 évesnél idősebbek 50-60%-át érinti. A gyakori előfordulása ellenére sajnos mind a mai napig egyértelműen nem ismert a patogenezise, illetve nem rendelkezünk hatásos neuroprotektív terápiás eszközzel.

Közös pont az Alzheimer-kórban szenvedők agyában megfigyelt, három legjelentősebb neuropatológiai eltérés az intracelluláris neurofibrillaris rostok, amelyek fő alkotója a hiperfoszforilált τ -fehérje; az extracelluláris amiloid depozitok (plakkok), amelyek amiloid β -ból állnak; illetve az igen kiterjedt neuronális sejtpusztulás, amely elsősorban a hipocampust és a cerebrális cortexet érinti. Az intenzív neuronális sejtpusztulás hátterében valószínűleg az Alzheimer-kórban jelentkező mitochondriális diszfunkció áll.

A betegség tisztázatlan patogeneziséen túl további kérdésként merül fel, hogy a megfigyelt karakterisztikus neuropatológiai jelenségek okok vagy maguk is csak okozatok.

Tanulmányunkban az utóbbi időben legnagyobb visszhangot kiváltott két tényezővel, az amiloid és a mitochondriális kaskád hipotézissel foglalkozunk. Elemzésünkben kísérletet teszünk arra, hogy a területen eddig született eredményeket összefoglaljuk, illetve képet vázoljunk a két tényező lehetséges viszonyáról.

Kulcsszavak: Alzheimer-kór, β -amiloid, mitochondriális diszfunkció, oxidatív stressz

Alzheimer's disease is the most common form of dementia in mid- and late life. The 7-10% of the population over 65 and the 50-60% of the population over 85 are affected by this disease. On the contrary of its prevalence the pathogenesis of the disease is not well defined and there is no effective neuroprotective therapeutic agent.

Three predominant neuropathological features of the Alzheimer's disease brain are intracellular neurofibrillary tangles consisting mainly of the hyperphosphorylated protein τ ; the extracellular amyloid deposits (neuritic plaques) consisting of amyloid β peptide; and the extensive neuronal cell loss in the hippocampus and in portions of the cerebral cortex. The possible reason of the extensive neuronal cell loss can be the mitochondrial dysfunction observed in Alzheimer's disease. Beyond the unclarified pathogenesis the causality of these characteristic neuropathologic phenomena are still unknown.

In this study we would like to deal with two actual hypotheses, with the amyloid cascade and with the mitochondrial cascade hypotheses. We try to give an overview of these two hypotheses and to depict their interrelationship.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid, mitochondrial dysfunction, oxidative stress

Levelezési cím (correspondence): Dr. SZARKA András, MTA-Semmelweis Egyetem, Patobiokémiai kutatócsoport; 1444 Budapest, Pf. 260. Telefon: (06-1) 463-3858, fax: (06-1) 463-3855, e-mail: szarka.andras@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2014. október 21. Elfogadva: 2014. november 19.

A világnak fel kell készülnie az öregedő társadal-
mak okozta kihívásra, hiszen az ENSZ előre-
jelzése szerint tíz éven belül meghaladja az egymil-
liárd, majd 2050-re a kétmilliárd főt is elérheti a 60
évesnél idősebbek száma a világon¹. Magyaror-
szágon 2050-re minden negyedik ember 65 évesnél
idősebb lesz. Japánban a 60 évesnél idősebbek tel-
jes népességen belüli aránya már ma is 30%. A
demográfiai változások hatalmas átrendeződést
fognak létrehozni az országok jóléti, nyugdíj- és
egészségügyi rendszereiben. A demográfiai válto-
zások eredményeképpen, egyre szélesebb réteget
fognak érinteni az időskorra jellemző neurodegeneratív
elváltozások, mint az Alzheimer-, a Parkin-
son-kór, vagy az amyotrophiás lateralis sclerosis.

Az Alzheimer-kór a leggyakoribb közép- és
időskorban előforduló demenciát okozó betegség.
Populációs felmérések szerint az Alzheimer-kór a
65 évesnél idősebb korosztály 7–10%-át, míg a 85
évesnél idősebb korosztály 50–60%-át érinti.
Jelenleg a teljes populáció mintegy 2%-a érintett,
ami világszerte több mint 35 millió embert jelent.
Az Alzheimer-kór előfordulása a növekvő élet-
hosszskilátásokkal arányosan nő és a század közepé-
re várhatóan meghaladja globálisan a 100 millió
főt².

Ismeretlen patogenezis

Az Alzheimer-kór progresszív kognitív hanyatlás-
sal jellemezhető neurodegeneratív rendellenesség,
amely a mindennapi aktivitás jelentős mértékű visz-
szafejlődésével és a viselkedés megváltozásával,
zavarával jár együtt. A már említett gyakori előfor-
dulása ellenére sajnos mind a mai napig egyértel-
műen nem ismert a patogenezise, illetve nem
rendelkezünk hatásos neuroprotektív terápiás esz-
közzel³.

Az Alzheimer-kór mindössze 5%-a a familiáris,
autoszomális domináns módon öröklődő forma⁴.
Az esetek jelentős részét a sporadikus csoport adja,
amely eredete ismeretlen. Közös pont az Alzhei-
mer-kórban szenvedők agyában megfigyelt három
legjelentősebb neuropatológiai eltérés: 1. Az intra-
celluláris neurofibrillaris rostok, amelyek főleg
abnormálisan párosodott helicalis filamentumokból
állnak. A filamentumok fő alkotója a hiperfoszfori-
lált τ -fehérje. 2. Az extracelluláris amiloid depozi-
tok (plakkok), amelyek amiloid β -ból ($A\beta$) állnak.
3. Az igen kiterjedt neuronális sejtpusztulás, amely
elsősorban a hippocampust és a cerebralis cortexet
érinti⁴.

Az intenzív neuronális sejtpusztulás hátterében
sokan az Alzheimer-kórban jelentkező mitochond-

riális diszfunkciót látják⁵. A betegség patogenezise
tehát korántsem tisztázott, további kérdésként
merül fel, hogy a megfigyelt karakterisztikus neu-
ropatológiai jelenségek okok vagy maguk is csak
okozatok. A kérdés megvitatása messze meghalad-
ja egy folyóiratcikk kereteit, ezért kiválasztottuk az
utóbbi időben legnagyobb visszhangot kiváltott két
tényezőt az amiloid β -t és a mitochondriális disz-
funkciót. Elemzésünkben kísérletet teszünk arra,
hogy a területen eddig született eredményeket
összefoglaljuk, illetve képet vázoljunk a két tényez-
ző lehetséges viszonyáról.

Az amiloid kaszkád hipotézis

Az amiloid kaszkád hipotézis értelmében, a túlzott
mértékű $A\beta$ -produkció, illetve annak csökkent
mértékű lebontása miatt felszaporodó $A\beta$ lehet felel-
ős az Alzheimer-kórral járó elváltozásoknak és
végső soron magának a kórnek a kialakulásáért.

Az amiloid fehérjék általában β -redőbe hajtogat-
ott fehérjéket tartalmaznak⁶. A név eredete is erre
vezethető vissza, a plakkok fő β -redőbe hajtogatott
komponensét meghatározása után β -amiloidnak
vagy $A\beta$ -nak nevezték el⁷.

Az $A\beta$ egy hosszabb fehérje, az amiloid prekuzor
protein (APP) hasítása során képződik, amely a
21-es kromoszómán kódolt⁸. Így nem meglepő,
hogy Down-szindrómás betegek esetében az APP
túlermelése⁹, korai öregedés és fokozott mértékben
előforduló Alzheimer-kór figyelhető meg¹⁰. A hipoté-
zisz értelmében az intakt, mutáns APP nem elegendő
a folyamatok beindításához, hanem az APP
mutációja következtében kialakuló, emelkedett $A\beta$ -
szint indítja el a kaszkádot. Az $A\beta$ tehát az APP
40–42 aminosav hosszú hasítási terméke, amely a
 β - és γ -szekretázok működése révén képződik az
APP amino- és karboxiterminálisának hasítása
révén³.

Az amiloid kaszkád hipotézis alapját a ritka
autoszomális domináns módon öröklődő, APP-
mutációt hordozó családokkal kapcsolatos megfi-
gyelések adták. Később ezeket extrapolálták a nem
autoszomális domináns módon öröklődő idős- és
nem időskori Alzheimer-kórra¹¹. Ebben a betegcso-
portban, azonban nem lehetett APP-mutációt vagy
polimorfizmust kimutatni¹². Mindez arra utal, hogy
más, olyan génekben fordulhatnak elő mutációk,
amelyek közvetlenül az APP-hasításért vagy az $A\beta$
lebontásáért felelnek, így okozva az $A\beta$ feldúsulá-
sát.

Számos megfigyelés utal arra, hogy kapcsolat
van az $A\beta$ és más Alzheimer-kórban megfigyelt
jelenség között. Igen valószínű, hogy az $A\beta$ -válto-

zások megelőzik a τ -változásokat¹³. A β -túltermelő transzgen egerek esetében pedig szinaptikus károsodásokat lehetett megfigyelni¹⁴.

Az A β két, a továbbiakban részletesebben tárgyalt folyamatra is hatást gyakorolt: 1. elősegítette a reaktív oxigénvegyületek (ROS) termelését; 2. A β -val kezelt izolált mitochondriumok, illetve sejtek, valamint APP-mutáció következtében A β -t túltermelő transzgen egerek esetében a mitochondriális elektrontranszferlánc citokrom C oxidáz (COX) enzime csökkent működést mutatott, illetve további mitochondriális elektrontranszferlánc-zavarokról számoltak be¹⁵.

Az A β Alzheimer-kórban betöltött élettani szerepe azonban mind a mai napig nem teljesen egyértelmű. Többszörösen bizonyított tényként kezelhetjük azokat a megfigyeléseket, amelyek szerint évekig, sőt évtizedekig fennállhat az agyban az amyloidosis bármilyen következményes klinikai tünet vagy neurodegeneráció nélkül¹⁶. Mindezek arra utalnak, ha az A β hozzá is járul az Alzheimer-kór kialakulásához, önmagában nem elegendő, hogy az teljes mértékben kiteljesedjék. Ezenkívül arra a kérdésre sem tudunk jelenleg választ adni, hogy miért következik be változás az A β -termelésben vagy -eltávolításban. Mindezek a kérdések alapján logikusnak tűnik a feltételezés, mely szerint mind az APP-hasítás, mind az A β további kezelése, eltávolítása magasabb szintű kontroll alatt áll. Amennyiben viszont ez a feltevés helytálló, akkor semmiképpen sem nevezhetjük az A β -felhalmozódást az Alzheimer-kór elsődleges kiváltó tényezőjének!

Az oxidatív stressz esetleges kóroki szerepe

A kilencvenes évek során elsősorban *Mark Smith* és munkatársai igen jelentős mértékű oxidatív stresszt találtak Alzheimer-kórban szenvedők agyában. Érdekes módon az oxidatív stressz függetlennek tűnt a plakkok jelenlététől, jóval kisebb volt a plakkokat tartalmazó területeken, mint a teljesen plakkmenteseken¹⁷. Az eredmények egy lehetséges értelmezése szerint az A β -produkciónak a megnövekedett oxidatív stresszre adott egyféle kompenzációs válaszreakció lehet¹⁸.¹⁹ Amennyiben ez a hipotézis igaz, az oxidatív stressz kialakulásának meg kell előznie az A β -produkciónak! A hipotézist látszik igazolni az a megfigyelés, mely szerint az oxidatív stressz aktiválja a β -szekretáz enzimet (BACE), amely részt vesz az APP A β -vá történő hasításában.

A teljes képet nézve azonban joggal merülhet

fel a kérdés, hogy miért alakul ki az oxidatív stressz és milyen folyamatok során keletkeznek a ROS-ok?

A jelenleg elfogadott általános nézet szerint a mitochondriális elektrontranszferlánc a ROS-ok legfőbb forrása²⁰. Az elektrontranszferlánc bármely elemének defektusa a mitochondriális ROS-termelés megugrásával jár együtt, ebben az esetben azonban a mitochondriális membránpotenciál csökkenése figyelhető meg^{5, 21}.

A mitochondriális diszfunkció-oxidatív stressz kapcsolat azonban fordított is lehet. A szabad gyökök gátolhatják az elektrontranszferlánc komponenseit^{22, 23}, illetve oxidálhatják a mitochondriális DNS-t (mtDNS). Az mtDNS replikációja során az oxidált bázisok téves leolvasása miatt szomatikus mutációk keletkezhetnek^{24–26}.

Mindezek a megfigyelések az Alzheimer-kórral összefüggésben a mitochondriumra és a mitochondriális diszfunkcióra irányítják a figyelmet.

Mitochondrium és mitochondriális diszfunkció Alzheimer-kórban

Alzheimer-kórban szenvedő betegek hippocampusából származó minták esetében a kontrollmintákhoz képest csökkent a normális morfológiát és működést mutató mitochondriumok száma, illetve a PCR-rel felszaporítható mtDNS mennyisége, ezzel szemben a degradálódott mitochondriumok száma és az mtDNS-deléciók gyakorisága megnőtt²⁷.

Az Alzheimer-kór meglehetősen ritka autoszomalisan domináns változatainak kivételével igen szoros asszociációt mutat az öregedéssel²⁸. Számos esetben az Alzheimer-kórral és az öregedéssel együtt járó mitochondriális defektusok átfedésben vannak, de különböznek a súlyosság mértékében. Példának okáért az agy COX-aktivitása csökken az öregedéssel, viszont még ettől is alacsonyabb az Alzheimer-kórban szenvedők esetében^{5, 29, 30}. Itt fontos megjegyeznünk, hogy számos megfigyelés és kísérleti adat szerint a mitochondriumnak, a mitochondriális diszfunkciónak komoly szerep jut az öregedés folyamatában is^{31, 32}.

Néhány, Alzheimer-kórra jellemző mitochondriális defektus nem korlátozódik az agyra. Azon túl, hogy a COX-aktivitás csökken az agysejtek esetében, csökken az Alzheimer-kórban szenvedők trombocytáiban és fibroblastjaiban is^{33, 34}. Mitochondriális perspektívából nézve az Alzheimer-kór tehát nem az agyra korlátozódó állapot.

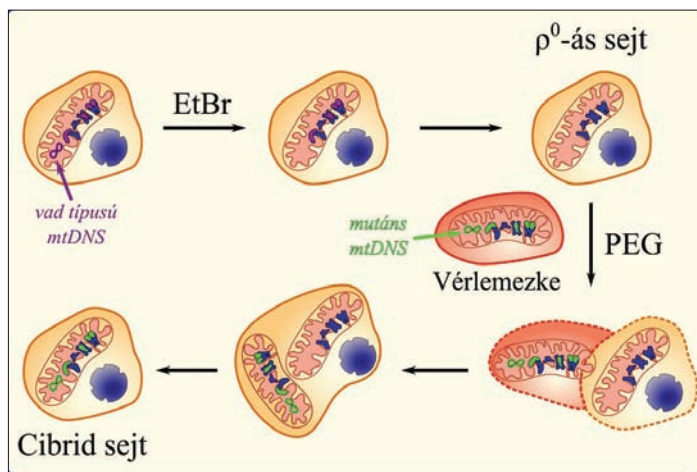
Citoplazmatikus hibrid (cibrid) sejtvonalakon nyert eredmények szerint a mitochondriális disz-

funkció kiválthatja az Alzheimer-kórhoz kapcsolódó patológiás eltéréseket^{5, 35, 36}.

A cibrid sejtvonalak létrehozásakor általában ismert mtDNS-mutációt hordozó (betegekből származó) mitochondriumokat ültetünk laboratóriumi immortalis sejt kultúrába (**1. ábra**). Az Alzheimer-kór tanulmányozása során ezért a betegekből származó vérlemezékben található mitochondriumokat transzferáljuk mtDNS-depletált neuroblastoma- vagy teratocarcinoma-sejt vonalakba. Tekintve, hogy a befogadó sejt vonalak mtDNS-ét előzetesen eltávolítottuk (ρ^0 -sejt vonalat hoztunk létre), az így létrejövő cibrid sejt vonal minden, mtDNS által kódolt fehérjeje a beteg mtDNS-éből származik, viszont megőrzi a befogadó sejt vonal immortalitását, így rendkívül hasznos eszközt kapunk, amelyen az mtDNS-mutáció és annak következményei jól tanulmányozhatók.

A mitochondriális elektrontranszferlánc I-es, III-as, IV-es és V-ös komplexe mind a nukleáris, mind az mtDNS által kódolt részegységekből épül fel. Az újonnan létrehozott cibrid vonalakban tehát a nukleáris DNS-ben kódolt részek a ρ^0 -s sejt vonal sejt magja, az mtDNS által kódolt részek viszont a betegből származó vérlemezke mtDNS-e által meghatározottak. Így minden egyes cibrid sejt vonal, amit a közös ρ^0 -vonalból készítünk, azonos nukleáris génállománnyal fog rendelkezni, ennek egyenes ági következménye, hogy a nukleáris DNS által meghatározott respirációs lánc elemek is azonosak lesznek. A respirációs lánc elemeiben tapasztalt eltérések ezért minden bizonnyal az mtDNS-ben fennálló eltérésekre vezethetők vissza.

Az Alzheimer-kórban szenvedő betegek vérlemezke-mitochondriumainak átültetésével kapott cibrid sejt vonalak esetében alacsonyabb COX-aktivitást lehetett mérni, mint a kontroll csoportból származó vérlemezke-mitochondriumok átültetésével nyert cibrid sejt vonalak esetében^{5, 35}. Ennek legvalószínűbb magyarázata az lehet, hogy az Alzheimer-kórban szenvedők mtDNS-e különbözik a kontrollokétól, és ez az mtDNS-különbség legalább részben felelős az Alzheimeres cibridek esetében mérhető csökkent COX-aktivitásért. A ROS-produkció annak ellenére emelkedett a kontroll vonalhoz képest az Alzheimeres cibridek esetében, hogy a mitochondriális membránpotenciál csökkent^{5, 35}. Az emelkedett ROS-szint hátterében minden bizonnyal az Alzheimeres cibrid vonal hibás mitochondriális elektrontranszferlánc állhat. Sajnálatos módon ez idáig nem született tanulmány olyan cibrid vonalon, ahol szekvenált, jól ismert Alzheimeres vérlemezke-mtDNS-t ültettek át. Mindezekre a problémákra, illetve a következőre is ez a kísérleti felállás adhatna kielégítő választ.

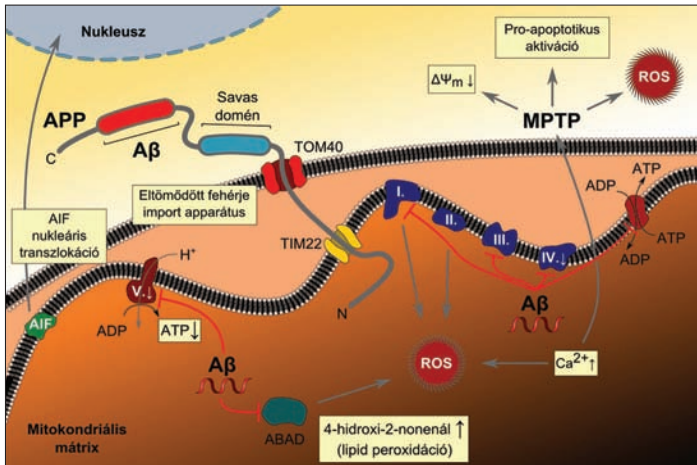


1. ábra. A cibrid sejt vonal mint az mtDNS-mutáció tanulmányozásának eszköze

Az A β , az oxidatív stressz és a mitochondriális defektusok kapcsolata

Vizsgáljuk meg az eddig számba vett körök kombinációját, azok egymásra hatását. A kontroll cibrid sejtekhez képest az Alzheimeres cibrid sejteket egyértelműen fokozott A β -produkció jellemezte, amelyet különböző antioxidánsok adagolása fel tudott függeszteni^{5, 35, 37}. Valószínűleg a következő láncolat állhat a jelenség hátterében: az Alzheimeres cibrid sejtekben található (mutáns) mtDNS hibás respirációs elektrontranszferlánc-elemeket, az pedig megváltozott respirációs lánc-funkciót eredményez, amely oxidatív stresszhez vezet, az oxidatív stressz pedig kiváltja az APP-ből történő A β -produkciót. Ezt a feltételezést alátámasztani látszanak azok a megfigyelések, amelyek szerint a respirációs lánc gátlása vagy más bioenergetikai stressz az APP hasítását az α -szekretáz irányából a BACE irányába tereli, ami pedig kedvez az A β -produkciónak¹⁵. Itt érdemes megjegyeznünk, hogy a bioenergetikai stressz fokozza a τ -foszforilációt és -aggregációt is^{38, 39}.

Mindezek az okok a mitochondrium, a mitochondriális diszfunkció mint Alzheimer-kórok irányába mutatnak, legalábbis a betegség jelentősebb hányadát kitevő sporadikus forma esetében. A mitochondriális kaszkád hipotézis értelmében az egyén genetikai háttere meghatározza a mitochondriális funkcióját és annak tartósságát. Ez végső soron meghatározza az egyén életkorfüggő mitochondriális hanyatlási rátáját. Amikor a mitochondriális funkció egy bizonyos szint alá süllyed, akkor jelenik meg a többi tipikus, Alzheimer-kórra jellemző elváltozás. A hipotézis értelmében tehát a mitochondriális diszfunkció váltja ki a további



2. ábra. Az APP és az Aβ mitochondrialis elhelyezkedése, hatása az Alzheimer-kórban szenvedők idegsejtjeiben

A mitochondrialisan lokalizálódó APP mind a TOM40, mind a TIM22 transzlokázzal komplexet képez, azonban a transzmembrán megrekedt APP-forma (savas domén) megakadályozza az APP C-terminálisának mitochontriumba történő importját. A mitochondrialis transzmembrán pórusok így eltömődnek, megakadályozva a magban kódolt fehérjék mitochontriumba történő bejutását, amely mitochondrialis diszfunkcióhoz vezet.

Az Aβ károsítja a mitochondrialis elektrontranszferlánc elemeit, gátolja az ATP-termelés és -kicsérélődés folyamatait, direkt módon a reaktív oxigénvegyületek (ROS) képződését. A mátrixban kapcsolatba lép az Aβ-binding-alkohol-dehidrogenázzal (ABAD), amely interakció következtében, az ABAD aldehydeltávolító funkciója csökken és felszaporodik a citotoxikus hatású 4-hidroxi-2-nonenál. Az Aβ megzavarja a Ca²⁺-homeosztázist, amelynek következményeként a citoszolikus Ca²⁺ a mitochontriumba kerülve mitochontriális pórusnyitást (MPTP), a mitochontriális membránpotenciál (Δψ) összeesését eredményezheti, ami a proapoptotikus jelátviteli út aktiválódását és ROS-produkciót vált ki. Az Aβ kiválthatja az apoptózisindukáló faktor (AIF) mitochontriumból nucleusba történő áthelyeződését, amely kaspázfüggetlen apoptózist, DNS-fragmentációt és kromatinkondenzációt idéz elő.

(másodlagos, harmadlagos) elváltozásokat, mint az Aβ-produkciót, τ-foszforylációt, oxidatív stresszt.

Ugyanakkor az is ismert, hogy az Aβ azonkívül, hogy kapcsolatba lép a plazmamembránnal, képes egyelőre nem teljesen tisztázott módon az idegsejtbe jutni⁴⁰. A sejtekbe jutott Aβ a TOM40 és TIM22 komplexeken keresztül a mitochontriumba juthat⁴¹, ahol kimutatták a kolokalizációját a komplex II-vel⁴². Az Aβ a mitochontriumba kerülve kötődik az Aβ-binding-alkohol-dehidrogenázhoz (ABAD)³. Alzheimer-kórban szenvedők és az ABAD-ot túlermelő transzgen egerek agyában az ABAD és az Aβ interakciója mellett mitochondrialis diszfunkciót figyeltek meg⁴³. Elképzelhető, hogy az Aβ és az ABAD interakciója következtében az ABAD aldehydeltávolító funkciója csökken, vagy kiesik, amely folyamat következményeként felszaporodhat a lipidperoxidáció következményeként keletkező és citotoxikus hatású 4-hidroxi-2-nonenál⁴⁴. Ezenkívül valószínű, hogy az Aβ interakcióba lép a nukleotid transzlokátorral⁴⁵ és a mitochondrialis IV-es és V-ös komplexszel is⁴² (**2. ábra**).

Az Aβ megzavarja a Ca²⁺-homeosztázist is⁴⁶.

Corticalis neuronokban az Aβ szerepet játszhat a Ca²⁺ endoplazmás reticulumból történő felszabadulásában, ezáltal a citoszolikus Ca²⁺-szint megemelésében. A citoszolikus Ca²⁺ a mitochontriumba kerülve mitochontriális pórusnyitást, a mitochontriális membránpotenciál összeesését eredményezheti, ami a proapoptotikus jelátviteli út aktiválódását és ROS-produkciót vált ki⁴⁷. Az ATP-szintáz α-alegységével történő Aβ interakciót tartják felelősnek az előbbi aktivitás csökkenéséért, illetve a következményes ATP-szint-csökkenéséért⁴⁸ (**2. ábra**). Ismert az Aβ és a komplex I, illetve IV interakciója is⁴⁹. A tanulmány szerzői a komplex I csökkent aktivitásával indokolják a megnövekedett ROS-produkciót, illetve a csökkent komplex IV-aktivitást. Az Aβ kiválthatja az apoptózisindukáló faktor (AIF) mitochontriumból nucleusba történő áthelyeződését (**2. ábra**), amely kaspázfüggetlen apoptózist, DNS-fragmentációt és kromatinkondenzációt idéz elő⁵⁰.

Következtetés

Ahogy korábban említettük, számos közleményben arról számoltak be, hogy nem direkt módon az Aβ, hanem az oxidatív stressz váltja ki az idegsejtek károsodását, viszont az Aβ hozzájárulhat az oxidatív stressz fokozódásához. Az oxidatív stressz kialakulása, ezen tanulmányok szerint megelőzheti az amiloid plakkok és az Aβ kialakulását, ez utóbbi (az Aβ kialakulása) pedig az idegsejtek által, az oxidatív stresszre adott, egyféle kompenzációs válasz lehet^{18, 19, 51}. Az Aβ kóroki szerepét tovább gyengíti a megfigyelés, amely szerint a mitochondrialis respirációban tapasztalt csökkenés alacsony fiziológiás Aβ-koncentrációk mellett következik be⁵² és az oxidatív stressz kisebb mértékű a plakkokat tartalmazó területeken, mint a plakkmenteseken¹⁷.

Ugyanakkor az egyértelmű, hogy az Alzheimer-kórral kapcsolatos kutatások terén az amiloid kaskád hipotézis dominál. Ez a hipotézis pedig feltételezi, hogy minden egyes Alzheimer-változat primer amyloidosis és minden egyes esetben az Aβ váltja ki az Alzheimer-kórra jellemző neuropatológiai, neurodegeneratív elváltozásokat. Nem véletlen, hogy az amerikai Nemzeti Öregedés és Alzheimer Társaság által 2011-ben felülvizsgált kritérium az Alzheimer-kórt a megváltozott agyi Aβ jelenlétével definiálja¹⁶. Az is egyértelműnek tűnik, hogy az APP-processzálás és a képződött Aβ kezelése szorosan szabályozott folyamatok, amelyek zavart szenvednek az Alzheimer-kórban szenvedők agyában. Az sem vitatható, hogy az amiloid kaskád

hipotézissel szemben felállított elképzelések további megerősítésre szorulnak, viszont ahogy egyre inkább közelítünk a probléma gyökere felé, egyre inkább valószínűnek látszik a mitochondrium, a mitochondrialis DNS-elváltozások és a mitochondrialis diszfunkció szerepe az Alzheimer-kór patogenezisében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző ezúton szeretne köszönetet mondani Lőrincz Tamásnak az ábrák elkészítésében nyújtott segítségével, illetve a MedinProt Fehérjetudományi Kiválósági Együtműködési Program által nyújtott támogatásért.

IRODALOM

1. <http://unfpa.org/ageingreport/>
2. Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009;24:95-121. <http://dx.doi.org/10.1177/1533317508328602>.
3. Tillement L, Lecanu L, Papadopoulos V. Alzheimer's disease: effects of b-amyloid on mitochondria. *Mitochondrion* 2011;11:13-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2010.08.009>.
4. Shastry BS, Giblin FJ. Genes and susceptible loci of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 1999;48:121-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0361-9230\(98\)00156-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0361-9230(98)00156-7)
5. Swerdlow RH. Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:1630-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.012>.
6. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000;130:88-98. <http://dx.doi.org/10.1006/jbsbi.2000.4221>
7. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(84\)80190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(84)80190-4)
8. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987;325:733-6. <http://dx.doi.org/10.1038/325733a0>
9. Gardiner K, Davisson M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol* 2000;1:1-9. <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2000-1-2-reviews0002>.
10. Lott IT. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res* 2012;197:101-1. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-54299-1.00006-6>.
11. Swerdlow RH. Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? *Neurobiol Aging* 2007;28:1465-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.021>
12. Guyant-Marechal L, Rovelet-Lecrux A, Goumidi L, Cousin E, Hannequin D, Raux G, et al. Variations in the APP gene promoter region and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:684-7. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000255938.33739.46>
13. Jack CR, Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-28. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6).
14. Dong H, Martin MV, Chambers S, Csernansky JG. Spatial relationship between synapse loss and beta-amyloid deposition in Tg2576 mice. *J Comp Neurol* 2007;500:311-21. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.21176>
15. Swerdlow RH. Alzheimer's disease pathologic cascades: who comes first, what drives what. *Neurotox Res* 2012; 22:182-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-011-9272-9>.
16. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
17. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:759-67.
18. Smith MA, Drew KL, Nunomura A, Takeda A, Hirai K, Zhu X, et al. Amyloid-beta, τ alterations and mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease: the chickens or the eggs? *Neurochem Int* 2002;40:527-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00123-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00123-1)
19. Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid beta: the alternate hypothesis. *Curr Alzheimer Res* 2006; 3:75-80. <http://dx.doi.org/10.2174/156720506775697124>
20. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:10771-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.23.10771>
21. Barrett MJ, Alones V, Wang KX, Phan L, Swerdlow RH. Mitochondria-derived oxidative stress induces a heat shock protein response. *J Neurosci Res* 2004;78:420-9. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.20249>
22. Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411:351-69. [http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2728\(99\)00025-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2728(99)00025-0)
23. Riobo NA, Clementi E, Melani M, Boveris A, Cadenas E, Moncada S, et al. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochem J* 2001;359:139-45. <http://dx.doi.org/10.1042/0264-6021:3590139>
24. Minnick DT, Pavlov YI, Kunkel TA. The fidelity of the human leading and lagging strand DNA replication apparatus with 8-oxodeoxyguanosine triphosphate. *Nucleic Acids Res* 1994;22:5658-64. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/22.25.5658>
25. Pavlov YI, Minnick DT, Izuta S, Kunkel TA. DNA replication fidelity with 8-oxodeoxyguanosine triphosphate. *Biochemistry* 1994;33:4695-701. <http://dx.doi.org/10.1021/bi00181a029>
26. Ozawa T. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. *Physiol Rev* 1997;77:425-64.
27. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001;21:3017-23.

28. Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1219-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.09.010>.
29. Lin MT, Simon DK, Ahn CH, Kim LM, Beal MF. High aggregate burden of somatic mtDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet* 2002;11:133-45.
<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/11.2.133>
30. Swerdlow RH, Kish SJ. Mitochondria in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol* 2002;53:341-85.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742\(02\)53013-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(02)53013-0)
31. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 2004;429:417-23.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature02517>
32. Szarka A, Bánhegyi G, Sümegei B. Mitochondria, oxidative stress and aging. *Orv Hetil* 2014;155:447-52.
<http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29852>.
33. Parker WD, Jr, Filley CM, Parks JK. Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1302-3.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.40.8.1302>
34. Curti D, Rognoni F, Gasparini L, Cattaneo A, Paolillo M, Racchi M, et al. Oxidative metabolism in cultured fibroblasts derived from sporadic Alzheimer's disease (AD) patients. *Neurosci Lett* 1997;236:13-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00741-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00741-6)
35. Swerdlow RH. Mitochondria in cybrids containing mtDNA from persons with mitochondriopathies. *J Neurosci Res* 2007;85:3416-28.
<http://dx.doi.org/10.1002/jnr.21167>
36. Swerdlow RH. Treating neurodegeneration by modifying mitochondria: potential solutions to a "complex" problem. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:1591-603.
<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2007.1676>
37. Khan SM, Cassarino DS, Abramova NN, Keeney PM, Borland MK, Trimmer PA, et al. Alzheimer's disease cybrids replicate beta-amyloid abnormalities through cell death pathways. *Ann Neurol* 2000;48:148-55.
[http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200008\)48:2<148::AID-ANA3>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200008)48:2<148::AID-ANA3>3.0.CO;2-7)
38. Blass JP, Baker AC, Ko L, Black RS. Induction of Alzheimer antigens by an uncoupler of oxidative phosphorylation. *Arch Neurol* 1990;47:864-9.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1990.00530080046009>
39. Szabados T, Dul C, Majtenyi K, Hargitai J, Penzes Z, Urbanics R. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. *Behav Brain Res* 2004;154:31-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2004.01.016>
40. Jungbauer LM, Yu C, Laxton KJ, LaDu MJ. Preparation of fluorescently-labeled amyloid-beta peptide assemblies: the effect of fluorophore conjugation on structure and function. *J Mol Recognit* 2009;22:403-13.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmr.948>.
41. Hansson Petersen CA, Alikhani N, Behbahani H, Wiehager B, Pavlov PF, Alafuzoff I, et al. The amyloid beta-peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13145-50.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0806192105>.
42. Tillement L, Lecanu L, Yao W, Greeson J, Papadopoulos V. The spirostenol (22R, 25R)-20alpha-spirost-5-en-3beta-yl hexanoate blocks mitochondrial uptake of Abeta in neuronal cells and prevents Abeta-induced impairment of mitochondrial function. *Steroids* 2006;71:725-35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2006.05.003>
43. Lustbader JW, Cirilli M, Lin C, Xu HW, Takuma K, Wang N, et al. ABAD directly links Aβ to mitochondrial toxicity in Alzheimer's Disease. *Science* 2004;304:448-52.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1091230>
44. Murakami Y, Ohsawa I, Kasahara T, Ohta S. Cytoprotective role of mitochondrial amyloid beta peptide-binding alcohol dehydrogenase against a cytotoxic aldehyde. *Neurobiol Aging* 2009;30:325-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.002>
45. Singh S, Suman S, Chandna S, Das TK. Possible role of amyloid-beta, adenine nucleotide translocase and cyclophilin-D interaction in mitochondrial dysfunction of Alzheimer's disease. *Bioinformatics* 2009;3:440-5.
<http://dx.doi.org/10.6026/97320630003440>
46. Csordás G, Thomas AP, Hajnóczky G. Quasi-synaptic calcium signal transmission between endoplasmic reticulum and mitochondria. *EMBO*1999;18:96-108.
47. Ferreira E, Oliveira CR, Pereira CM. The release of calcium from the endoplasmic reticulum induced by amyloid-beta and prion peptides activates the mitochondrial apoptotic pathway. *Neurobiol Dis* 2008;30:331-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2008.02.003>.
48. Schmidt C, Lepsverdize E, Chi SL, Das AM, Pizzo SV, Dityatev A, et al. Amyloid precursor protein and amyloid beta-peptide bind to ATP synthase and regulate its activity at the surface of neural cells. *Mol. Psychiatry* 2008;13:953-69.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4002077>
49. Bobba A, Amadoro G, Valenti D, Corsetti V, Lassandro R, Atlante A. Mitochondrial respiratory chain Complexes I and IV are impaired by β-amyloid via direct interaction and through Complex I-dependent ROS production, respectively. *Mitochondrion* 2013;13:298-311.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2013.03.008>.
50. Loo DT, Copani A, Pike CJ, Whittemore ER, Walencewicz AJ, Cotman CW. Apoptosis is induced by beta-amyloid in cultured central nervous system neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7951-5.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.90.17.7951>
51. Goldsbury C, Whiteman IT, Jeong EV, Lim YA. Oxidative stress increases levels of endogenous amyloid-beta peptides secreted from primary chick brain neurons. *Aging Cell* 2008;7:771-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00423.x>.
52. Rhein V, Baysang G, Rao S, Meier F, Bonert A, Müller-Spahn F, Eckert A. Amyloid-beta leads to impaired cellular respiration, energy production and mitochondrial electron chain complex activities in human neuroblastoma cells. *Cell Mol Neurobiol* 2009;29:1063-71.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10571-009-9398-y>.

AZ INTRACEREBRALIS CAVERNOMÁK SUGÁRSEBÉSZETE – HOL TART MA A VILÁG?

NAGY Gábor¹, KEMENY A. Andras^{2*}, MAJOR Ottó¹, ERŐSS Loránd¹, VÁRADY Péter¹, MEZEY Géza^{3,4},
FEDORCSÁK Imre^{1,3}, BOGNÁR László^{1,3,4}

¹Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

²The National Centre for Stereotactic Radiosurgery, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, GAMMA Sugársebészeti Központ, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Idegsebészeti Klinika, Debrecen

*Jelenlegi munkahely: Thornbury Radiosurgery Centre, Sheffield, UK



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0229>

www.elitmed.hu

RADIOSURGERY OF INTRACEREBRAL CAVERNOMAS – CURRENT INTERNATIONAL TRENDS

Nagy G, MD, PhD; Kemeny AA, MD, FRCS; Major O, MD, PhD; Eröss L, MD, PhD; Várady P, MD, PhD; Mezey G, MD; Fedorcák I, MD, PhD; Bognár L, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2015;68(7–8):229–242.

Kapcsolódó



click online

Az elmúlt évtizedben a sugársebészet az intracerebralis cavernomáknak a világon egyre elterjedtebb, bár továbbra is ellentmondásosnak tekinthető kezelési módja. A mikrosebészeti eltávolítás a szimptomás hemisphaerialis cavernomák kezelésének biztonságos és effektív módja, mély elokvens cavernomák esetén azonban a sebészi eltávolítás indikációja tapasztalt kezekben is viszonylag szűk körre korlátozódik. A sebészileg kockázatos esetekben, főleg az agytörzsben, thalamusban és bazális ganglionokban a sugársebészet jelentősége az utóbbi években felértékelődött a mind effektivitást, mind biztonságot tekintve növekvő pozitív tapasztalattal párhuzamosan. Míg korábban a sugársebészetet inkább többször vértett, inoperábilis esetekben javasolták, jelenleg elterjedőben van a proaktívabb megközelítés. Egyszer vértett vagy incidentális esetekben, különösen mély elokvens lokalizációban, tekintve a vérzés kumulatív morbiditását, a kis kockázatú sugársebészet preventív alkalmazása véleményünk szerint a betegek érdekét szolgálja. Annak ellenére, hogy mind többet tudunk természetes körlefolyásukról, jelenleg nem áll rendelkezésre egyértelmű kezelési algoritmus cavernomák kezelésére, mindhárom kezelési modalitás – obszerváció, mikrosebészet, sugársebészet – létjogosultsága megalapozott, azonban ezek indikációs köre még meghatározásra vár. Ebben legrealisabban prospektív populációalapú adatgyűjtés segítené, melynek megszervezése Magyarországon is időszzerű.

Kulcsszavak: cavernoma, sugársebészet, agytörzs, thalamus, bazális ganglion, epilepszia, agyvérzés

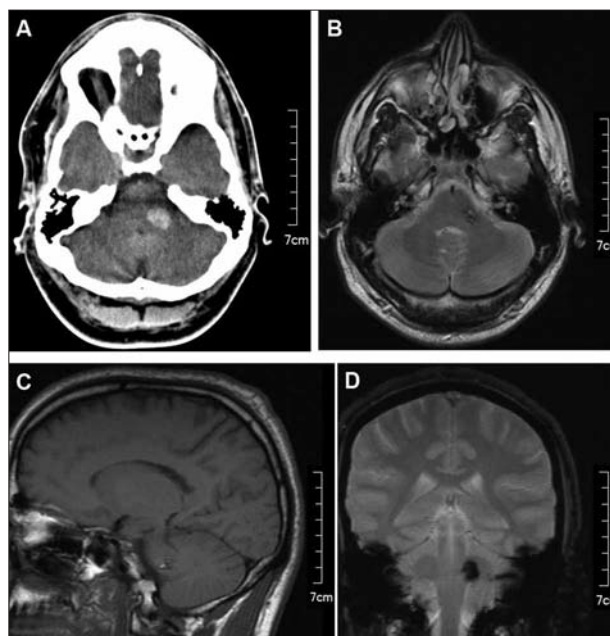
Although still a controversial management option, radiosurgery of intracranial cavernomas has become increasingly popular world-wide during the last decade. Microsurgery is a safe and effective treatment for symptomatic hemispheric cavernomas. However, the indication for microsurgical resection of deep eloquent cavernomas is relatively limited even in experienced hands. The importance of radiosurgery has recently been appreciated in parallel with increasing positive experiences both in terms of effectiveness and safety, especially for cases high risk for surgical resection, in the brainstem, thalamus and basal ganglia. While radiosurgery was earlier indicated mainly for surgically inaccessible lesions that had bled multiple times, a more proactive policy has recently become more accepted. In our opinion preventive treatment with the low morbidity radiosurgery serves the patients' interest especially for deep eloquent lesions that had bled not more than once, due to the cumulative morbidity of repeated hemorrhages. Despite our increasing knowledge on natural history, there is currently no available treatment algorithm for cavernomas. Arguments for all three treatment modalities (observation, microsurgery and radiosurgery) are established, but their indication criteria are yet to be defined. It is time to organize a prospective population based data collection in Hungary, which appears to be the most realistic way to clarify indication criteria.

Keywords: cavernous malformation, radiosurgery, brainstem, thalamus, basal ganglia, epilepsy, hemorrhage

Levelező szerző (correspondent): Dr. NAGY Gábor, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Funkcionális Idegsebészeti Osztály; 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-30) 689-4140, fax: (06-1) 251-5678. E-mail: gnagydr@gmail.com

Érkezett: 2014. február 16. Elfogadva: 2014. március 7.

Az MR- és CT-vizsgálatok elterjedésével egyre gyakrabban diagnosztizálunk sokszor tünetmentes vagy csak kisebb tüneteket okozó intracerebralis cavernomákat (más néven cavernosus malformatio, cavernosus angioma, vagy cavernosus haemangioma), melyek optimális kezelési módja továbbra is vitatott^{1,2}. Egy közelmúltban neurovascularis területen jártas szakemberek között elvégzett nemzetközi felmérés azt mutatta, hogy a három kezelési modalitás – mikrosebészeti eltávolítás, sugársebészeti kezelés és obszerváció – közül a 194 válaszoló kezelési preferenciája megoszlott, nagyban függött az elváltozás lokalizációjától és körlefolysától. A hemisphaerialis cavernomák kezelésében konszenzus látszik: sebészi eltávolítás vérzés esetén, obszerváció incidentális laesióknál. A mély elokvens cavernomák kezelésének megítélésében azonban figyelemreméltó különbségek tapasztalhatók: például egy kétszer vérzett agytörzsi cavernomát a válaszadók 59%-a eltávolítana, 14% sugársebészeti kezelést, 7% obszervációt javasolna, 20% azonban bizonytalan a kezelést illetően; a kezelési mód egy vérzés vagy vérzés nélküli esetben pedig még vitatottabb². Ez utóbbi dilemma könnyen meg-



1. ábra. Akut koponya-CT-vizsgálat vérzett cavernomát valószínűsített a bal hídkarban (A). Az egy hónappal később készült koponya-MR-vizsgálat II. típusú cavernomának megfelelő képet mutat a bal hídkarban: T2-súlyozott felvételen hipointenz gyűrűtől övezett reticularis kevert szignál (B), T1-súlyozott felvételen reticularis kevert szignál (C), míg a gradiens echo-szekvencia típusosan felerősíti a laesiót övező hipointenz hemoszideringyűrűt (D)

érthető az **1. ábrán** bemutatott beteg esetében: 20 éves férfi hirtelen fejfájással és balarcfél-zsibbadással fordult orvoshoz, az elvégzett koponya-CT-vizsgálat alapján vérzett cavernoma gyanúja merült fel bal oldalt a hídkarban (**1.A ábra**), melyet az egy hónap múlva az akkora tünet- és panaszmentes betegen végzett MR-vizsgálat megerősített (**1.B-D ábra**). E cavernoma mikrosebészeti eltávolítására kevesen vállalkoznának a világon (tünetmentes beteg, nehezen megközelíthető, elokvens lokalizációjú, egyszer vérzett kisméretű laesio), obszervációval egy esetleges újravérzés okozta tartós neurológiai károsodást kockáztatunk, az ismertető sugársebészeti kezelés hasznáról pedig továbbra is megoszlanak a vélemények.

A cavernomák sugársebészeti kezelését azon megfontolás alapján kezdték el alkalmazni, hogy – az arteriovenosus malformatiókhoz hasonlóan – a cavernomák patológiás ereiben is tromboobliteráció következik be fókuszált nagy energiájú sugárzás hatására³. A kilencvenes évek úttörő közleményei óta növekvő klinikai tapasztalat néhány hisztopatológiai esettel együtt megerősíteni látszik a kezdeti hipotézist, ezért a sugársebészet az elmúlt évtizedben általánosan elfogadott kezelési móddá vált többször vérzett, sebészileg csak nagy kockázattal eltávolítható laesiók esetében⁴. Az óvatos, szűk indikációs körtől jelenleg elmozdulás tapasztalható proaktívabb, elsősorban a prevenciót szem előtt tartó korai (azaz a felfedezést követő mihamarabbi, még tünetmentes vagy minimális tünetek megléte esetén alkalmazott) sugársebészeti kezelés indikációja felé⁵. A kezdetben domináló szkepticizmus⁶ azonban a növekvő pozitív tapasztalat ellenére sem tűnt el^{7,8}. Egyrészt a cavernomák angiográfiás vizsgálattal nem kimutathatók (okkultak), a kezelést követően egyértelmű MR-morfológiai változás sem detektálható. Ezért – ellentétben az arteriovenosus malformatiókkal – a sugársebészeti kezelés eredményessége jelenleg nem verifikálható radiológiai vizsgálattal, azt csak nagy betegcsoportok retrospektív statisztikai analízise alapján állíthatjuk. Tekinthető-e így a sugársebészet a mikrosebészet alternatívájának? Másrészt, mint minden orvosi beavatkozásnak, a sugársebészeti kezelésnek is lehetnek mellékhatásai. Ajánlható-e tehát egy potenciálisan kockázatos kezelés az obszerváció alternatívájaként? A betegség körlefolysását, majd a sebészi és sugársebészeti kezelés legfrissebb irodalmát áttekintve amellet érvelünk, hogy a sugársebészet nemcsak effektív, hanem biztonságos kezelési módja az intracerebralis cavernomáknak, ezért – legalábbis a nagyobb morbiditású mély elokvens cavernomák, mint a fenti példa, esetén – a korai preventív sugársebészeti kezelést javasoljuk.

Az intracerebralis cavernomák természetes kórlefolyása

A központi idegrendszeri cavernomák makroszkóposan szederhez hasonló, néhány millimétertől centiméterig terjedő nagyságú hamartomának tekinthető értorzéképződmények (vascularis malformatiók). Mikroszkóposan endothelrel bélelt sinusoidok alkotják, melyekben lassú áramlású vér található, thrombosisal, illetve rekanalizációval. A sinusoidokat sűrű kollagéntartalmú kötőszövetes mátrix választja el egymástól, falukból hiányoznak a normális érfalstruktúrára jellemző elemek, mint például simaizmok, lamina elastica, illetve tigh junction. Jellemző továbbá a neuralis elemek hiánya a laesióon belül, valamint a hemosziderinlerakódás a sokszor glioticus környezetben⁹. Mivel lassú áramlásúak, angiográfiás vizsgálattal nem kimutathatók (korábban ezért angiográfiásan okkult vascularis malformatiónak is nevezték, bár ez az elnevezés pontatlan, hiszen más szövettani típusú vascularis malformatiók is lehetnek angiográfiával nem kimutathatóak¹⁰). CT-vizsgálat a nagyobb, vérzett vagy meszesedést tartalmazó elváltozásokat ábrázolja (1.A ábra), a biztos radiológiai diagnózis MR-vizsgálattal lehetséges. Az elváltozás típusától és a vérzés korától függően az MRI-n a megjelenés heterogén, azonban mindig hemoszideringyűrű övezi,

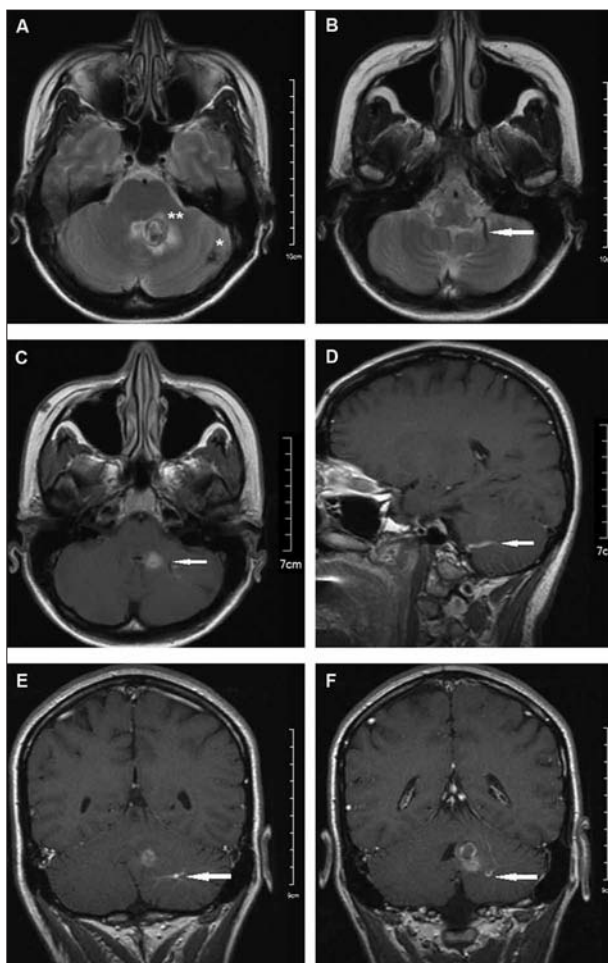
mely az MRI gradiensecho-szekvenciájával biztonságosan detektálható (1.B–D ábra, 1. táblázat)^{11–13}. Gyermekeknél ritkán, felnőtteknél azonban az esetek mintegy egyharmadában társult vénás angiómával (vénás fejlődési anomália, „developmental venous anomaly” – DVA) fordulnak elő, mely feltételezések szerint a cavernomaképződést indukálhatja (2. ábra)^{14–16}. Társult vénás angiómák gyakrabban találhatóak a hátsó scalában, jelenlétük esetén nagyobb eséllyel fordulhat elő tüneteket okozó vérzés, illetve újravérzés¹⁷.

MR-vizsgálatok és korábbi boncolási statisztikák alapján a cavernomák prevalenciája 0,15–0,9% közé tehető^{18–20}, 76% supratentorialis, 8% található a bazális ganglionokban, és 18% az agytörzsben; az esetek 12–20%-ában multiplexek²¹. Familiáris előfordulás (mintegy 6%) esetén multiplex előfordulás akár az 50%-ot is elérheti¹⁴. Bár alapvetően veleszületettnek tekintjük, jól dokumentált a *de novo* megjelenés is, ez történhet korábbi sugárkezelés hatására, valamint ismeretlen okból is, mely gyakoribb familiáris esetekben^{11, 22}. A familiáris esetek genetikai elemzése három gént hozott összefüggésbe a cavernomák kialakulásával (*CCM1-3*, a legjobban tanulmányozott a *CCM1* vagy *KRIT1*), de immunmoduláció szerepe is felmerült a patogenezisben, mely részleteiben azonban továbbra sem tisztázott¹⁴. Skóciában a közelmúltban folytatott

1. táblázat. Cavernoma okozta vérzés és különböző típusú cavernomák MR-megjelenése^{11, 13}

	MR-megjelenés	Patológiai jellemzők
hiperakut (<24 óra)	T1: izo- vagy hiperintenz T2: izo- vagy hiperintenz centrum, hipointenz periféria, hiperintenz gyűrű	
akut (1–3 nap)	T1: izo- vagy hipointenz T2: hipointenz	
szubakut – I. típus korai (3–7 nap)	T1: hiperintenz T2: hipointenz	szubakut vérzés, hemosziderintartalmú macrophagokkal és gliosisal körülvéve
késői (7–14 nap)	T1: hiperintenz T2: hiperintenz	
krónikus (>14 nap) vagy nem vérzett II. típus	T1: reticularis kevert szignál T2: reticularis kevert szignál, hipointenz gyűrűtől övezve GE: reticularis mag, hipointenz, nagyító gyűrűvel övezve	különböző korú vérzés és thrombosis, nagyobbaknál kalcifikáció; glioticus, hemosziderinnel festett aggyal körülvéve
III. típus	T1: izo- vagy hipointenz T2: hipointenz + hipointenz gyűrű GE: hipointenz, felnagyít	felszívódott vérzés, hemosziderinnel festett glioticus aggyal körülvéve
IV. típus	T1: nem vagy alig látható T2: nem vagy alig látható GE: pontszerű hipointenz	teleangiectasia is lehet

GE: gradiens echo



2. ábra. Késői szubakut vérzés jeleit mutató I. típusú (***) és nem vérzett III. típusú (*) bal cerebellaris cavernomák T2-súlyozott axialis MR-felvétele (A). A vérzett medialis cavernomától laterocaudalisan típusos vénás angioma (DVA, fehér nyíl) vezet, mely jól ábrázolódik T2-súlyozott axialis (B), T1-súlyozott axialis (C), sagittalis (D), valamint coronalis (E, F) felvételeken

alapos populációalapú vizsgálatok során hat esetet detektáltak egymillió lakosonként évente, melyek 47–60%-a aszimptomatikus^{23, 24}. Tünetek átlagosan a betegek harmincas éveiben jelentkeznek, mely 37%-ban epilepszia, 36%-ban vérzés, 23%-ban fejfájás, 22%-ban pedig fokális neurológiai károsodás lehet²¹. Az incidentális vagy epilepsziát okozó esetek csupán 9,3%-a vérzik vagy okoz fokális neurológiai tüneteket a detektálást követő öt évben, egy második esemény valószínűsége azonban 42,4%-ra nő²⁴. A mély elokvens cavernomák, melyek incidenciája 1,2–3,2 eset/millió/év közé tehető, amennyiben tünetet okoznak, agresszívebben viselkednek^{25–28}.

Vérzés és következményei

A beteg későbbi sorsát és a terápiás dilemmát tekintve a vérzésnek van a legnagyobb relevanciája. A probléma azonban az, hogy – ellentétben az aneurysmával vagy arteriovenosus malformációval – a cavernomák esetében nem egyértelmű, hogy mit is tekintünk vérzésnek¹². Egyrészt ismert, hogy nem minden klinikai történet („event”, azaz akut neurológiai hanyatlás) jár együtt radiológiailag igazolható egyidejű vérzéssel²⁹, másrészt ultrastrukturális vizsgálatok a vér-agy gát sérülését igazolták a laesio körül, melyen keresztül vörösvérsejtek vándorolnak a környező agyszövetbe hemosziderinlerakódást eredményezve klinikailag szignifikáns vérzés nélkül is⁹. Tehát a hemoszideringyűrű a klinikumtól függetlenül a legtöbb cavernomára jellemző¹², ez önmagában azonban nem jelent vérzett cavernomát. Mint később látni fogjuk, az első vérzésnek kiemelt jelentősége van, ezért ennek megértése alapvető terápiás döntésünk szempontjából. A szakirodalmat áttekintve a vérzés definíciója sajnos nem egységes. Gyakorlati szempontból a cavernomavérzést legprecízebben *Al-Shahi Salman* és munkatársai definiálták. Megfogalmazásuk szerint vérzésnek olyan akut vagy szubakut klinikai esemény tekinthető, melyet egyidejű – radiológiailag, patológiailag vagy liquordiagnosztikailag igazolt – intra- vagy perilaesionalis vérzés kísér, a hemoszideringyűrű vagy az elváltozás növekedése azonban önmagában nem tekinthető vérzésnek¹³.

Feltételezve, hogy a cavernomák veleszületettek, retrospektív vizsgálatok az első vérzés kockázatát 0,1–2,7%/laesio/év, illetve 0,25–2,7%/beteg/évre teszik^{18, 30–32}. Hasonló eredményt (0,7–1,1%/laesio/év, illetve 1,6–3,1%/beteg/év) mutatnak a prospektív vizsgálatok is, annak ellenére, hogy ismert a *de novo* cavernomaképződés^{19, 29, 31, 33, 34}. Általánosan elfogadott, hogy a mély elokvens cavernomák vérzési kockázata nagyobb^{26, 27}.

Az első vérzés instabillá teheti a cavernomát, növelve az ismételt vérzés kockázatát. Néhány kivételtől eltekintve^{33, 35} a legtöbb tanulmány ezt igazolja: prospektív vizsgálatokban az újravérzést 4,5–22,9%/évnél találták^{31, 36}, az újravérzés kumulatív incidenciája pedig elérheti az 56%-ot öt év alatt és 72%-ot 10 év alatt³⁷. Mély elokvens cavernomák esetén, retrospektíven vizsgálva, az újravérzés akár a 21–60%/évet is elérte^{30, 38, 39}. Egy közelmúltban közzétett vizsgálat eredménye azt is mutatta, hogy még a vérzés nélküli tünetekkel jelentkező cavernomáknak is nagyobb a vérzési kockázata (2,18%), mint az incidentális laesióknak (0,33%)³⁴. Nem egyértelmű azonban, hogy az emelkedett újravérzési kockázat átmeneti („temporal clustering”)³⁴.

2. táblázat. Tartós morbiditás, mortalitás és újravérzési kockázat különböző kezelési modalitással kezelt mély elokvens cavernomák esetén nagyobb beteganyagot feldolgozó tanulmányok alapján

Közlemény	Betegszám	Morbiditás	Mortalitás	Újravérzés (beteg/év)
Obszerváció				
Fritsch et al. 1994 ³⁰	30	36,7%	20%	21%
Aiba et al. 1995 ³⁶	22	36%	4,5%	11–21,5%*
Porter et al. 1999 ³⁸	12	42%	8%	30%**
Sebészet				
Wang et al. 2003 ³⁹	137	27,7%	0,7%	0,5%
Abla et al. 2011 ⁴⁶	260***	36%	2,3%	2%
Dukatz et al. 2011 ⁴⁷	71	11%	0%	N/A†
Pandey et al. 2012 ⁴⁸	176	11,3%	4,7%	1,5%
Gross et al. 2009†† ²⁷	103	10%	1,9%	N/A
Sugársebészet				
Kida 2009 ⁵⁹	84	N/A	2,4%	7,1%/1,8%†††
Lunsford et al. 2010 ⁶⁰	103‡	ARE: 1%	1%	10,8%/1,06%
Nagy et al. 2010 ²⁸	113	ARE: 7,3%	0%	5,1%/1,3%
		hem: 7,3%		15%/2,4%‡‡
Lee et al. 2012 ⁶³	50‡‡‡	ARE: 4,1%	0%	3,3%/1,74%

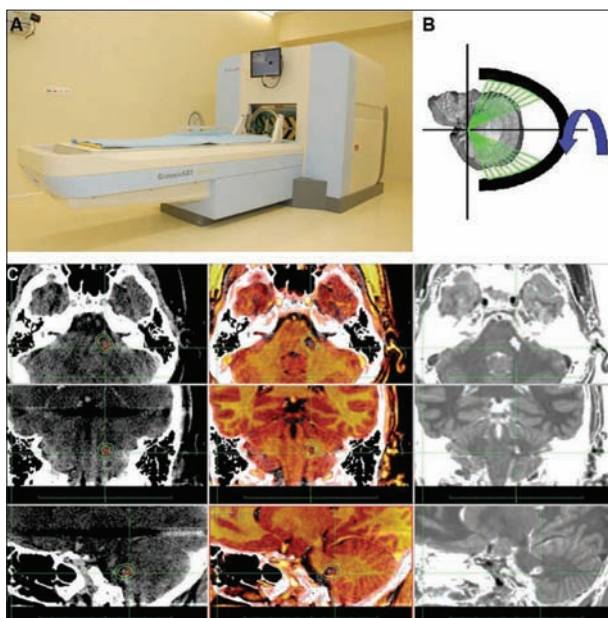
N/A: nincs adat, ARE: sugármellékhatás („adverse radiation effect”), hem: vérzés okozta tartós morbiditás. *Bazális ganglionokban alacsonyabb, agytörzsben magasabb. **Mind a sebészi, mind a konzervatív csoport alapján retrospektíve meghatározott. ***Csak felnőtt. †Újravérzést nem közöltek, recidíva 2,8%. ††Bazális ganglion, metaanalízis. †††Sugársebészeti közleményeknél az újravérzés a kezelést követően első két évben, illetve ezt követően külön feltüntetve. ‡Ebből 93 mély elokvens. ‡‡Felső sor: kezelés előtt legfeljebb egyszer vérzett; alsó sor: kezelés előtt többször vérzett. ‡‡‡Csak agytörzs.

^{37, 39} vagy tartós^{28, 40}. Az újravérzést tekintve az ellentmondónak tűnő megfigyeléseknek több oka is lehet: egyrészt a betegcsoportok viszonylag kicsik és heterogének, másrészt a vérzés definíciója tanulmányonként változó, harmadrészt valószínű, hogy maguk a cavernomák sem alkotnak viselkedésüket tekintve homogén populációt, némelyikük agresszívebben viselkedik, másikat viselkedése benignusabb. Egy biztos, jelenleg lehetetlen megjósolni, hogy egy betegben egy adott cavernoma hogyan fog viselkedni a jövőben, gyakorlatilag a teljesen ártalmatlantól a progresszív neurológiai károsodást és akár halált is okozó sorozatos újravérzés is elképzelhető – példát mindenre találunk, be kell ismernünk, hogy emiatt a kezelőorvos kommunikációját (terápiás javaslatát) a beteggel nagyban meghatározza az orvos terápiás intenciója. Külön problémát jelentenek a mély elokvens cavernomák, melyeknek nemcsak a vérzési kockázata, hanem a vérzés okozta tartós morbiditása és mortalitása is nagyobb^{36, 41, 42}: egy vérzéses epizód a betegek 40–60%-ánál eredményez valamilyen fokú tartós neurológiai károsodást, és akár halált is okozhat, az ismétlődő vérzések pedig kumulatív módon emelik a tartós neurológiai károsodás esélyét^{28, 30, 36, 38, 41}. A terápiás dilemma tehát főleg ilyen laesióknál adott: a viselkedésük kiszámíthatatlan, ha véreznek, könnyen tartós rokkantsághoz vagy életveszélyes álla-

pothoz is vezetnek, azonban a kezelésük is kockázatosabb (2. táblázat).

Az intracerebralis cavernomák mikrosebészete

Felszínes hemisphaerialis, szimptomás cavernomák esetén a mikrosebészeti eltávolítás általában biztonságos és hatásos⁴³, elokvens területek esetén azonban akár hemisphaerialisan is előfordulhat, hogy még a legmodernebb technikák alkalmazásával sem kivitelezhető a laesio eltávolítása komoly neurológiai károsodás kockázata nélkül⁴⁴. Mély elokvens cavernomák esetén általában olyan többször vérzett, progresszív neurológiai károsodást vagy térszűkületet okozó laesiók sebészi eltávolítása javasolt, melyek elérik a pialis vagy ependymalis felszínt, vagy könnyen elérhetők egy nem elokvens sebészi folyosón keresztül^{27, 45}. Mivel ilyen esetek ritkák, a legtöbb idegsebészeti centrumban évtizedek alatt legfeljebb néhány tucat esetre korlátozódik a sebészi tapasztalat, száz feletti esetszámról csak néhány nagy centrumból számolnak be, az eredmények azonban nagy sebészi tapasztalat esetén is alulmúlják a felszínes hemisphaerialis cavernomák sebészeti (2. táblázat)^{27, 39, 46–48}. Az agytörzsi cavernomák sebészi morbiditása 14%, mortali-



3. ábra. A Magyarországon jelenleg elérhető gammasugárzás-alapú sugársebészeti készülék, a debreceni GammaART-6000TM (A), melynek 30 beépített Co-60 sugárforrása a kezelés alatt az izocentrum körül forog (B), valamint az 1. ábrán látható cavernoma kezelési terve (C)⁶⁸

tása pedig 1,5% tapasztalt sebészek kezében is⁴⁹, bazális ganglionok, illetve thalamus esetén a morbiditás 10%, a mortalitás 1,9%²⁷. A nagyobb sebészi kockázat főleg minimális preoperatív neurológiai károsodás esetén nyilvánvaló, melynek oka az anatómiai struktúrák magas funkcionális denzitása miatt korlátozott számú biztonságos sebészi folyosó, főleg haematoma hiánya esetén. A műtét kockázata mellett az is kiemелendő, hogy teljes eltávolítás csak mintegy 90%-ban elérhető, és a részlegesen eltávolított laesiók 62%-a újravérzik, 6%-os mortalitással^{27, 49}. Összességében reziduum vagy recidíva miatt a műtéten átesett teljes betegcsoportban 0,5–2%/év a műtét utáni újravérzés kockázata (gyermekeknél még nagyobb⁵⁰). Mindezek alapján mély elokvens cavernomák esetén, klinikai progresszivitás híján, valamint ha a betegnek nincs vagy csak minimális neurológiai károsodása van, még a legtapasztaltabb idegsebészek is óvatosak a műtéti indikációt illetően, preventív kezelésként jelenleg csak kevesen javasolják a sebészi eltávolítást⁵¹.

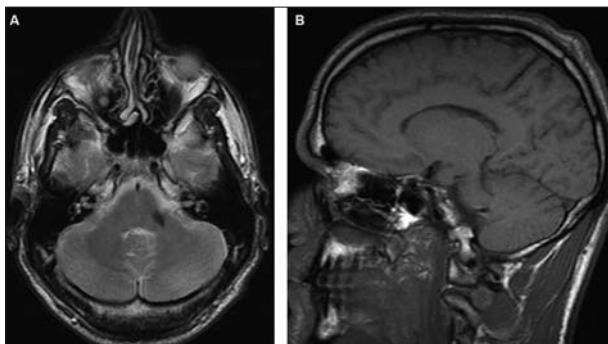
Az intracerebrális cavernomák sugársebészete

Sugársebészet (vagy sztereotaxiás sugársebészet) esetén egyszeri, nagy dóziszú, és nagy pontosságú

besugárzást alkalmazunk a kezelni kívánt laesióra. A sugársebészet elve nagymértékben különbözik a hagyományos sugárterápiától: a hatás nem a patológiás struktúra és a normális agy sugárérzékenysége közötti különbségből adódik (a gyorsabban osztódó sejtek sugárérzékenyebbek, ezért az alkalmazott sugárdózis „különbséget tesz” a mitotikusan aktívabb patológiás és normális sejtek között), hanem a meredek dózisesés a céltartományon kívül megkíméli a környező ép szöveteket a nagy dóziszú sugárzás direkt toxikus hatásaitól. Ebből adódóan a sugársebészet gyakorlata is más: míg a hagyományos sugárterápiánál tipikusan több frakcióban, kevésbé pontosan körülhatárolt területet sugárzunk be, sugársebészet esetén egyszeri kezelés során, szubmilliméteres pontossággal alkalmazzuk a besugárzást (3. ábra)⁵². E módon sugársebészettel olyan patológiás elváltozásokat is hatásosan kezelhetünk (például benignus tumorok vagy vascularis malformációk), melyek sugárrezisztenciájuk miatt a hagyományos sugárterápiára kevésbé reagálnak.

Hisztopatológiaiailag jól dokumentált, hogy a sugársebészet a patológiás erek falának megvastagodását és hialinizációt, majd mintegy két év alatt progresszív thromboobliterációt indukál arteriovenosus malformációkban^{53, 54}. Angiográfiásan okkult vascularis malformációk esetén az a kezdeti megfontolás vezette a sugársebészet alkalmazóit, hogy a laesiók zöme tulajdonképpen részlegesen trombotizált arteriovenosus malformatio, ezért ezek hasonlóan reagálnak a sugársebészeti kezelésre, mint a „valódi” arteriovenosus malformációk⁵⁵. Bár később kiderült, hogy a leggyakoribb, angiográfiásan okkult vascularis malformációk a cavernomák¹⁰, a kezdeti tapasztalatok alapján a cavernomák az arteriovenosus malformációkhoz hasonlóan reagálnak a sugársebészeti kezelésre³, ezért ez a kezelési mód egyre szélesebb körben terjedt el az elmúlt két évtizedben. Az irodalomban közel tucatnyi besugárzott, később sebészileg eltávolított cavernoma hisztopatológiai vizsgálatát írták le, és hasonló ultrastrukturális elváltozásokat találtak, mint az arteriovenosus malformációkban: a besugárzott malformációkra jellemző fibrinoid necrosis és hialinizáció mellett tipikusan kifejezett fibrosis és hegszövetképződés található a laesiókban^{56–58}. Bár teljes obliterációt nem találtak egyik vizsgált cavernomában sem, ez magyarázhatja az elváltozások újravérzését (értelemszerűen egy inaktív vá váló laesiót nem távolítottunk el), azonban az sem kizárható, hogy egy alapvetően alacsony nyomású vascularis malformációnál az esetek nagy többségében a patológiás erek falának hegesedése teljes obliteráció híján is elegendő a vérzési kockázat csökkenéséhez.

A cavernoma-sugársebészet Achilles-sarka je-



4. ábra. Nem ábrázolódott lényeges változás az 1. ábrán látható cavernoma kontroll T2-súlyozott axialis (A), és T1-súlyozott sagittalis (B) MR-felvételein egy évvel a sugársebészeti kezelést követően

lenleg az, hogy – ellentétben az arteriovenosus malformatiókkal – nincs egyértelmű radiológiai jele a „gyógyulásnak”, azaz ami alapján kimondhatnánk, hogy a beteg védett az újrávéréstől (**4. ábra**). Mivel az elváltozások angiográfiailag okkultak, az angográfiás vizsgálat értelemszerűen obliterációt sem mutathat. Követéses MR-vizsgálatok alapján a besugárzott cavernomák mintegy fele zsugorodott, másik fele változatlan méretű maradt^{59, 60}, elszórtan azonban növekedést is tapasztaltak^{59, 61, 62}. Bár a növekvő laesiók aránya nem besugárzott populációban nagyobb^{11, 22}, a besugárzott laesiók MR-megjelenése a kezeletlenekhez hasonlóan heterogén. Kijelenthető, hogy jelenleg nem ismert olyan radiológiai vizsgálat, amivel egy adott besugárzott cavernománál megállapítható lenne, hogy megszűnt az újrávérés kockázata.

A sugársebészet hatása a vérzési kockázatra

Bár a gyógyulás radiológiai bizonyosságának hiánya sokakat elbizonytalanít a sugársebészet hatásosságát illetően, a modern cavernoma-sugársebészet közel két évtizedes tapasztalata statisztikailag az újrávérési kockázat jelentős csökkenését mutatja körülbelül kétéves latenciát követően (kiemelkedő, hogy ez az időintervallum hasonló a besugárzott arteriovenosus malformatiók obliterációs és következményes vérzési kockázata csökkenésének latenciájához). Az első jelentősebb, metodikailag modern klinikai tanulmányt *Kondziolka* és munkatársai közzölték 1995-ben³. Negyvenhét beteg vizsgálata átlagosan 3,6 év követési idővel azt mutatta, hogy a kezelést megelőző 32%-os újrávérési ráta 8,8%-ra esett a kezelést követő első két évben, majd

ezt követően tovább csökkent 1,1%-ra. A munkacsoport közelmúltban közzölt frissített adatainak elemzése 103 beteg 2-től 20 évig terjedő követésével a kezdeti tapasztalatoknak megfelelő eredményt adott⁶⁰, hasonlóan más nagy sugársebészeti centrumok eredményeihez (**2. táblázat**)^{28, 59, 63}. Fontos megemlíteni, hogy mivel – hasonlóan más kórképek kezeléséhez – a cavernomák sugársebészete kezdetben experimentális volt, az elmúlt évtizedekben jelentős metodikai evolúción ment keresztül (kollektív „learning curve”), mind a betegek kiválasztása, mind a kezelési mód, mind az eredmények értékelése finomodott. Az említett 1995-ös közlemény egyértelműen a modern cavernoma-sugársebészet úttörőjének tekinthető, mivel kijelölte a kezelési és statisztikai standardokat. A szofisztikáltabb kezelés mellett a betegpopuláció (indikáció), a kezelés időzítése, valamint a természetes körleolyás pontosabb megismerése révén a statisztikai analízis is fejlődött.

A sugársebészet morbiditása

Kezeletlen eseteknél a morbiditás és annak súlyossága leginkább az ismétlődő vérzések következménye. Mivel a sugársebészet teljes protektív hatása két évvel a kezelést követően jelentkezik, és akkor sem esik nullára, a kezelést követő vérzések okozta morbiditást is tekinthetjük a „kezelés morbiditásának”. A legtöbb sugársebészeti közleményben külön nem térnek ki erre, azonban a sebészeti beteganyag feldolgozása során sem számolják általában a kezelést követő újrávézések hatását a „kezelés morbiditásához” (**2. táblázat**). A sheffieldi anyag feldolgozása során azt találtuk, hogy a sugársebészeti kezelést követően a betegek 7,3%-a szenvedett tartós, jellemzően enyhe neurológiai károsodást vérzés következtében, hasonló eredményt találtak más, a kezelést követő vérzés morbiditását is figyelembe vevő munkacsoportok⁶⁴. Vérzés esetén tartós neurológiai károsodás valószínűsége mind a kezelés előtt, mind utána hasonló (a vizsgált betegpopulációban megközelítően 40%), azaz a sugársebészet önmagában a vérzés súlyosságát nem, hanem a vérzés valószínűségét csökkenti²⁸.

Korai közleményekben kifejezetten nagy volt a sugárzás mellékhatása következtében kialakult tartós neurológiai károsodás aránya⁶⁵. Ezek a közlemények még manapság is munícióul szolgálnak a sugársebészet ellenzőinek – a kezdeti kudarcok azonban sok sugársebészt is elbizonytalanítottak, Sheffielddben hét kezelés után 1990-ben le is álltunk a cavernomák kezelésével⁶⁶. A pittsburghi munkacsoport említett 1995-ös közleménye egybeesett az

új, biztonságos és hatékony kezelési technika elterjedésével³: MR-alapú, nagy precizitású (konformalitású) dózistervezés, gammasugárzás-alapú eszközzel (a legnagyobb precizitása miatt), és az átlagos széli dózis, melyet az esetleg jelen levő vénás angiomát elkerülve szigorúan a hemoszideringyűrűn belül alkalmazunk, 12–15 Gy (20 Gy-t azonban nem haladja meg) – míg korábban a konformalitást kevésbé figyelembe véve, sokszor CT alapján, akár 25 Gy-t is elérő magasabb széli dózissal kezeltek⁵. A tervezési elvek megfogalmazását az a megfigyelés tette szükségessé, hogy az arteriovenosus malformációknál alkalmazott 20–25 Gy effektív és biztonságos széli dózis a cavernomáknál túl magasnak bizonyult, aránytalanul növelve a sugárzás okozta mellékhatások számát. Feltételezések szerint ez a cavernomák körül megfigyelhető hemoszideringyűrű sugárszenzitizáló hatásának tudható be⁶⁷. Sheffieldben ezeket a kezelési elveket figyelembe véve 1995-ben kezdtük újra a cavernomák sugársebészeti kezelését²⁸, és hasonlóan más modern kezelési elveket alkalmazó centrumokhoz, alacsony morbiditási arányt (1–7,3%) találtunk, tipikusan enyhe tünetekkel, és elhanyagolható mortalitással (mely minden esetben újravérzés következménye volt) (2. táblázat). A Magyarországon egyetlen gammasugárzás-alapú debreceni készülékkel ezek az alacsony morbiditási eredmények reprodukálhatók⁶⁸.

Epilepsziát okozó cavernomák sugársebészete

Epilepsziát tipikusan hemisphaerialis cavernomák okoznak, terápiarezisztens epilepszia esetén ezért a sebészi eltávolítás az első választandó kezelési mód, mely bizonyítottan hatásos és biztonságos⁴³. A sugársebészet hatékony alternatíva lehet azonban olyan esetekben, amikor a sebészi eltávolítás morbiditása jelentősen emelkedett – például elokvens lokalizáció, a beteg társult betegségei –, valamint a beteg maga is ódzkodhat a műtétől. Az első, retrospektív multicentrikus közleményben 49, évek óta terápiarezisztens epilepsziától szenvedő beteg sugársebészeti kezelésének eredményeit dolgozták fel. A betegek 53%-ában négy hónappal a kezelést követően rohammentességet (Engel IA és B) találtak, további 20% mutatott szignifikáns javulást (Engel II), míg a betegek 26%-a nem vagy alig reagált a kezelésre (Engel III és IV)⁶⁹. Azok a betegek, akiknek a cavernomája a mesialis temporalis lebenyben helyezkedett el, rosszabbul reagáltak a sugárkezelésre. Újabb közleményekben hasonló arányban írtak le rohammentességet (Engel I,

39–54%) és szignifikáns javulást (Engel II, 14–20,5%)^{70, 71}. Azok esetén, akik három év vagy annál rövidebb ideje szenvedtek epilepsziától, a javulás 90%-os volt, míg három évnél hosszabb ideje fennálló epilepszia esetén már csak a betegek 38,5%-a javult a sugársebészeti kezelést követően⁷¹. Epilepsziával kezelt betegek esetén tartós mellékhatás nem ismert. *Hsu* és munkatársai összehasonlították a sugársebészeti (64,3% Engel I és 28,6% Engel II) és mikrosebészeti (86,7% Engel I, és 13,3% Engel II) kezelés eredményeit. A két kezelési mód hatékonysága között a különbség nem szignifikáns, bár az eredmények szerint összességében a mikrosebészet hatásosabb lehet⁷². Mindezek alapján adott esetben a sugársebészet epilepsziában a mikrosebészet alternatívája lehet.

Kritikus vélemények a cavernomák sugársebészetről

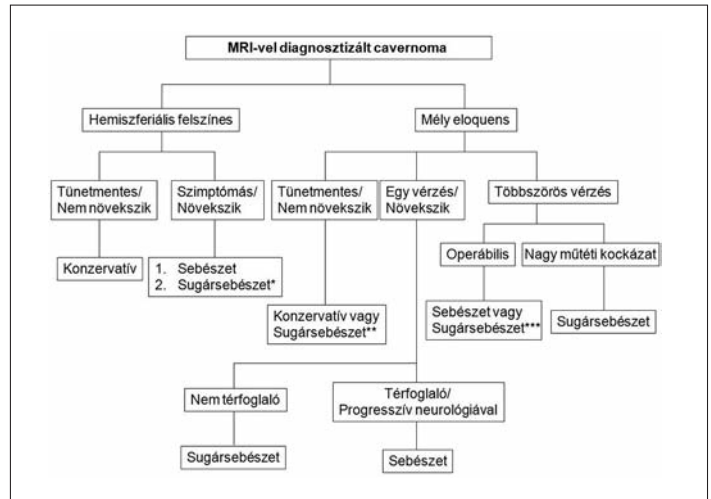
A cavernomák sugársebészeti kezelésének hatásosságát jelző egyértelmű radiológiai változás hiánya kétségkívül tápot ad szkeptikus kritikák számára^{7, 8}. A vitát véletlen besorolásos, kontrollcsoportos, prospektív, multicentrikus vizsgálat dönthetné el egyértelműen, melynek megszervezése azonban a betegség ritkasága, heterogenitása, valamint mind a kezelőorvosok, mind a betegek vonakodása miatt eddig nem járt sikerrel⁵. Jelenleg olyan retrospektív vizsgálatok sem állnak rendelkezésre, melyekbe elegendő számú kontrollt is bevonnának¹. A cavernoma-sugársebészeti irodalmat áttekintve elmondható, hogy a közlemények mind a kezelést, mind a statisztikai analízist tekintve heterogének – kedvünk szerint szemezgethetünk, véleményünk igazolásához könnyedén találunk muníciót^{5, 73}. A kritika két oldalról jön, egyrészt a kezelés hatásossága, másrészt annak biztonsága vitatott az egymásnak sokszor ellentmondó adatok alapján.

Az irodalmat áttekintve akár a vérzési kockázat átmeneti minimális emelkedését^{28, 64, 74}, vagy csak több éves latenciával megjelenő esését⁵⁷ is találjuk, ebből akár arra a téves következtetésre is juthatunk, hogy a sugársebészet fokozza a vérzés kockázatát⁷⁵. A cavernomák természetes kórlefolyásának jelenlegi ismerete alapján azonban könnyű belátni, hogy a közleményekben bemutatott adatok nem a vérzési kockázat sugársebészet okozta emelkedését jelentik. A megértés kulcsa az a két fontos megfigyelés, hogy a felszínes laesiók vérzési és újravérzési kockázata is alacsony, míg egyes mély elokvens cavernomák éves újravérzési kockázata akár a 20–60%-ot is elérheti^{5, 73}. Amennyiben kizárólag^{28, 63, 76} vagy döntően⁶⁰ legalább kétszer vértzett mély elokvens

cavernomák sugársebészeti eredményeit elemezzük, a kezelést követően a vérzési kockázat konzekvensen meredek csökkenését látjuk az első két évben, majd a vérzési kockázat minimálisra csökken. Ha azonban kizárólag egynél többször nem vérzett cavernomákat vizsgálunk²⁸, az első két évben megfigyelhető a vérzési kockázat átmeneti növekedése, majd ez minimálisra csökken. Ez a kockázatonövekedés relatív: kétségtávol magasabb, mint az első vérzés kockázata, azonban lényegesen alacsonyabb az újvérzés kockázatánál – márpedig itt már az újvérzési kockázathoz kell viszonyítani. Ha a lokalizációt, valamint az első vérzés és újvérzés kockázatát nem vesszük figyelembe az adatok elemzésénél egy olyan betegpopulációban, amiben a hemisphaerialis és csak egyszer vérzett cavernomák felülreprezentáltak, és nem különítjük el az újvérzéseket, akár még átmeneti kockázatonövekedést is kaphatunk⁶⁴. Az adatok elemzésének paradoxonát figyelembe véve jelenleg a sugársebészet neves kritikusai azzal már nem érvelnek, hogy a sugársebészet növelné a vérzés kockázatát, közöttük is általánosan elfogadott, hogy a kezelést követően az újvérzés kockázata két év alatt minimálisra csökken. A vita jelenleg arról szól, hogy ez a vérzéscsökkenés valóban a sugársebészet protektív hatásának tudható-e be? Egyes kutatók szerint néhány év alatt az újvérzés kockázata kezeletlen cavernomák esetén is csökken („temporal clustering”)^{7, 37}. Más megfigyelések viszont azt mutatják, hogy kezeletlen cavernomák esetén hosszabb időn keresztül is fokozott az újvérzés kockázata^{28, 40}. A sugárkezelés protektív hatása mellett szól az is, hogy a besugárzás okozta hisztopatológiai elváltozások párhuzamosak a vérzési kockázat kezelését követő csökkenésével.

Sebészek gyakori érve, hogy a mikrosebészeti eltávolítás egyszeri és végleges megoldást kínál, ellentétben a sugársebészettel, melyet követően a kétéves latenciaperiódus után sem csökken nullára a vérzés kockázata. Azonban, mint említettük, nagy tapasztalattal rendelkező centrumokban is csak közel 90%-ban képesek a mély elokvens cavernomák teljes eltávolítására, a műtét utáni újvérzés kockázata pedig 0,5–2%/év (nem számítva a közvetlen posztoperatív utóvérzést), azaz – a közhiedelemmel ellentétben – a mikrosebészet sem ígérhet biztos gyógyulást (2. táblázat)^{68, 77}.

A sugársebészet mellékhatását tekintve („adverse radiation effect”) nem lehet megkerülni egy adott közlemény értékelésénél a kezelési tervet és annak paramétereit. A sugársebészet kritikusai előszeretettel hivatkoznak a korai próbálkozások kiábrándító mellékhatásrájárára (22–44% tartós sugárzás okozta morbiditás)^{6, 7}. A három legnagyobb hatású



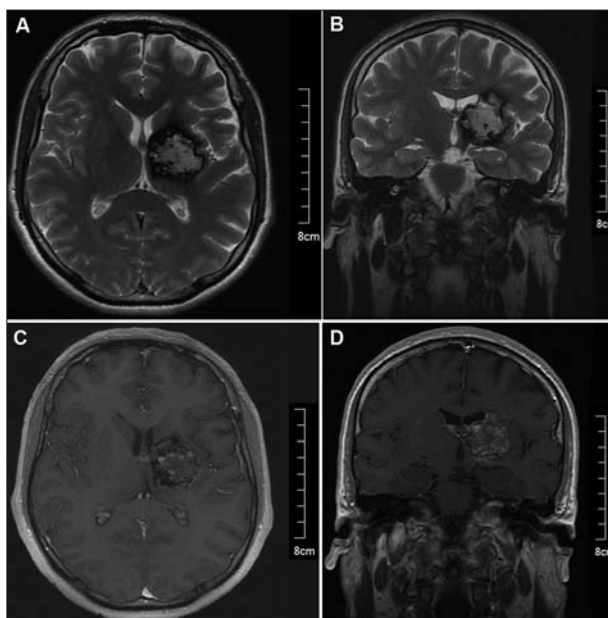
5. ábra. Rövid kezelési algoritmus javaslat az intracerebralis cavernomák kezelésére (a részleteket illetően lásd a szöveget)⁵.

*Első választandó a sebészi eltávolítás, bizonyos esetekben azonban a sugársebészet jó alternatíva. **Nincs evidencia arról, hogy melyik modalitásnak lenne prioritása. ***Térfoglaló vérzés, illetve progresszív neurológiai deficit esetén sebészet az első választandó, egyéb operábilis esetekben a két kezelés hatékonysága közötti különbség jelenleg evidencia híján nem dönthető el

ilyen vizsgálatból azonban az egyikben protonszugár-terápiát alkalmaztak a 70-es évektől a kora 90-es éveikig, kezdetlegesebb képalkotó technikával és kevésbé akkurátus besugárzással⁷⁴, míg a másik két tanulmány a gammakéssel szerzett korai tapasztalatokat mutatja be, ezekben nem egyértelmű a laesio meghatározása, és a kezelési terv nincs részletezve^{57, 78}. A korábban részletezett kezelési elvek alapján, MR-alapú konformális tervvel, modern gammasugárzás-alapú készülékkel történt kezelés esetén mély elokvens cavernomák esetén a tartós sugárzás okozta mellékhatás ritka, 1–7% közé tehető, és tipikusan enyhe neurológiai károsodásnak felel meg (1, ritkán 2 pontesés a módosított Rankin-skálán⁷⁹)⁵, míg epilepszia miatt kezelt hemisphaerialis laesiók esetén perifokális oedema okozta 4,5–8%-os átmeneti rohamfrekvencia-növekedésen kívül tartós károsodást még nem regisztráltak^{62, 68}.

Megbeszélés

Az intracerebralis cavernomák sokarcúak, kezeljük három módja (obszerváció, sebészi eltávolítás, sugársebészet) nem egymással vetélkedő, sokkal inkább – bár átfedő indikációval – egymást kiegészítő. Nyitottnak kell lennünk az adott laesióra és betegre egyénileg optimalizált kezelés megtalálásában a rendelkezésre álló mindhárom módszerre. A



6. ábra. Többször vérzett, a mérete miatt sugársebészeti kezelésre alkalmatlan bal thalamicus cavernoma (II. típus) T2-súlyozott axialis (A), T2-súlyozott coronalis (B), T1-súlyozott axialis (C), valamint T1-súlyozott coronalis (D) felvételei

közeljövőben kevés az esély megbízható, a betegség heterogenitását is figyelembe vevő, véletlen besorolásos, kontrollcsoportos prospektív vizsgálatokra, jelenleg azonban kontrollcsoportos megfigyeléses vizsgálatok sem állnak rendelkezésre. Egy adott laesio kórlefolyása megjósolhatatlan, elokvens cavernomák esetén a nyílt műtét kockázata sokszor meghaladja a várható hasznot, míg a sugársebészet körül – az utóbbi időben gyorsan növekvő pozitív tapasztalat ellenére – még manapság is heves viták folynak.

Az ellentmondásos eredmények miatt egészen a közelmúltig a sugársebészet óvatosabb indikációja terjedt el, azt sebészileg nagy kockázatú, nem térszűkítő, többször vérzett laesiók esetén javasolták^{4, 80}, jelenleg azonban nagy sugársebészeti centrumok, tapasztalatuk alapján, proaktívabb, preventív megközelítést javasolnak^{28, 81}, melyet a hazai gyakorlatban is próbálunk követni⁶⁸. A rendelkezésre álló adatok alapján a közelmúltban az **5. ábrán** látható kezelési algoritmust javasoltuk⁵. Míg incidentális felszínes hemisphaerialis cavernomák esetén – mivel annak esélye, hogy a későbbiekben tünetet okozzon, kicsi – obszerváció javasolt (**2A. ábra**, *-gal jelölt bal cerebellaris nem vérzett cavernoma), tüneteket okozó hemisphaerialis laesiók esetén sebészi eltávolítás elsőnek választandó. A sugársebészet alternatívaként itt azonban szóba jön, főleg elokvens területen, a műtéti kockázatot jelen-

tősen növelő komorbiditás esetén, valamint ha a beteg ezt részesíti előnyben. A mély elokvens cavernomák kétségkívül nagyobb kihívást jelentenek a kezelési modalitástól függetlenül nagyobb morbiditásuk miatt. Incidentális laesióknál mind az obszerváció, mind a sugársebészet (alacsony morbiditása miatt) szóba jön – jelenleg nem áll rendelkezésre olyan adat, mely alapján el lehetne dönteni, melyik megközelítés a helyesebb. Egyszer vérzett mély elokvens cavernomáknál, melyek nem térszűkítőek és nem okoznak progresszív neurológiai károsodást, a sugársebészetet javasoljuk első körben (**1. ábra**), lehetőleg korán, a haematoma felszívódását és a klinikai felépülést követően (3–6 hónappal a vérzés után), mivel az esetleges újvérzés morbiditása magasabb a sugársebészeti kezelés kockázatánál. Többször vérzett laesiók esetén a kezelést elsősorban a sebészi eltávolítás kockázata határozza meg, hiszen ezek a laesiók bizonyítottan agresszívebben viselkednek, így nagyobb kockázatot is vállalhatunk a teljes eltávolítás reményében, azonban a sebészileg még így is túl kockázatos laesióknál sugársebészet javasolt. Nagyméretű elváltozások (**6. ábra**), valamint térszűkítő vérzés esetén a sebészetnek jelenleg nincs alternatívája. Hangsúlyozni kell azonban, hogy sok esetben több kezelési mód is szóba jön. Nehéz lenne például egyértelműen meghatározni az optimális kezelést a **2A. ábrán** ** -gal jelölt egyszer vérzett cerebellaris cavernománál, sokan a sebészi eltávolítást választanák, azonban az elváltozás sugársebészeti kezelésre is alkalmas. Továbbá az is kiemелendő, hogy egy adott terápiás modalitás melletti elköteleződés nem jelenti az azok közötti átjárhatatlanságot: sugársebészetet követően többször vérző vagy növekvő és ezáltal progresszív neurológiai károsodás veszélyét hordozó laesio esetén a sebészi eltávolítás szóba jön, illetve részleges sebészi eltávolítást követően a reziduális/recidív cavernoma céltáblája lehet a sugársebészetnek. A terápiás döntés meghozatalakor mindenképpen javasolt kikérni nagy idegsebészeti centrum tapasztalt idegsebészének a véleményét, aki szükség esetén a döntéshozásba sugársebészt (Magyarországon szintén idegsebész) is bevon. Ez alapján a beteg széles körű tájékoztatása az egyes módszerek előnyeiről-hátrányairól, valamint az első körben javasolt gyógymódról és annak alternatíváiról a kezelőorvos felelőssége, a végső döntés azonban a betegé.

Az ajánlás természetesen elsősorban a szerzők preferenciáját tükrözi, reményeink szerint azonban meggyőzően jelöltük ki a sugársebészet helyét a cavernomák kezelésében. Tekintettel a rendelkező adatok heterogenitására, a közeljövőben kevés remény van konszenzusra, jelenleg gyakorlatilag

3. táblázat. Javasolt paraméterek nemzeti cavernoma-adatbázis adatgyűjtéséhez^{5, 13}

Standardizált paraméter	Megjegyzés
Beteg és laesio alapadatai születési idő nem a diagnózis dátuma prezentáció módja	incidentális, vérzett ¹³ , epilepszia, fokális neurológiai tünet, fejfájás
diagnosztika MR-karakterisztika első tünetek dátuma első tünetek módja neurológiai deficit (30 nap, egy év) mortalitás multiplicitás familiaritás genetikai vizsgálat vérzés első és újravérzési ráta vérzéssel nem járó klinikai események lokalizáció oldal méret társult vénás angioma	MR, CT, liquor, patológia lásd 1. táblázat, ha korábbi a diagnózis dátumánál
Kezelési módok 1. Obszerváció vérzés/újravérzés vérzés nélküli új tünet morbidity (30 nap, egy év) mortalitás aktív kezelésre váltás módja és dátuma	módosított Rankin-skála ⁷⁹
2. Sebészi eltávolítás dátuma morbidity (30 nap, egy év) mortalitás radikalitás vérzés posztoperatív sugársebészet dátuma	≥1 hozzátartozó, szimptomás vagy aszimptomatikus, ha rendelkezésre áll 0, 1 vagy ≥2 laesio/év epilepsziás rohamon kívül felszínes/hemisphaerialis, mély elokvens
3. Sugársebészet vérzés két éven belül vérzés két év után vérzés nélküli klinikai esemény vérzés morbiditása (30 nap, egy év) sugármellékhatás (30 nap, egy év) radiológiai követés	epilepszia, fokális neurológiai deficit, fejfájás csökkenés a módosított Rankin-skálán
	csökkenés a módosított Rankin-skálán
	posztoperatív MR ≥3 hó laesio/év
	laesio/év laesio/év
	csökkenés a módosított Rankin-skálán csökkenés a módosított Rankin-skálán

mindenki a saját szája íze szerint javasolja a betegnek az általa preferált kezelési módot. Egy adott cavernoma optimális kezelésének meghatározásában a jövőben talán a leghasznosabb a standardizált prospektív adatgyűjtés alapján szerzett információk elemzése lenne. A sugársebészeti irodalom minőségi heterogenitása miatt ennek részeként a közelmúltban javaslatot tettünk egy nemzetközi, multicentrikus standard kezelési és adatgyűjtési kritériumok alapján létrejövő cavernoma-sugársebészeti adatbázis létrehozására⁵. A különböző kezelési modalitá-

sok és a természetes kórlefolyás pontosabb összehasonlítására ritka és heterogén betegségnél populációalapú adatbázisok létrehozása segíthetne. Ilyen, populációalapú obszervációs adatbázist a közel ötmillió Skóciában hoztak létre, ahol 1999 és 2010 között két négyéves periódus alatt standardizált kritériumok szerint gyűjtötték és elemezték a Skóciában újonnan diagnosztizált intracranialis vascularis malformációkat, a cavernomákat is beleértve (Scottish Audit for Intracranial Vascular Malformations, SAIVMs)²³. Tekintettel arra, hogy Magyar-

országon cavernomás betegeket a kevés idegsebészeti centrum egyikébe utalják az azt diagnosztizáló neurológusok, véleményünk szerint hasonló kritériumok alapján a magyar adatbázis létrehozása kivitelezhető (**3. táblázat**)^{5, 13}. A viszonylag ritka vascularis malformatiók, mint a cavernoma vagy az arteriovenosus malformatio, magyarországi epidemiológiájának megismerése és a kezelés hatékonyságának javítása céljából javasoljuk a magyar vascularis malformatio adatbázis létrehozását, mely elsősorban prospektív adatgyűjtésre támaszkodhat, azonban az információcsatornák kiépülésével retrospektív multicentrikus adatgyűjtés is végezhető. Ez nem csak a magyarországi kezelés minőségkontrollja céljából fontos, hanem alapul szolgálhat nemzetközi adatbázisokhoz való csatlakozáshoz is.

IRODALOM

1. Samarasekera N, Poorthuis M, Kontoh K, Stuart I, Respingier C, Berg J, et al. Guidelines for the management of cerebral cavernous malformations in adults. 2012. Available at: http://www.cavernoma.org.uk/opus473/final_CCM_guidelines_2.pdf
2. Al-Shahi Salman R, Chilton L, Mendelow AD, Kitchen ND. Current treatment practice for cavernous malformations: international survey [abstract T5-05]. In: Proceedings of the 154th Meeting of the Society of British Neurological Surgeons: Dublin, Ireland, October 2009. Br J Neurosurg 2009;23:468-90. <http://dx.doi.org/10.1080/02688690903279282>.
3. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 1995;83:825-31. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1995.83.5.0825>.
4. Brown RD, Jr., Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. Mayo Clin Proc 2005;80:269-81. <http://dx.doi.org/10.4065/80.2.269>.
5. Nagy G, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery of intracranial cavernous malformations. Neurosurg Clin N Am 2013;24:575-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2013.05.004>.
6. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. Neurosurg Rev 2002;25:1-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s101430100179>.
7. Steiner L, Karlsson B, Yen CP, Torner JC, Lindquist C, Schlesinger D. Radiosurgery in cavernous malformations: anatomy of a controversy. J Neurosurg 2010;113:16-21. <http://dx.doi.org/10.3171/2009.11.JNS091733>.
8. Bertalanffy H, Gerganov VM. Microsurgical or radiosurgical management of intracranial cavernomas. Acta Neurochir Suppl 2013;116:103-6. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-1376-9_16.
9. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, Rigamonti D. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:188-92. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.2.188>.
10. Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, Sundt TM, Jr., Okazaki H, Parisi JE. Angiographically occult vascular malformations: a correlative study of features on magnetic resonance imaging and histological examination. Neurosurgery 1994;34:792-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199405000-00002>.
11. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. J Neurosurg 1994;80:422-32. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0422>.
12. Maraire JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. Neurosurgery 1995;37:591-605. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199510000-00001>.
13. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. Angioma Alliance Scientific Advisory Board. Stroke 2008;39:3222-30. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.515544>.
14. Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol 2009;5:659-70. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.177>.
15. Kuncz A, Vörös E, Bodosi M. Co-occurrence of cavernous angioma and developmental venous anomaly. Ideggyogy Sz 1996;49:109-13 [Hungarian].
16. Kovacs T, Pajor P, Bodrogi L, Farsang M, Juhasz C, Szirmai I. Cerebellar venous anomalies with symptomatic vascular malformations. Ideggyogy Sz 2002;55:235-43 [Hungarian].
17. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. Neurosurgery 1999;44:41-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199901000-00020>.
18. Del Curling O, Jr., Kelly DL, Jr., Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. J Neurosurg 1991;75:702-8. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1991.75.5.0702>.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Dr. Nagy Gábor 2008 és 2009 között a sheffieldi National Centre for Stereotactic Radiosurgery tudományos segédmunkatársa („Clinical Research Fellow”) volt. Ezúton szeretne köszönetet mondani a sheffieldi gammakéscentrum minden munkatársának, akiktől a sugársebészetet tanulta. Külön köszönet illeti Mr. Jeremy G. Rowe és Mr. Matthias W. Radatz idegsebészeket, a sheffieldi gammakéscentrum sugársebészeit, valamint Mr. Umang J. Patel idegsebészt, a sheffieldi vascularis idegsebészeti csoport vezetőjét, akik közreműködése és inspiráló gondolatai nagyban hozzájárultak a jelenlegi cavernoma-sugársebészeti irányelvek kidolgozásához.

19. *Robinson JR, Awad IA, Little JR.* Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991;75:709-14. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1991.75.5.0709>.
20. *Al-Shahi Salman R, Whiteley WN, Warlow C.* Screening using whole-body magnetic resonance imaging scanning: who wants an incidentaloma? *J Med Screen* 2007;14:2-4. <http://dx.doi.org/10.1258/096914107780154530>.
21. *Gross BA, Lin N, Du R, Day AL.* The natural history of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 2011;30:E24. <http://dx.doi.org/10.3171/2011.3.FOCUS1165>.
22. *Pozzati E, Acciarri N, Tognetti F, Marliani F, Giangaspero F.* Growth, subsequent bleeding, and de novo appearance of cerebral cavernous angiomas. *Neurosurgery* 1996;38:662-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199604000-00006>.
23. *Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al.* Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003;34:1163-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000069018.90456.C9>.
24. *Al-Shahi Salman R, Hall JM, Horne MA, Moultrie F, Josephson CB, Bhattacharya JJ, et al.* Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:217-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70004-2).
25. *Mathiesen T, Edner G, Kihlstrom L.* Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. *J Neurosurg* 2003;99:31-7. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2003.99.1.0031>
26. *Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR.* Brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2009;64:E805-18. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000343668.44288.18>.
27. *Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR.* Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery* 2009;65:7-18. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000347009.32480.D8>.
28. *Nagy G, Razak A, Rowe JG, Hodgson TJ, Coley SC, Radatz MW, et al.* Stereotactic radiosurgery for deep-seated cavernous malformations: a move toward more active, early intervention. *J Neurosurg* 2010;113:691-9. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.3.JNS091156>.
29. *Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC.* Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997;87:190-7. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1997.87.2.0190>.
30. *Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF, Zabramski JM.* Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;130:35-46. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01405501>.
31. *Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR.* The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:820-4. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1995.83.5.0820>.
32. *Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC.* An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol* 1997;48:9-17. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(96\)00425-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(96)00425-9).
33. *Moriarty JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, Javedan S, Sheppard JM, Hoenig-Rigamonti K, et al.* The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery* 1999;44:1166-71. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199906000-00004>.
34. *Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, Brown RD, Jr.* Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology* 2012;78:632-6. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248de9b>.
35. *Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, Yu G, Berenstein A, Woo H, et al.* Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2001;48:47-53. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200110000-00052>.
36. *Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T.* Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:56-9. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1995.83.1.0056>.
37. *Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ojemann RG, Chapman PH, et al.* Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery* 2001;49:15-24. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200107000-00002>.
38. *Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, et al.* Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg* 1999;90:50-8. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1999.90.1.0050>.
39. *Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL.* Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol* 2003;59:444-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(03\)00187-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(03)00187-3).
40. *Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD.* Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002;50:1190-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200206000-00003>.
41. *Tung H, Giannotta SL, Chandrasoma PT, Zee CS.* Recurrent intraparenchymal hemorrhages from angiographically occult vascular malformations. *J Neurosurg* 1990;73:174-80. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1990.73.2.0174>.
42. *Robinson JR, Jr., Awad IA, Magdinec M, Paranandi L.* Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery* 1993;32:730-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199305000-00005>.
43. *Vives KP, Gunel M, Awad IA.* Surgical management of supratentorial cavernous malformations. In: *Winn HR* (ed.): *Youmans Neurological Surgery*. Ed 5th. Philadelphia: WB Saunders; 2003. Vol 2. p. 2305-20.
44. *Eröss L, Fekete G, Entz L, Fabó D, Borbély C, Kozák LR, et al.* Role of the intraoperative electrical brain stimulation in conserving the speech and language function in neurosurgical operations of awake patients. *Ideggyogy Sz* 2012;65:333-41 [Hungarian].
45. *Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RE.* Surgical technique for resection of cavernous malformations of the brain stem. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2000;3:124-30. <http://dx.doi.org/10.1053/oy.2000.6574>.
46. *Abla AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF.* Advances in the treatment and outcome of brainstem cavernous malformation surgery: a single-center case series of 300 surgically treated patients. *Neurosurgery* 2011;68:403-14. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181ff9cde>.
47. *Dukatz T, Sarnthein J, Sitter H, Bozinov O, Benes L, Sure U, et al.* Quality of life after brainstem cavernoma surgery in 71 patients. *Neurosurgery* 2011;69:689-95. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31821d31b7>.
48. *Pandey P, Westbroek EM, Gooderham PA, Steinberg GK.* Cavernous malformation of brainstem, thalamus, and Basal Ganglia: a series of 176 patients. *Neurosurgery* 2013;72:573-89. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318283c9c2>.
49. *Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R.* Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature. *World Neurosurg* 2013;80:89-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2012.04.002>.

50. *Abla AA, Lekovic GP, Garrett M, Wilson DA, Nakaji P, Bristol R, et al.* Cavernous malformations of the brainstem presenting in childhood: surgical experience in 40 patients. *Neurosurgery* 2010;67:1589-98. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181f8d1b2>.
51. *Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, Matthies C.* Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg* 2001;95:825-32. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2001.95.5.0825>.
52. *Pollock BE, Brown PD.* Stereotactic radiosurgery. In: *Rengachary SS, Ellenbogen RG* (eds.). *Principles of Neurosurgery*. Ed 2nd. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 729-40.
53. *Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE.* Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 1997;87:352-7. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1997.87.3.0352>.
54. *Szeifert GT, Timperley WR, Forster DM, Kemeny AA.* Histopathological changes in cerebral arteriovenous malformations following Gamma Knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2007;20:212-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000100119>
55. *Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flickinger JC.* Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indications and preliminary experience. *Neurosurgery* 1990;27:892-900. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199012000-00006>.
56. *Gewirtz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP.* Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation. *Neurosurgery* 1998;42:738-42. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199804000-00031>.
57. *Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L.* Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1998;88:293-7. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1998.88.2.0293>.
58. *Nyary I, Major O, Hanzely Z, Szeifert GT.* Histopathological findings in a surgically resected thalamic cavernous hemangioma 1 year after 40-Gy irradiation. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):56-8. http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0056.
59. *Kida Y.* Radiosurgery for cavernous malformations in basal ganglia, thalamus and brainstem. *Prog Neurol Surg* 2009;22:31-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000163380>.
60. *Lunsford LD, Khan AA, Niranjan A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D.* Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J Neurosurg* 2010;113:23-9. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.1.JNS081626>.
61. *Kim MS, Pyo SY, Jeong YG, Lee SI, Jung YT, Sim JH.* Gamma knife surgery for intracranial cavernous hemangioma. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):102-6. http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0102.
62. *Liscak R, Vladyka V, Simonova G, Vymazal J, Novotny J, Jr.* Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):207-13. http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0207.
63. *Lee CC, Pan DH, Chung WY, Liu KD, Yang HC, Wu HM, et al.* Brainstem cavernous malformations: the role of Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 2012;117(Suppl):164-9. <http://dx.doi.org/10.3171/2012.8.GKS121066>.
64. *Liscak R, Urgosik D, Simonova G, Vymazal J, Semnicka J.* Gamma knife radiosurgery of brain cavernomas. *Acta Neurochir Suppl* 2013;116:107-11. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-1376-9_17.
65. *Pham M, Gross BA, Bendok BR, Awad IA, Batjer HH.* Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg Focus* 2009;26:E16. <http://dx.doi.org/10.3171/2009.2.FOCUS0923>.
66. *Mitchell P, Hodgson TJ, Seaman S, Kemeny AA, Forster DM.* Stereotactic radiosurgery and the risk of haemorrhage from cavernous malformations. *Br J Neurosurg* 2000;14:96-100. <http://dx.doi.org/10.1080/02688690050004499>.
67. *St George EJ, Perks J, Plowman PN.* Stereotactic radiosurgery XIV: The role of the haemosiderin 'ring' in the development of adverse reactions following radiosurgery for intracranial cavernous malformations: a sustainable hypothesis. *Br J Neurosurg* 2002;16:385-91. <http://dx.doi.org/10.1080/026886902100007632>.
68. *Fedorcsák I, Nagy G, Dobai JG, Mezey G, Bognár L.* Radiosurgery of intracerebral cavernomas – current Hungarian practice. *Ideggyogy Sz* 2015;68(7–8):243–251. <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0243>
69. *Regis J, Bartolomei F, Kida Y, Kobayashi T, Vladyka V, Liscak R, et al.* Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients. *Neurosurgery* 2000;47:1091-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200011000-00013>.
70. *Liu KD, Chung WY, Wu HM, Shiau CY, Wang LW, Guo WY, et al.* Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):81-6. http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0081.
71. *Wang P, Zhang F, Zhang H, Zhao H.* Gamma knife radiosurgery for intracranial cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:474-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.03.012>.
72. *Hsu PW, Chang CN, Tseng CK, Wei KC, Wang CC, Chuang CC, et al.* Treatment of epileptogenic cavernomas: surgery versus radiosurgery. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:116-20. <http://dx.doi.org/10.1159/000103126>.
73. *Lippitz B.* Treatment of cavernoma: an evidence-based dilemma? *Acta Neurochir Suppl* 2013;116:99-101. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-1376-9_15.
74. *Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH.* Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery* 1998;42:1229-36. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199806000-00013>.
75. *Büki A, Barzó P.* A központi idegrendszer sebészete. In: *Gaál C* (ed.): *Sebészet*. Ed 7th. Budapest: Medicina; 2010. p. 465-508.
76. *Monaco EA, Khan AA, Niranjan A, Kano H, Grandhi R, Kondziolka D, et al.* Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 2010;29:E11. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.7.FOCUS10151>.
77. *Zsoldos T, Molnár A, Jánosy A, Kuncz A, Nagy E, Deák G, et al.* Successful surgical removal of a mesencephalic cavernous angioma, which was responsible for progressive neurological deficits. *Ideggyogy Sz* 2008;61:244-9 [Hungarian].
78. *Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ.* Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 2000;93:987-91. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2000.93.6.0987>.
79. *van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J.* Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.19.5.604>.
80. *Gross BA, Du R.* Diagnosis and treatment of vascular malformations of the brain. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:279. <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-013-0279-9>.
81. *Niranjan A, Lunsford LD.* Stereotactic radiosurgery guidelines for the management of patients with intracranial cavernous malformations. *Prog Neurol Surg* 2013;27:166-75. <http://dx.doi.org/10.1159/000341792>.

AZ INTRACEREBRALIS CAVERNOMÁK SUGÁRSEBÉSZETE – HOL TART MAGYARORSZÁG?

FEDORCSÁK Imre^{1, 2}, NAGY Gábor¹, DOBAI József Gábor^{2, 3}, MEZEY Géza^{2, 3}, BOGNÁR László^{1, 2, 3}

¹Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

²Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, GAMMA Sugársebészeti Központ, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Idegsebészeti Klinika, Debrecen



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0243>

www.elitmed.hu

RADIOSURGERY OF INTRACEREBRAL CAVERNOMAS – CURRENT HUNGARIAN PRACTICE

Fedorcsák I, MD, PhD; Nagy G, MD, PhD; Dobai J, MD;
Mezey G, MD; Bognár L, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2015;68(7–8):243–251.

Kapcsolódó



click online

Célkitűzés – A sugársebészet egyre népszerűbb kezelési alternatíva főleg mély elokvens intracerebralis cavernomáknál, melyek sebészi eltávolítása sokszor kockázatos, az újravérzés azonban tartós neurológiai károsodás szignifikáns kockázatát hordja. 2007 óta Magyarországon is elérhető a gammasugárzás alapú sugársebészet Debrecenben, célunk az első öt évben szerzett tapasztalataink összefoglalása és összevetése a nemzetközi tapasztalattal.

Betegek és módszerek – Retrospektív vizsgálatunkban a 2008 és 2012 között kezelt 45 beteg 51 cavernomáját elemeztük lokalizáció, természetes kórlefolysis, valamint a sugársebészet vérzési kockázatra, epilepsziára gyakorolt hatása, és mellékhatásai szerint.

Eredmények – Az esetek 26,5%-ában mély elokvens (agytörzs, thalamus/bazális ganglionok), 72,5%-ában felszínes hemisphaerialis cavernomát kezeltünk. Mély cavernomák esetén a medián prezentációs kor 25 év (13–60), felszínes cavernomák esetén 45 év (6–67). A kezelés átlag egy évvel a prezentációt követően történt. A mély cavernomák 64,5%-a vérzett a kezelés előtt, az első vérzés kockázata 2%/laesio/év, az újravérzése 21,7%, tartós morbiditás 44%. A felszínes cavernomák 13,5%-a vérzett a kezelés előtt, az első vérzés kockázata 0,3%, újravérzés nem volt, epilepszia 35%-ban fordult elő. A kezelés GammaART-6000TM forgó rendszerű gamma-sugársebészeti eszközzel történt, 14 Gy (10–16) széli dózissal, a kezelési térfogat 1,38–1,53 cm³. A kezelést követő vérzési kockázat a mély laesióknál az első két évben 4%, majd 0%. A felszínes laesiók a kezelést követően nem véreztek. Mély cavernomáknál 7%-ban jelentkező sugármellékhatás, 7%-ban vérzés okozta tartós morbiditás, a felszínes cavernomáknál tartós mellékhatás nem volt. Terápiarezisztens epilepszia esetén 87,5%-ban értek el szignifikáns javulást. A kezelt laesiók 37,5%-a radiológiailag regrediólt, 2% növekedett.

Background and purpose – Radiosurgery is an increasingly popular treatment option especially for deep eloquent intracerebral cavernomas that are often too risky for surgical removal, but their re-bleed carries significant risk for persisting neurological deficit. Gamma-radiation based radiosurgery has been being available since 2007 in Hungary in Debrecen. Our aim is to summarize our experience accumulated during the first five years of treatment and to compare it to the international experience.

Patient selection and methods – We retrospectively analyzed 51 cavernomas in 45 patients treated between 2008 and 2012 in terms of localization, natural history, and the effect of radiosurgery on re-bleed risk and epilepsy, and its side effects.

Results – We treated 26.5% deep eloquent (brainstem, thalamic/basal ganglia) and 72.5% superficial hemispheric cavernomas. The median presentation age was 25 years (13–60) for deep, and 45 years (6–67) for superficial cavernomas. They were treated median of 1 year after presentation. 64.5% of deep cavernomas bled before treatment, the annual risk of first hemorrhage was 2%/lesion, re-bleed risk 21.7%, with 44% persisting morbidity. 13.5% of superficial cavernomas bled prior to treatment, the risk of first bleed was 0.3%, there was no re-bleed, and 35% caused epilepsy. We used GammaART-6000TM rotating gamma system for treatment, marginal dose was 14 Gy (10–16), and treatment volume 1.38–1.53 cm³. Re-bleed risk of deep eloquent lesions fell to 4% during the first two years after treatment and to 0% thereafter, and no hemorrhage occurred from superficial lesions after treatment. Persisting morbidity in deep lesions came from adverse radiation effect in 7% and from re-bleed in 7%, and there was no persisting side effect in superficial cavernomas. 87.5% of cases of epilepsy resistant to medical therapy improved. Radiological regression was found in 37.5% and progression in 2% after treatment.

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. BOGNÁR László, Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségügyi Centrum, GAMMA Sugársebészeti Központ;

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (06-30) 962-9502, fax: (06-52) 500-159. E-mail: bognarl@dote.hu

Érkezett: 2014. február 16. Elfogadva: 2014. március 7.

Következtetések – A cavernomák sugársebészete hatásos és biztonságos. Sebészileg nagy kockázatú, mély cavernomák esetén a korai preventív kezelésnek létjogosultsága van. A sebészileg biztonságosan eltávolítható felszínes laesiók esetén is vonzó alternatíva a sugársebészet.

Kulcsszavak: cavernoma, sugársebészet, agyőrzs, thalamus, bazális ganglion, epilepszia, agyvérzés

Az intracerebralis cavernomák sugársebészetét úttörő próbálkozások után – a 90-es években kezdték el széles körben alkalmazni azon megfontolás alapján, hogy a cavernomák kóros érstruktúrája hasonlóan progresszív tromboobliterációval reagál nagy dózisu besugárzásra, mint az arteriovenosus malformatiók. Bár a cavernomák angiográfiásan okkultak, ezért a tromboobliteráció (azaz a gyógyulás) sem mutatható ki angiográfiás vizsgálattal – ellentétben az arteriovenosus malformatiókkal –, hisztopatológiai és klinikai adatok alátámasztják azt a kezdeti hipotézist, hogy hasonlóan reagálnak ezek a vascularis malformatiók is a sugársebészeti kezelésre, mint az arteriovenosus malformatiók: a vérzési kockázat két év alatt minimálisra csökken¹. Az elmúlt bő évtizedben, a sugársebészeti technika fejlődésével és a modern cavernoma-sugársebészeti elvek elterjedésével² a kezdetben domináló szkeptikus hangok³ halkultak, és bár a sugársebészet hatáosságáról folyó vita korántsem lezár^{4,5}, egyre szélesebb körben tartják a sebészi eltávolításra túl kockázatos cavernomák elfogadott kezelési alternatívájának a sugársebészetet⁶. Minimális morbiditása miatt, a növekvő pozitív tapasztalat az utóbbi években egyre többeket bátorít a korai, preventív sugársebészeti kezelésre, főleg mély elokvens cavernomáknál, melyek vérzése komoly morbiditási kockázattal jár, ezért obszervációjuk semmiképpen sem kockázatmentes^{7,8}.

Tanulmányunkban a debreceni GAMMA Sugársebészeti Központ cavernoma-sugársebészetben szerzett ötéves tapasztalatát mutatjuk be. Célunk annak vizsgálata, hogy gyakorlatunk mennyiben mérhető a kurrens nemzetközi trendhez mind az indikációt, mind az eredményeket (biztonság és hatékonyság) tekintve. Korai tapasztalatunk alapján elmondható, hogy a debreceni GAMMA Sugársebészeti Központban adottak a modern cavernoma-sugársebészet feltételei, eredményeink összevethetőek a nagy nemzetközi centrumok eredményeivel. A sugársebészet így Magyarországon is hozzáférhető – reményeink szerint növekvő népszerűségű – alternatívája a cavernomák kezelésének.

Conclusions – Radiosurgery of cavernomas is safe and effective. Early preventive treatment for deep cavernomas carrying high surgical risk is justified. Moreover, for superficial lesions that are surgically easily accessible radiosurgery also appears to be an attractive alternative.

Keywords: cavernous, malformation, radiosurgery, brainstem, thalamus, basal ganglia, epilepsy, hemorrhage

Módszerek

ANALÍZIS

Vérzésnek olyan akut vagy szubakut klinikai eseményt definiáltunk, melyet egyidejű radiológiai igazolt intra- vagy perilaesionalis vérzés kísér⁹. A tartós neurológiai károsodást a módosított Rankin-skálán (mRS) mértük¹⁰. Mind a vérzést, mind a tartós neurológiai károsodást a kezelt cavernomákra és nem a betegekre számítottuk. A vérzés kockázatát (laesio/év) a detektált klinikai vérzések száma osztva az obszervációs évvel képlet alapján számoltuk. Epilepszia esetén a javulás mértékét az Engel szerinti klasszifikáció szerint állapítottuk meg¹¹. Az adatokat a mediánnal és a szóródás terjedelmével (legkisebb-legnagyobb érték), kivételes esetben az átlag±átlag szórása (SEM), adtuk meg. Amennyiben szükséges, jeleztük a 95%-os megbízhatósági tartományt (confidence interval, CI).

BETEGEK

A debreceni GAMMA Sugársebészeti Központ 2007-es megnyitása óta 94 cavernomát kezeltünk, az elsőt 2008-ban. Tanulmányban a 2008 és 2012 közötti első ötéves periódusban kezelt 45 beteg 51 cavernomáját elemezzük. Összesen 13 betegnek (29%) igazolódott multiplex cavernomája, melyek közül nem az összes laesiót kezeltük. Familiáris cavernomatosis egy család három tagjánál ismert (7%): apa, lánya, férfi unoka, míg a negyedik családtag, a lányunoka cavernomáit obszerváljuk. A nő-férfi arány 62:38. A kezelt cavernomák 26,5%-a (14) mély elokvens (**1.A ábra**) (agyőrzs, thalamus/bazális ganglionok), 72,5%-a (37, ebből 14 bal és 23 jobb oldali) felszínes hemisphaerialis (**1.B ábra**) elhelyezkedésű (**1. táblázat**). Mély elokvens cavernomák esetén a medián prezentációs kor 25 év volt (13–60 év), a kezelési kor 32 év (14–61), míg felszínes hemisphaerialis cavernomák prezentációs kora 45 év (6–67), a kezelési kor 47 év (11–67). A diagnózis és kezelés között eltelt medián idő azon-

1. táblázat. A 2008 és 2012 között Debrecenben sugársebészettel kezelt cavernomák lokalizációja és prezentációja (%)

	Mély elokvens: 14 (27,5%)	Felszínes hemisphaerialis: 37 (72,5%)
Lokalizáció	thalamus/bazális ganglionok: 5 (36) mesencephalon: 2 (14) pontomesencephalon: 2 (14) pons: 4 (29) medulla oblongata: 1 (7)	frontalis: 13 (35) parietalis: 6 (16) temporalis: 8 (22) occipitalis: 5 (13,5) cerebellaris: 3 (8) egyéb: 2 (5,5) (cingulum, centrum semiovale)
Prezentáció	vérzés: 9 (64,5) epilepszia*: 1 (7) incidentális: 3 (21,5) növekedés: 1 (7)	vérzés: 5 (13,5) epilepszia: 10 (27) incidentális: 18 (48,5) növekedés: 2 (5) fejfájás: 2 (5)

*Nem vérzés következtében kialakult epilepszia.

ban mindkét csoportban csak egy év (három hó–15 év). A mély elokvens cavernomák 64,5%-a (14-ből kilenc), míg a felszínes hemisphaerialis cavernomáknak csak 13,5%-a (37-ből öt) vérzett a kezelés előtt (**1. táblázat**). Korábban két kezelt mély elokvens (**1.C ábra**) és egy kezelt felszínes hemisphaerialis cavernomát operáltak, a sugársebészet ezekben az esetekben recidíva, illetve residualis laesio miatt történt, és hat beteg (13%) esett át más lokalizációjú cavernoma műtétjén (az operált cavernomák mindegyike felszínes hemisphaerialis volt). Egy bal thalamusban elhelyezkedő cavernoma tübiopsziája történt a kezelés előtt (ez vérzéssel szövődött, a haematomát craniotomia során evakuálták, jobb oldali hemiparesis maradt vissza).

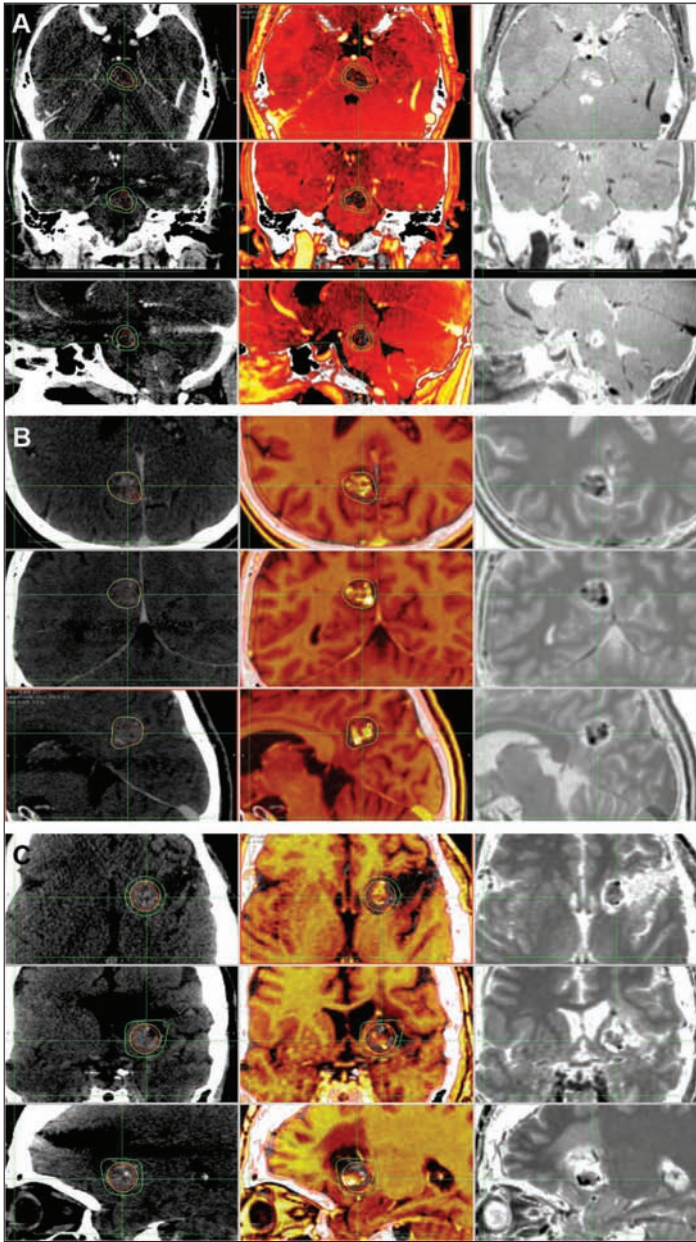
KEZELÉSI PARAMÉTEREK

Negyven beteg esetében egy, öt esetben két cavernomát kezeltünk egy sugársebészeti beavatkozás során. Az utóbbi, multiplex cavernomás betegek közül egy beteg harmadik cavernomáját öt évvel az első kezelést követően kezeltük radiológiai növekedés miatt. Vérzett cavernomákat a vérzés felszívódását követően, legkorábban három hónappal a vérzés után kezeltük (II. vagy III. típus¹²).

A kezelés előtti napon MR-vizsgálat készül. Cavernomák esetében kiemelt szekvenciák: T1- és T2-súlyozott, gradiens echo (GE), szuszceptibilitás súlyozott (SWI), valamint TOF (time-of-flight) felvételek a társuló vénás angioma (DVA) megítélésére¹. A kezelés napján reggel felhelyezzük a sztereotaxiás keretet (Leksell®: Elekta AB, Stockholm, Svédország) helyi érzéstelenítésben, majd lokalizációs kontrasztos CT-vizsgálat történik (0,625 mm-es axialis szeletvastagság). A kezelhető térfogaton belül bármely terület reprodukálhatóan megadható x, y, z

koordinátákkal, melyek a keretre applikálható fiducialisok segítségével határozhatóak meg a CT-felvételeken. A kezelési tervet az OsiriX szoftver speciális, részben a debreceni GAMMA Sugársebészeti Központban fejlesztett kiegészítésekkel bővített változatával készítjük el oly módon, hogy a torzításmentes CT-felvételeket regisztráljuk, a fiducialisok kijelölésével a koordinátarendszert meghatározzuk. A kezelhető térfogaton belül megadhatók az izocentrumok koordinátái, amelyek körül az izodózisgörbék gömbfelszín adnak. Kollimátorméretből 4, 8, 14, és 18 mm-es áll rendelkezésre. A kezelendő térfogat a felhasznált izocentrumok izodózisgörbéinek kumulációjával kialakult térfogattal fedhető le. A tervezéshez a CT-felvételekhez fuzionált MRI-szekvenciák alkotta képek is felhasználhatók, melyet saját fejlesztésű szoftverrel végzünk (**1. ábra**). Az elkészült grafikus terv leírható az izocentrumok koordinátaival, a rendelt dózis leadásához szükséges idővel. Ezek az adatok kerülnek a GammaART-6000™ (American Radiosurgery Incorporation, San Diego, CA, USA) forgó rendszerű gamma-sugársebészeti eszköz („Rotating Gamma System”, RGS) vezérlőegységéhez. A készülék paraméterei: 30 Co-60 gamma sugárforrás, mely koncentrikus körök mentén mozog 2–4 fordulat/perc forgási sebességgel, átlagos aktivitásnál 3 Gy/perc leadott dózis, 0,3 mm mechanikai és 0,5 mm teljes pontossággal¹. A kezelés befejeztével a keretet eltávolítjuk.

Cavernomák esetén a kezelési térfogatot lehetőség szerint a hemoszideringyűrűn belül¹, az 50%-os preszkripcióis izodózisnak megfelelően határoztuk meg (**1. ábra**). Átlag $2,3 \pm 0,3$ (1–10) izocentrumot használva 14 Gy (10–16) széli dózist (50% izodózis) alkalmaztunk, a kezelési térfogat mély elokvens cavernomáknál $1,38 \text{ cm}^3$ (0,36–5,32 cm^3), hemisphaerialis cavernomáknál $1,53$ (0,18–3,85) volt.



1. ábra. A debreceni GAMMA Sugársebészeti Központban használt GammaART-6000™ készülék kezelési tervei egy agytörzsi (A), egy hemisphaerialis (B), és egy bazális ganglionban elhelyezkedő, korábban operált residualis cavernománál (C). A kezelés napján a sztereotaxiás keret felhelyezését követően CT-felvétel készül (bal oldali oszlop), melyet a kezelést megelőző napon készült T2-súlyozott MR-felvétellel (jobb oldali oszlop) digitálisan fuzionálunk (középső oszlop). Sárga vonal: marginális dózis (50%-os preszkripciós izodózis). Piros körök: izocentrumok

KÖVETÉS

A kezelést követően panaszmentes esetben három hónap múlva klinikai kontrollvizsgálaton látjuk a beteget, melynek során a beteg beszámolhat állapotának változásáról. Hat hónap múlva MRI-kontroll, amelyet hathavonta ismétlünk a kezelést követő két

évben, majd évente. Ezenkívül panaszok, illetve tünetek esetén kontroll-CT- vagy -MR-vizsgálatot végünk soron kívül. A legutolsó klinikai adatot, amennyiben a rutin ambuláns vizsgálat korábban volt, 2013. második felében telefonon nyertük a betegektől. Ily módon mind a 45 kezelt betegről 34 (8–62) hónapos követési idővel áll rendelkezésre klinikai információ. A rendelkezésre álló radiológiai leletek alapján 48 laesionál (94%) tudtuk meghatározni a sugárkezelést követő radiológiai változást.

Eredmények

A VÉRZÉS KOCKÁZATA A SUGÁRSEBÉSZETI KEZELÉS ELŐTT

Tizennégy vérzés történt mély elokvens cavernomákból a kezelés előtt, ebből kilenc volt első vérzés 450 obszervációs év alatt és öt újrávérzés 23 év alatt. Feltételezve, hogy a cavernomák veleszületettek, az első vérzés éves kockázata 2% (CI: 0,7–3,3%), míg az újrávérzése 21,7% (CI: 3,5–40%). Felszínes hemisphaerialis cavernomáknál a kezelés előtt csak öt vérzés történt 1595 év alatt, újrávérzés nem történt a vérzett cavernomákban az első vérzés és a kezelés közötti 10 obszervációs év alatt. Az első vérzés éves kockázata ebben a csoportban 0,3% (CI: 0,04–0,6%).

VÉRZÉSI KOCKÁZAT A SUGÁRSEBÉSZETI KEZELÉST KÖVETŐEN

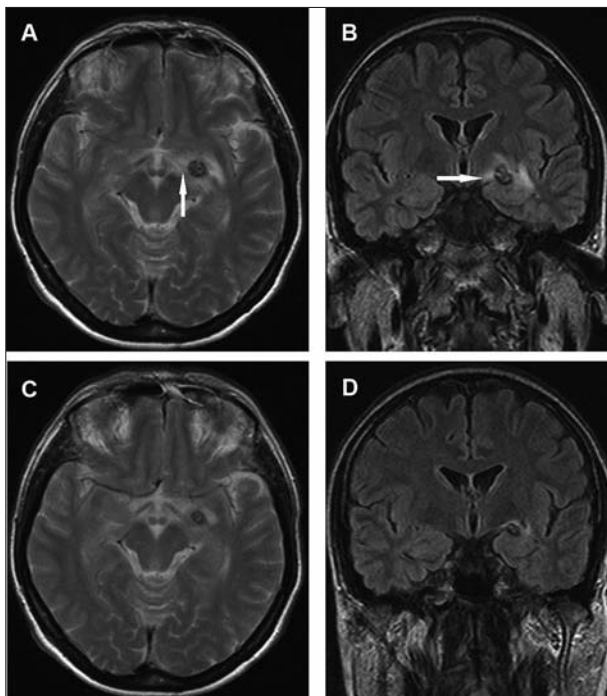
A kezelést követően a mély elokvens cavernomákból az első évben egy újrávérzés fordult elő, ami 7,1%-os kockázat (CI: 0–22,5%), ezt követően vérzést nem detektáltunk. A vérzési kockázat az első két évre számolva 4% (CI: 0–12%). Felszínes hemisphaerialis cavernomák a kezelést követően nem véreztek.

MORBIDITÁS KEZELÉS ELŐTT

Tartós neurológiai károsodás a mély elokvens cavernomáknál vérzéshez volt köthető. A kilenc, kezelés előtt vérzett cavernomából négy okozott maradandó deficitet (44%), három mRS1 és egy mRS2. Felszínes hemisphaerialis cavernomák vérzés esetén sem okoztak tartós neurológiai deficitet, ebben a csoportban a fő probléma az epilepszia volt. Vérzés esetén 60%-ban (ötből három), nem vérzett cavernomáknál 31%-ban (32-ből 10) gyógyszeres kezelésre szoruló epilepszia alakult ki.

A SUGÁRSEBÉSZET MORBIDITÁSA

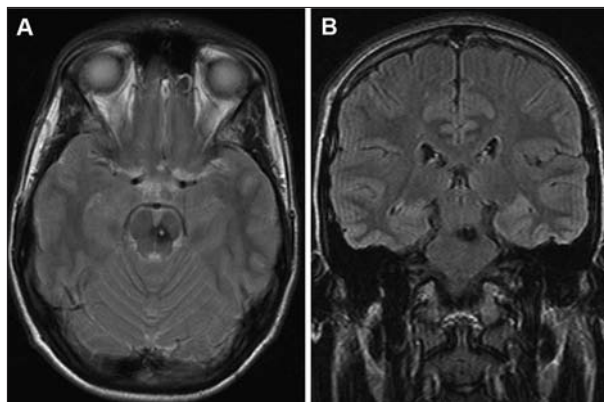
Perifokális oedemával járó átmeneti sugármellékhatás („adverse radiation effect”) tipikusan az első



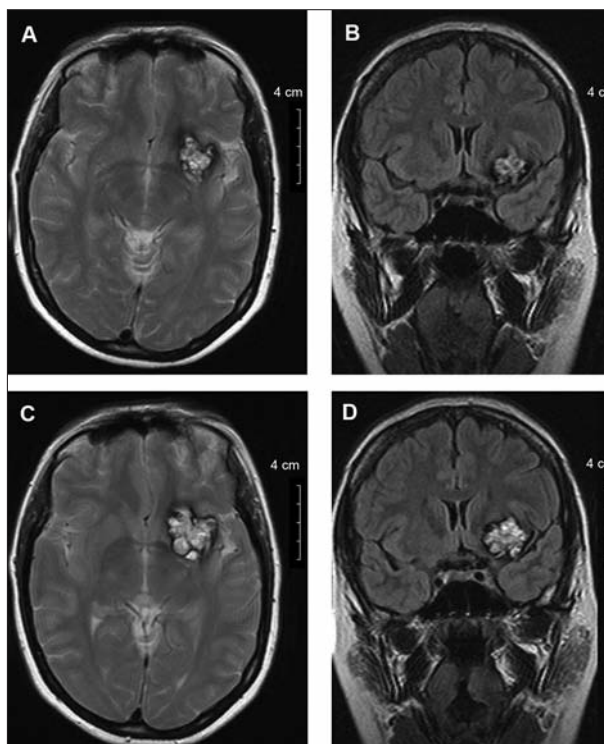
2. ábra. Átmeneti látászavart okozó tünetképző perifokális oedema T2-súlyozott axialis (A), és coronalis FLAIR (B) MR-felvétele egy évvel egy bal oldali temporomediális vérzett cavernoma sugársebészeti kezelését követően. A tünetek teljes regresszióját követően, két évvel a kezelés után készült T2-súlyozott axialis (C) és coronalis FLAIR (D) felvételeken a kezelt cavernoma körül residuális gliosis látható. Jól látható az átmeneti tünetekért felelős bal oldali tractus opticus oedemásodása a fenti felvételeken (fehér nyíl), valamint a tractus radiológiai képének normalizálódása a tünetmentesen készült alsó felvételeken

12 hónapban jelentkeznek, és sokszor tünetmentes. Tünetek esetén, amennyiben a tünetek kifejezettek vagy progrediálnak, általában per os szteroidkezelés elegendő, nem kielégítő hatékonyság esetén második körben ez parenteralisra váltható ozmoterápiával kiegészítve (2. ábra).

Mély elokvens cavernomák esetén 50%-ban tapasztalunk panaszokat vagy tüneteket okozó átmeneti sugármellékhatást. Ez a kezelést nem igénylő enyhe fejfájástól vagy végtagszibbadástól a két esetben (14%) kórházi kezelést igénylő progresszív hemiparesisig vagy aluszékonyságig terjedt. Tartós sugármellékhatást két betegnél (14%) tapasztalunk, egy esetben a residuális facialis paresis fokozódását (mRS1), a másik esetben egy jobb oldali thalamomesencephalicus cavernoma kezelését fél évvel követően bal kéz tremor alakult ki. A tremor három évvel a sugársebészeti kezelést követően beültetett mély agyi stimulátor megszüntette. Felszínes hemisphaerialis cavernomák kezelését követően négy esetben (11%) láttunk átmeneti



3. ábra. Az 1.A ábrán látható pontin cavernoma zsugorodást mutat a sugársebészeti kezelés után két évvel készült kontroll T2-súlyozott axialis (A), és coronalis FLAIR (B) MR-felvételeken



4. ábra. Bal oldali subinsularis cavernoma, mérete szignifikánsan nem változott a sugársebészeti kezelést követően két évvel készült kontroll T2-súlyozott axialis (A) és coronalis FLAIR (B) MR-felvételeken. Négy évvel a kezelést követően azonban egyértelmű növekedés látható a T2-súlyozott axialis (C) és coronalis FLAIR (D) MR-felvételeken

sugármellékhatást (fejfájás, enyhe múltó göctünet, átmeneti rohamfrekvencia-növekedés), tartós morbiditása a kezelésnek nem volt.

A kezelést követő egyetlen újravérzés egy jobb oldali thalamomesencephalicus cavernomából

eredt, felső végtagi tremort okozva. A kezelt cavernomákhoz köthetően nem történt halálozás.

EGYÉB HATÁSOK: EPILEPSZIA ÉS RADIOLÓGIAI VÁLTOZÁS

A 13 kezelt epilepsziás betegből négy esetben az epilepszia gyógyszeresen kontrollált volt a kezelés előtt is, a gyógyszerrezisztens eseteknél hét esetben tapasztaltunk javulást (hat Engel I, egy Engel II), egy esetben pedig hatástalan volt a sugársebészeti kezelés (Engel IVB). Egy sugársebészetre nem reagáló esetben pedig a multiplex cavernománál nem volt egyértelmű a rohamok kiindulása. Az epilepszia miatt kezelt laesiók esetén egy esetben volt átmeneti rohamfrekvencia-növekedés (8%).

A rendelkezésre álló radiológiai leletek alapján a kezelt laesiók 37,5%-a radiológiailag regrediált (**3. ábra**), egy esetben (2%) növekedést tapasztaltunk (**4. ábra**), ezt a cavernomát később sebészileg el kellett távolítani (sugársebészetet követően a bemutatott anyagban ez volt az egyetlen sebészi eltávolítás).

Megbeszélés

CAVERNOMÁK VÉRZÉSI KOCKÁZATA

Retrospektív vizsgálatok az első vérzés kockázatát 0,1–2,7%/laesio/évre teszik, a cavernomát veleszületettnek feltételezve¹. Mély elokvens cavernomák első vérzésének kockázata azonban ennél nagyobb, 2,3–6,8%^{13, 14}. Vizsgálati anyagunkban hasonló vérzési kockázatokat találtunk, a felszínes hemisphaerialis cavernomák első vérzésének éves kockázata alacsony, 0,3%, míg a mély elokvens cavernomáké magasabb, 2%. A legtöbb obszervációs tanulmányban az újravérzés kockázatát magasabbnak találták az első vérzés éves kockázatánál, mély elokvens laesióknál ez akár a 21–60%-ot is elérheti¹. Anyagunkban az újravérzések éves kockázata 21,7% volt kezelés előtt mély elokvens cavernomáknál, az öt vértett felszínes cavernoma kezelés előtt nem vértett újra a relatíve rövid idő alatt (10 obszervációs év).

A vizsgált viszonylag kis beteganyag alapján elmondható, hogy az általunk kezelt cavernomák vérzési kockázata megfelel az irodalomban általánosan elfogadott kockázatnak. A felszínes hemisphaerialis cavernomák első vérzésének kockázata alacsony, az újravérzés kockázata a kezelésig eltelt rövid obszervációs idő alatt nem meghatározható, de semmi okunk azt feltételezni, hogy ne viselkednének hasonlóan, mint más populációkban leírt laesiók (azaz kissé emelkedett, néhány százalékos

újravérzési kockázat valószínűsíthető). A mély elokvens cavernomák beteganyagunkban is magasabb vérzési kockázatúak voltak, a tízszeres újravérzési kockázat pedig egyértelműen agresszív tulajdonságra utal. A 21,7% a közölt újravérzési kockázat alsó határánál található (megfelel a thalamus/bazális ganglionok prospektív újravérzési kockázatának¹⁵), azonban a betegszelekció jelentősége talán itt, a legnagyobb szórást mutató adatoknál a legfontosabb. Általános tapasztalat, hogy a cavernomák viselkedése heterogén, individuálisan találunk csak egyszer vagy sose vértető – relatíve benignus –, és az első vérzést követően halmozottan vértető, malignus laesiót is¹. Egy adott populáció statisztikáját az individuális cavernomák viselkedésének eredője adja: mivel intervenciót elokvens lokalizációban tipikusan agresszívebben viselkedő laesiók igényelnek, nem meglepő, hogy sebészi anyagban az újravérzés kockázata akár a 60%-ot is eléri¹⁶, de azokban a sugársebészeti anyagokban is 30–40%, ahol döntően vagy kizárólag többször vértető, mély elokvens cavernomákat kezelnek^{17, 18}. Ezekben az esetekben a cavernomák bizonyítottan agresszíven viselkedtek a kezelés előtt, amennyiben azonban a kezelés korán, az első vérzést követően történik, minden bizonnyal benignusabb laesiókat is kezelünk, ami az újravérzési kockázatot csökkenti a populációra vetítve, amint az a mi anyagunkban is látható. Tudtával a nagy individuális különbségeknek, elmondható, hogy a két vérzés közötti átlagos idő másfél év¹⁸, és az emelkedett vérzési kockázat agresszív cavernomákban legalább az első vérzést követő öt évig fennáll^{18, 19}.

Modern sugársebészeti közlemények alapján, szigorúan definiált vérzés és konzekvensen alkalmazott, a vérzés számát és lokalizációt is figyelembe vevő statisztika esetén egyöntetű tapasztalat, hogy az újravérzés éves kockázata a kezelést követő első két évben radikálisan csökken¹, melyet mély elokvens cavernomáknál mi is megfigyeltünk (21,7%-ról 4%-ra az első két évben, majd 0%). A sugársebészeti kritikussai fölvetik, hogy ez tulajdonképpen a természetes körlefoyas, és az újravérzés kockázata kezelés nélkül is lecsökkenne („clustering”)^{4, 20}, ennek ellentmond azonban az az említett megfigyelés, hogy ha csökken is idővel a vérzési kockázat, kezelés nélkül az első öt évben még emelkedett. Kiemelendő, hogy anyagunkban az első vérzést követően relatíve hamar, középtéren egy év múlva kezeltük a laesiókat, tehát a vérzési kockázat csökkenése nehezen magyarázható pusztán a természetes körlefoyasal, a rapid vérzési kockázat-csökkenés az aktuális irodalomnak megfelelően az általunk kezelt mély elokvens cavernomáknál is betudható a sugársebészeti protektív hatásának.

Vérzésmegelőzés mellett a cavernoma-sugársebészet másik széles körben elfogadott indikációja a gyógyszeresen nem kontrollált epilepsziát okozó cavernomák kezelése, amennyiben az első választandó mikrosebészeti eltávolítás nem jön szóba¹. Egy metaanalízis eredménye szerint az epilepsziát okozó cavernomával kezelt betegek 31%-a vált rohammentessé, és 35%-uk szignifikánsan javult sugársebészeti kezelést követően²¹, a kezelés hatékonysága azok esetében a legjobb, akik epilepsziája három évnél nem hosszabb ideje áll fenn²². Ha a kezelés egyértelműen a terápiarezisztens epilepsziát okozó cavernomát célozta, 87,5%-ban szignifikáns javulást (nyolcból hét esetben Engel I vagy II) találtunk, tehát megfelelően választott esetekben a sugársebészet valódi alternatívája a mikrosebészetnek epilepszia esetén.

MORBIDITÁS ÉS OKAI

Természetes kórlefolyás esetén a maradandó neurológiai károsodás legfőbb oka a vérzés. Mély elokvens cavernomáknál egy vérzés tartós morbiditása 40–60%, míg a mortalitás akár a 4,5–20%-ot is elérheti, míg ismételt vérzés a morbiditást kumulatív módon emeli¹. Sugársebészeti kezelést követően előforduló vérzések a kezelt populáció mintegy 7%-ában okoznak tartós neurológiai károsodást¹⁸, a vérzés okozta mortalitás pedig 0–2,4%¹. Az általunk mély elokvens cavernomával kezelt betegeknek, 44%-os kezelés előtti vérzés okozta tartós morbiditás mellett, a kezelést követően egy esetben (7%) alakult ki újrávérzés okozta tartós neurológiai károsodás, haláleset nem történt.

Modern sugársebészeti elvek – MRI-alapú, nagy precizitású dózistervezés, gammasugárzás alapú eszközzel (a legnagyobb precizitása miatt, melyet jól tükröz a magasabb izocentrumszám^{17, 18}), és az átlagos széli dózis, melyet az esetleg jelen levő vénás angiomát elkerülve szigorúan a hemoszideringyűrűn belül alkalmazunk – betartásával a mély elokvens cavernomák sugársebészeti kezelése okozta tartós sugármellékhatás előfordulása csekély, 1–7,3%, mértéke enyhe¹. Mély elokvens cavernomáknál két esetben (14%) alakult ki tartós sugármellékhatás, egy esetben ez mély agyi stimulatórral korrigálható volt, azaz a maradandó károsodás 7%. Elmondható tehát, hogy az intézetünkben alkalmazott GammaART-6000TM forgó rendszerű gamma-sugársebészeti eszköz eredményei összehasonlíthatók a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott Leksell Gammakés® eredményeivel.

Felszínes hemisphaerialis cavernomák esetén a

tartós morbiditást legfőképpen az epilepszia jelenti, ritkán alakul ki vérzés okozta tartós neurológiai deficit²³. Sugársebészeti kezelés okozta tartós morbiditásról nem számoltak be, mi sem tapasztaltunk ilyet, átmeneti tünetek is ritkák²⁴.

A CAVERNOMÁK SUGÁRSEBÉSZETÉNEK INDIKÁCIÓJA

A cavernomák sugársebészete vitatott, ezért ezt a kezelési módot sokan restriktív indikációs körben javasolják, csak többször vértett, sebészileg nagy kockázatú, tipikusan agytörzsi vagy thalamus/bazális ganglionokban előforduló laesióknál⁶, míg mások széles indikációs körrel alkalmazzák, hemisphaerialis, valamint incidentális laesiókat is kezelve²⁴. Az összegyűlt tapasztalatok alapján több nagy centrum munkacsoportja is próbálta a közelmúltban kiszélesíteni és standardizálni a kezelési indikációkat^{7, 8}, ez alapján paradigmaváltásnak lehetünk napjainkban tanúi. Egyrészt, a kezelés alacsony morbiditása az esetleges újrávérzés morbiditásához viszonyítva mély elokvens cavernomák esetén a korai, preventív kezelésre ösztönöz, másrészt a hemisphaerialis laesiók – amennyiben tüneteket okoznak – sok esetben könnyedén eltávolíthatók még kevésbé tapasztalt idegsebész által is, ezért a sugársebészet indikációja itt limitált azokra az esetekre, amikor a laesio elokvens lokalizációja vagy a beteg (medikális vagy pszichológiai) szempontjai alapján nyílt műtét nem jön szóba¹.

Gyakorlatunkban egyértelműen a sugársebészet indikációjának proaktívabb szemléletét követjük. Mély elokvens cavernomáknál, amennyiben vérzéssel jelentkeztek, lehetőleg az első vérzés után, a vérzés felszívódását követően (legkorábban három hónap), sugársebészeti kezelést javasolunk. Ennek oka a viszonylag magas újrávérzési kockázat (átlagosan másfél év a két vérzés közti idő) a vérzés okozta kumulatív morbiditással, melyhez képest a preventív sugársebészet tartós mellékhatása elhanyagolható. Mikrosebészet utáni recidív, illetve residualis cavernoma esetén is jó választásnak tűnik a sugársebészet (az átjárás kölcsönös, amennyiben a sugársebészet hatástalannak bizonyul, mint például a **4. ábrán** látható esetben, sebészi eltávolítás szóba jön). Gyakorlatunkban viszonylag sok felszínes hemisphaerialis cavernomát kezelünk, melynek oka e kezelési mód biztonságossága. A minimálisan invazívnek tekinthető sugársebészeti kezelés eddig nem tapasztalt tartós morbiditása ilyen esetekben kétségtelenül vonzó alternatívája az egyébként szintén biztonságos, koponyamegnyitással járó műtétnek.

Gyakorlatunkban a nemzetközi gyakorlathoz képest magas az incidentális cavernomák aránya

(21,5% mély elokvens, 48,5% felszínes hemisphaerialis). Incidentális cavernomák esetén a sugársebészet az obszervációval vetekszik, abban jelenleg nincs vita, hogy incidentális cavernomákat – kivételes esetektől eltekintve – nem operálunk. Mély elokvens cavernomák esetén véleményünk szerint az évi 2%-os 40–60%-os morbiditású vérzési kockázat főleg fiatal betegeknel szignifikáns kumulatív morbiditási kockázatot jelent, melyhez képest a 7%-os tartós, enyhe sugármellékhatás elfogadható kockázatnak tűnik, ezért ilyen esetekben javasolt fölajánlani a betegnek a sugársebészetet. A felszínes hemisphaerialis cavernomák természetes kórfolyása esetén az élethosszra vetítendő kumulatív morbiditás az előzőekhez képest elenyésző, talán az epilepszia (az emiatti tartós gyógyszerfogyasztás és a jogosítvány átmeneti vagy végleges elvesztése) a legkomolyabb következmény. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni, hogy eddig nem dokumentálták a sugársebészetnek ezekben az esetekben

tartós mellékhatását, ezért nyugodt lelkiismerettel ajánlható a sugársebészet azoknak, akiket nyomaszt egy potenciális „időzített bomba” a fejükben.

Összefoglalás

A modern sugársebészet a cavernomák kezelésének biztonságos és noninvazív módja. A Magyarországon jelenleg Debrecenben elérhető modern kezelési elvek alapján működő gammasugárzás alapú készülékkel a mély elokvens cavernomák újrávérzési kockázata két év alatt minimálisra csökkenthető, a tartós sugármellékhatás alacsony kockázata mellett. Terápiarezisztens epilepszia esetén az epilepszia szignifikáns javulásának esélye sugársebészetet követően magas, tartós morbiditást ez esetben még nem írtak le. Tekintettel a kezelés biztonságosságára, a kezelés alkalmazása incidentális esetekben is megfontolandó.

IRODALOM

1. Nagy G, Kemeny AA, Major O, Erőss L, Várady P, Mezey G, et al. Radiosurgery of intracerebral cavernomas – current international trends. *Ideggyogy Sz* 2015;68(7–8):229–242.
<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0229>
2. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:825–31.
<http://dx.doi.org/10.3171/jns.1995.83.5.0825>
3. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 2002;25:1–53.
<http://dx.doi.org/10.1007/s101430100179>
4. Steiner L, Karlsson B, Yen CP, Torner JC, Lindquist C, Schlesinger D. Radiosurgery in cavernous malformations: anatomy of a controversy. *J Neurosurg* 2010;113:16–21.
<http://dx.doi.org/10.3171/2009.11.JNS091733>
5. Kondziolka D, Lunsford LD. Discussion. Radiosurgery in cavernous malformations: anatomy of a controversy. *J Neurosurg* 2010;113:21–22.
<http://dx.doi.org/10.3171/2009.11.JNS091733>
6. Brown RD, Jr., Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. *Mayo Clin Proc* 2005;80:269–81.
<http://dx.doi.org/10.4065/80.2.269>
7. Niranjan A, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery guidelines for the management of patients with intracranial cavernous malformations. *Prog Neurol Surg* 2013;27:166–75.
<http://dx.doi.org/10.1159/000341792>
8. Nagy G, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 2013;24:575–89.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2013.05.004>
9. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. *Angioma Alliance Scientific Advisory Board. Stroke* 2008;39:3222–30.
<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.515544>
10. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–7.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.19.5.604>
11. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001;42:282–6.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x>
12. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994;80:422–32.
<http://dx.doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0422>
13. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. Brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2009;64:E805–18.
<http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000343668.44288.18>
14. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery* 2009;65:7–18.
<http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000347009.32480.D8>
15. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:56–9.
<http://dx.doi.org/10.3171/jns.1995.83.1.0056>
16. Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol* 2003;59:444–54.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(03\)00187-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(03)00187-3)
17. Lunsford LD, Khan AA, Niranjan A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for sympto-

- matic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J Neurosurg* 2010;113:23-9. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.1.JNS081626>
18. Nagy G, Razak A, Rowe JG, Hodgson TJ, Coley SC, Radatz MW, et al. Stereotactic radiosurgery for deep-seated cavernous malformations: a move toward more active, early intervention. *J Neurosurg* 2010;113:691-9. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.3.JNS091156>
 19. Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002;50:1190-7. <http://dx.doi.org/10.1097/0006123-200206000-00003>
 20. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ojemann RG, Chapman PH, et al. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery* 2001;49:15-24. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200107000-00002>
 21. Pham M, Gross BA, Bendok BR, Awad IA, Batjer HH. Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg Focus* 2009;26:E16. <http://dx.doi.org/10.3171/2009.2.FOCUS0923>
 22. Wang P, Zhang F, Zhang H, Zhao H. Gamma knife radiosurgery for intracranial cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:474-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.03.012>
 23. Maraire JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery* 1995;37:591-605. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199510000-00001>
 24. Liscak R, Urgosik D, Simonova G, Vymazal J, Semnicka J. Gamma knife radiosurgery of brain cavernomas. *Acta Neurochir Suppl* 2013;116:107-11. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-1376-9_17

AZ AKUT ISCHAEMIÁS STROKE NEUROINTERVENCIÓS KEZELÉSÉVEL SZERZETT KAPOSVÁRI TAPASZTALATAINK

RADNAI Péter¹, SZÓTS Mónika¹, RÁDAI Ferenc¹, HORVÁTH Gyula², VARGA Csaba³, FOGAS János⁴, SZÖRÉNYI Péter⁴, HORVÁTH Zoltán⁵, BAJZIK Gábor⁷, MOIZS Mariann⁶, REPA Imre^{6,7}, NAGY Ferenc¹, VAJDA Zsolt^{6,7}

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár

²Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Radiológiai Osztály, Kaposvár

³Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Sürgősségi Betegellátó Centrum, Kaposvár

⁴Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Intenzív Terápiás Osztály, Kaposvár

⁵Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Idegsebészeti Osztály, Kaposvár

⁶Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurovaszkuláris Intervenciós Egység, Kaposvár

⁷Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, Kaposvár



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0252> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



cikk online

NEUROINTERVENTIONAL TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE: THE KAPOSVÁR EXPERIENCE

Radnai P, MD; Szóts M, MD; Rádai F, MD; Horváth G, MD, PhD; Varga C, MD; Fogas J, MD; Szörényi P, MD; Horváth Z, MD, PhD; Bajzik G, MD PhD; Moizs M, MD; Repa I, MD, PhD; Nagy F, MD, PhD; Vajda Z, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(7-8):252-257.

Bevezetés – A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban 2013 júniusa óta áll rendelkezésre az akut ischaemiás stroke endovaszkuláris kezelésének lehetősége. Tanulmányunkban az első 50 beavatkozással szerzett tapasztalatainkról számolunk be.

Módszerek – Neurointervenciós beavatkozást az intravénás lysis sikertelensége, illetve kontraindikációja esetén végeztünk. Az intervenciós módszerek eredményességének összehasonlításához a 2013 júniusa előtti időszakból gyűjtöttünk retrospektív adatokat 16 olyan beteg lysiskezeléséről, akiknél jelenleg indokoltnak tartanánk neurointervenciós beavatkozást.

Eredmények és következtetés – Az intervenciós csoportban a rekanalizációs sikeresség 84%-os, a periprocedurális szövődményráta 2%-os volt. A neurointervenciós eljárásokkal a jó funkcionális eredmény esélye a lysisel összehasonlítva több mint 3-szorosára nőtt (mRS 0–2: 44% az intervenciós és 13% a lysisel kezelt csoportban, 11,5, illetve 39,7 hónapos átlagos követés után). Alcsoportelemzéssel a jó funkcionális eredményt leginkább a betegek életkora befolyásolta.

A közelmúltban publikált nemzetközi, véletlen besorolásos vizsgálatokkal megegyezően eredményeink alapján a súlyos tünetekkel járó akut ischaemiás stroke modern szemléletű intervenciós radiológiai kezelése a hagyományos kezelési módokkal összevetve jelentősen jobb hosszú távú funkcionális eredményeket ad.

Kulcsszavak: ischaemiás stroke, intervenciós neuroradiológia, intravénás lysis, stent-retriever thrombectomy

Aim of the study – In the present study, we report procedural and mid-term functional outcome data on the first 50 neurointerventional treatments of acute ischemic stroke in the Kaposi Mór County Hospital, Kaposvár, Hungary.

Materials and methods – Endovascular recanalization of occluded large cervical and intracranial arteries was performed following an unsuccessful intravenous lysis or when intravenous lysis was contraindicated. A control cohort was retrospectively formed by analyzing data of 16 patients who has been unsuccessfully treated with iv. lysis before neurointervention was available in our hospital.

Results and conclusion – Recanalization rate was 84% and major complication rate was 2% in the neurointerventional group. Mid-term good functional outcome, defined as mRS 0-2, was achieved in 44% in the neurointerventional and in 13% in the intravenous lysis group, after 11.5 and 39.7 months follow-up period, respectively. Subgroup analysis revealed patient age as the strongest predictive factor of good functional outcome.

Our data shows that neurointerventional treatment of acute ischemic stroke gives substantially improved functional outcome, in accordance with the results of the recently published international randomized trials.

Keywords: ischemic stroke, interventional neuroradiology, intravenous lysis, stent-retriever thrombectomy

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

Érkezett: 2015. április 24. Elfogadva: 2015. május 4.

S-tent-retriever alkalmazásával az első sikeres endovascularis rekanalizációt akut ischaemiás stroke-ban 2008-ban *Hans Henkes* végezte Stuttgartban¹. Az azóta eltelt időszakban az eljárás nagy nemzetközi figyelmet kapott, az elmúlt fél év során öt véletlen besorolásos vizsgálat eredménye igazolta összesen több mint 1200 betegen a módszer klinikai hatékonyságát (**1. táblázat**). A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Neurovaszkuláris Intervenciós Egységben 2013 júniusa óta van lehetőségünk az eljárás alkalmazására. A közleményben az első 50 beteg kezelésével szerzett tapasztalatainkat ismertetjük.

Módszerek

A tanulmányban a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban 2011. január és 2015. április közötti időszakban akután kialakuló, súlyos tünetekkel járó ischaemiás stroke miatt kezelt 66 beteg adatairól számolunk be. Kórházunkban az akut stroke ellátásában érintett társszakmák (neurológia, radiológia, sürgősségi ellátás, intenzív terápia, idegsebészet) részvételével, a kezelési és logisztikai protokollok részletes kidolgozását követően 2013 júniusában jött létre a Neurovascularis Intervenciós Egység, ettől az időponttól kezdődően van lehetőségünk ügyeleti rendszerben az akut stroke komplex kezelésére neurointervenciós eljárások alkalmazásával. Tanulmányunkban a modern neurointervenciós eljárásoknak a stroke kimenetelére gyakorolt hatását vizsgáltuk meg a csak lysis-sel kezelt betegek (kontrollcsoport) és a neurointervenciós kezelésen átesett betegek funkcionális státuszának összehasonlításával.

A csak lysis-sel kezelt kontrollcsoportba a neurointervenciós eljárások bevezetését megelőző időszakból azon betegeket válogattuk be, akik intravénás lysis-terápián estek át és retrospektíven megfeleltek a neurointervenciós indikációs kritériumainak. Összesen 16 ilyen beteg adatai kerültek be az elemzésbe.

A 2013 júniust követő időszakban változatlan beválogatási kritériumok mellett az érvényes szakmai irányelveknek megfelelően folytattuk továbbra is a lysiskezeléseket. A thrombectomiás vizsgálati csoportba azok az akut stroke-os betegek kerültek, akiknél a lysis követő első egy óra után nem volt klinikai javulás, a CT-angiográfiával továbbra is azonosítható volt nagyérelzáródás, de a koponya-CT nem mutatott kiterjedt korai infarktusjeleket. Az intervenciós csoportba beválogattuk azokat a betegeket is, akiknél a lysiskezelés kontraindikációja állt fenn, de a neurointervenciós indikációs kri-

1. táblázat. Az ischaemiás stroke mechanikus thrombectomiával történő kezeléséről a közelmúltban közölt véletlen besorolásos vizsgálatok főbb adatainak összefoglalása

Tanulmány	Beválasztott betegek	Elülső/hátsó keringés	Minimum NIHSS	Minimum ASPECT	Időablak	% intravénás lysis	Jó funkcionális kimenetel (mRS 0–2) 90 nap után		Mortalitás	
							intervenció	kontroll	intervenció	kontroll
ESCAPE ⁵	316	elülső	>5	6–10	12 h	75%	53,0%	29,3%	10,4%	19,0%
EXTEND-IA ⁶	70	elülső	–	CT perf,	6 h	100%	71%	40%	9%	20%
SWIFT PRIME ⁷	196	elülső	>8	6–10	6 h	100%	60,2%	35,5%	9,2%	12,4%
MR CLEAN ⁸	500	elülső	>2	–	6 h	7%	33%	19%	21%	22%
REVASCAT ⁹	206	elülső	>5	7–10	8 h	70%	43,7%	28,2%	18,4%	15,5%

ASPECT: Alberta Stroke Program Early Computed Tomography, mRS: módosított Rankin-skála, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

tériumai teljesültek. Vizsgálatunkba így összesen 50, neurointervenció kezelésén átesett akut stroke-os beteg került.

Az intervenció vizsgálati csoportba történő beválogatás feltétele volt az azonosítható agyi nagyérelzáródás [natív CT-n hiperdenz mediajel, illetve az arteria carotis interna (ICA), arteria cerebri media (MCA) főtrzs, az arteria vertebralis (VA) intracranialis szakasza vagy az arteria basilaris (BA) okklúzióját, illetve tünetképző preokkluzív szűkületet mutató CT-angiográfiával (CTA) vagy MR-angiográfiával (MRA)].

A neurointervenció kezelés során a vascularis patológiának megfelelően az elzáródott nyaki artériákban végzett manuális aspiráció, angioplasztika, stentimplantáció, illetve az intracranialis artériákban végzett stent-retriever thrombectomia, angioplasztika és szükség esetén stentimplantáció történt.

A neurointervenció kezelés indikációjának felállításánál a már lezárt és még folyamatban lévő véletlen besorolásos vizsgálatok módszertanával megegyezően a koponya-CT-n látottak voltak az elsődlegesen meghatározók, és csak másodlagosan a tünetek kezdete óta eltelt idő, tekintettel a jó leptomeningealis kollaterálisok által a stroke-os betegnél megfelelően menedzselt szisztémás (szisztolésan 150 Hgmm alá nem csökkentett) vérnyomás mellett akár 12 órán túl is fenntartott életképes penumbrára. Amennyiben a lysis utáni CT demarkált infarktust vagy kiterjedt korai infarktusjeleket mutatott, a reperfüziós vérzés veszélye miatt nem végeztünk neurointervenció beavatkozást. Súlyos tünetekkel járó hátsó keringésterületi ischaemia esetén a protokollunk alapján a rossz spontán prognózisra tekintettel akár 24 órával a tünetek kezdete után is indokoltnak tartottuk az endovascularis rekanalizációt, amennyiben a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrumában elvégzett koponya-MR-vizsgálaton a DWI-szekvenciákon kiterjedt agytörzsi károsodás nem volt megfigyelhető.

E kritériumok alapján 50 neurointervenció beavatkozás történt meg a beteg és a hozzátartozók részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatását és beleegyezését követően. A neurointervenció eljárások alkalmazását és protokollját a kórház Etikai Bizottsága jóváhagyta.

A betegek a kórházhoz tartozó stroke-ellátási területen kívül Szombathelyről, Nagykanizsáról, Veszprémből és Siófokról kerültek az osztályra.

Eredmények

A vizsgálat során összesen 66 beteg [átlagéletkor: 62 (27–84) év, férfi-nő arány: 36/30] adatait érték-

keltük. A módszertani fejezetben leírtak szerint a 2013 júniusa előtt kezelt 16 betegnél csak intravénás lysis történt, a 2013 júniusától thrombectomiával kezelt 50 betegből 33 (66%) esetben az intravénás lysis az időablak, illetve egyéb okok miatt kontraindikált volt, míg 17 (34%) esetben az elvégzett lysis nem hozott klinikai javulást.

Az érintett artériák megoszlása a következő volt: ICA (proximális, illetve carotis-T-okklúzió): 13 (20%), MCA: 34 (52%), intracranialis VA: 4 (6%), BA: 15 (23%). Az elülső és hátsó keringésterületi stroke-ok megoszlása 47/19 (71%/29%) volt.

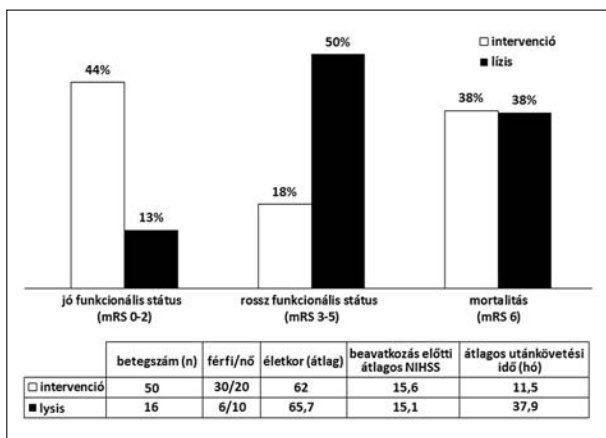
A stroke patomechanizmusa a neurointervenció kezelésén átesett 50 betegnél egyértelműen meghatározható volt, tekintettel arra, hogy ezeknél a betegeknél a supraaorticus és intracranialis érrendszer-ről vascularis képalkotás (CTA, MRA, illetve DSA) készült. A 2013 júniusa előtt intravénás lysisen átesett 16 betegből 15 esetben súlyos fokú féltekei tünetek és hiperdenz MCA-jel alapján, egy esetben pedig BA-okklúzió tünetei alapján állítottuk fel a diagnózist és a lysis indikációját, azonban a vascularis képalkotó vizsgálat hiánya miatt a pontos patomechanizmus ezekben az esetekben retrospektíven nem állapítható meg. A neurointervenció kezelésén átesett betegek körében a patomechanizmus megoszlása a következőképpen alakult: thrombembolia: 28 (56%), a carotis interna elzáródás: nyolc (16%), intracranialis szűkület (preokkluzív vagy frissen okkludált): nyolc (16%), disszekció: öt (10%), az a. vertebralis eredésében lévő súlyos fokú szűkület mögött kialakult thrombusból hátsó keringésterületi embolisatio: egy (2%).

A stroke súlyossága a National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) alapján a csak intravénás lysisel kezelt betegcsoportban átlagosan 15,1 pont, az endovascularis kezelt betegcsoportban átlagosan 15,6 pont volt. A betegek átlagéletkorában sem volt érdemi különbség a csoportok között [intravénás lysis: 65,5 (43–79), intervenció: 62 (27–84)].

A tünetek kezdetétől a kezelés megkezdéséig eltelt idő az intravénás lysisel kezelt betegek esetében átlagosan 3 óra 6 perc volt (minimum 2 óra 10 perc, maximum 4 óra), míg a neurointervenció kezelésén átesett betegek esetében az endovascularis műtét megkezdése a tünetek kezdete után átlagosan 6 óra 30 perccel történt (minimum három óra, maximum 14 óra 20 perc).

A rekanalizáció sikeressége az intravénás lysisel kezelt csoportban vascularis képalkotó kontroll hiányában nem meghatározható meg retrospektíven. A neurointervenció csoportban a TICI 2b/3-as szintű rekanalizáció² aránya 84% (42/50) volt.

A betegek kezelés utáni neurológiai státusát idő-



1. ábra. Hatvanhat, súlyos fokú ischaemiás stroke-kal kezelt beteg hosszú távú funkcionális státusának összehasonlítása neurointervenció, illetve intravénás lisszel történő kezelést követően. A jó és rossz funkcionális státust a módosított Rankin-skála (mRS) alapján soroltuk be, a jó funkcionális állapotot, azaz legalább önellátásra képes beteget a skála 0–2 értékei, a rossz funkcionális kimenetelt, azaz valamilyen fokban segítségre, ápolásra szoruló beteget a 3–5-ös értékek alapján definiáljuk. Az egyes csoportok demográfiai és klinikai adatait a grafikon alatti táblázatban adtuk meg. A mortalitási adatok mindkét csoportban egyéves követési időszakra vonatkoznak

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

szakos klinikai kontrollvizsgálatokon mértük fel. A rendelkezésre álló legfrissebb klinikai kontrollvizsgálatig a csak intravénás lisszel kezelt csoportban a stroke óta átlagosan 37,9 (minimum 23 hónap, maximum 51 hónap) telt el, míg a neurointervenció beavatkozáson átesett betegeknél a rendelkezésre álló legfrissebb klinikai kontrollok a stroke lezajlása után átlagosan 11,5 (minimum egy hét, maximum 23 hónap) hónappal állnak rendelkezésre.

A kezelés klinikai eredményességének meghatározásához a klinikai kontrollok alkalmával a módosított Rankin-skála (mRS) szerinti funkcionális státust határoztuk meg³. A jó funkcionális státust, azaz a független, önálló életvitelre képes beteget 0–2 mRS-ponttal, a rossz funkcionális státusú, dependens, valamilyen szintű segítségre, illetve ápolásra szoruló beteget 3–5 mRS-ponttal definiáljuk, míg a kezelés után bármilyen okból bekövetkező halált az mRS-skálán 6 ponttal jelöltük. A legutolsó elérhető kontroll alapján a neurointervencióval, illetve a csak intravénás lisszel kezelt csoportokban independens funkcionális státus (mRS 0–2) 44% (22/50) vs. 13%-ban (2/16), dependens funkcionális státus (mRS 3–5) 18% (9/50) vs. 50%-ban (8/16), míg bármely okból bekövetkezett halál mindkét csoportban 38%-ban (19/50, illetve 6/16) igazolódott (**1. ábra**).

Reperfúziós vérzés az intravénás lisszel kezelt csoportban egy alkalommal (6%), míg a neurointervenció átesett csoportban három alkalommal (6%) fordult elő és mindegyik esetben halállal járt.

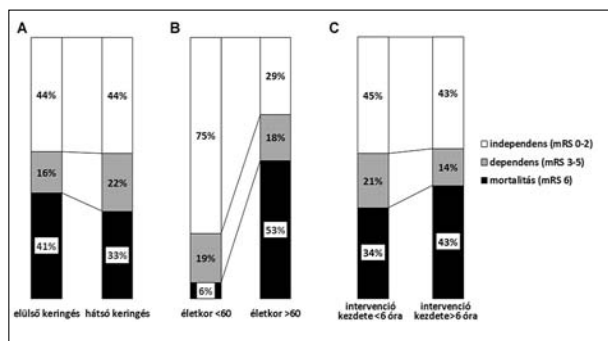
A neurointervenció beavatkozáshoz köthető perioperatív szövődmény egy esetben fordult elő (2%), egy 83 éves beteg thrombemboliás eredetű MCA-okklúziójának sikeres rekanalizációja után a kontroll-koponya-CT az érintett oldali Sylvius-árokban kis subarachnoidealis vérzést mutatott, mely tünetet nem okozott, a beteg a közlemény írásakor, egy héttel a beavatkozás után independens, mRS-értéke 2.

A halállal járó esetekben a halálok az intravénás lisszel kezelt csoportban egy alkalommal (6%) reperfúziós vérzés és négy alkalommal (25%) a sikertelen rekanalizáció miatti kiterjedt, komplettálódott infarktus volt. A neurointervenció csoportban a halálokok: komplettálódott, kiterjedt infarktus: 74% (14/19), reperfúziós vérzés: 16% (3/19), szívelégtelenség: 5% (1/19) és tüdőembolia: 5% (1/19).

Megbeszélés

Eredményeink a súlyos fokú ischaemiás stroke modern szemléletű intervenció neuroradiológiai módszereinek eredményeiről beszámoló, közelmúltban megjelent nemzetközi véletlen besorolás vizsgálatok eredményeivel egybevág. A thrombectomiával kezelt 50 beteget tartalmazó csoport 44%-ában látunk jó funkcionális eredményt, independens neurológiai státust közel egy évvel a beavatkozás után. A jó funkcionális eredményt nem befolyásolta, hogy a stroke az elülső vagy a hátsó skálai érterületet érintette, a mortalitás viszont alacsonyabb lett a hátsó keringési stroke-ok esetében (**2A. ábra**). A hasonló súlyosságú stroke-kal kizárólag intravénás lisszesterápiával kezelt betegekkel összehasonlítva a jó hosszú távú funkcionális eredmény aránya a neurointervenció kezelés esetében több mint háromszoros, mely egybevág a nemzetközi eredményekkel (**1. ábra, 1. táblázat**). Ugyancsak a nemzetközi standardoknak megfelelő a neurointervenció eljárás 84%-os rekanalizációs sikeressége és a beavatkozásokhoz köthető 2%-os perioperatív szövődményráta is.

A vizsgálat másik, közelmúltbeli vizsgálat adatait sajnálatosan megerősítő eredménye a stroke miatt kórházba került betegek nagy mortalitási aránya, mely mind intravénás lisszel, mind neurointervenció beavatkozást követően egyformán magas, 38%-os volt. A mortalitási adatok egybevágóan a magyar részvétellel zajló EuroHOPE



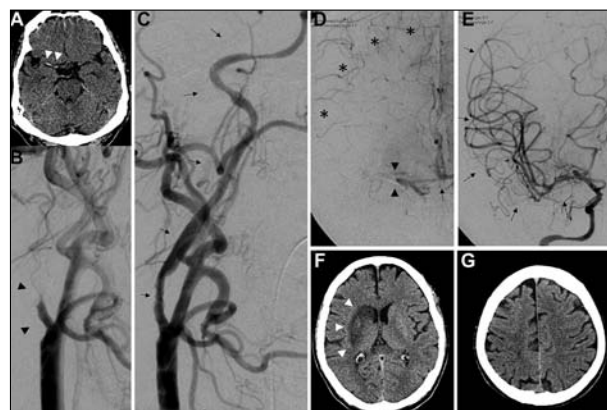
2. ábra. Ötven, neurointervenció kezelésén átesett beteg funkcionális eredményeinek alcsoportelemzése, 11,5 hónapos átlagos követési idő után (minimum egy hét, maximum 23 hónap). **A:** Előlső ($n=32$), illetve hátsó ($n=18$) keringésterületi stroke-on átesett betegek funkcionális eredményeinek összehasonlítása. **B:** Hatvanévesnél fiatalabb ($n=16$), illetve idősebb ($n=34$) betegek funkcionális eredményeinek összehasonlítása. **C:** A tünetek kezdetétől számított hat órán belül ($n=29$), illetve azon túl ($n=21$) megkezdett neurointervenció beavatkozások funkcionális eredményeinek összehasonlítása

mRS: módosított Rankin-skála

regiszter adatainak friss elemzésével, mely a vizsgált hat európai ország közül Magyarországon mutatta a stroke miatt kórházba felvett betegek között a legnagyobb, átlagosan 31%-os mortalitást, melyet tovább ront a dél-dunántúli régiót kifejezetten sújtó nagy regionális különbség: Somogy megyében a stroke-kal kapcsolatos halálozás a 40%-ot is elérheti⁴. A lakosság általános egészségi állapota és az egészségtudatosság hiánya ezekből az adatokból sajnos statisztikai pontossággal kirajzolódnak.

Jelentős különbség látható a 60 évesnél fiatalabb, illetve idősebb populáció jó funkcionális eredményeiben a fiatalabb betegpopuláció javára, több mint kétszeres jó funkcionális eredménnyel és nyolcszor alacsonyabb mortalitással (**2B. ábra**).

Izgalmas kérdés a neurointervenció beavatkozás időablakának meghatározása. Az általunk kezelt 50 beteg esetében a jó klinikai kimenetel esélyét nem rontotta a hat órán túl, sőt az akár 12 óra múlva megkezdett rekanalizáció abban az esetben, ha a preoperatív CT nem mutatott kiterjedt korai infarktusjeleket (**2C. ábra**). Ennek élettani háttere a leptomeningealis kollaterálisok megléte és az agyi perfúziós nyomás fenntartása a szisztolés vérnyomás helyes menedzselésével. A már idézett nemzetközi tanulmányok is az endovascularis időablak jelentős szórását mutatják (**1. táblázat**), melynek a stroke-kal túl későn orvoshoz forduló betegek és a



3. ábra. Akut a. carotis interna és a. cerebri media okklúzió és endovascularis rekanalizációja. A 69 éves férfi betegnél négy órával kórházi felvétele előtt jelentkezett hirtelen kialakult bal oldali hemiplegia, felvételekor NIHSS-pontszáma 17 volt. A felvételi CT-vizsgálat jobb oldali hiperdenz mediajelet igazolt (**A**, nyílhegyek), korai infarktusjelek nem voltak megfigyelhetőek. Intravénás lysis történt, melyet követően a beteg tünetei nem javultak, ezért endovascularis rekanalizáció mellett döntöttünk. A diagnosztikus DSA-sorozatokon a jobb oldali a. carotis interna proximális elzáródása (**B**, nyílhegyek) és az a. cerebri media főtrzs proximális okklúziója (**D**, nyílhegyek) volt látható. A r. com. anterioron (**D**, nyíl) keresztül az ellenoldalról telődő a. cerebri anterior leptomeningealis kollaterálisokon keresztül retrográd visszatölti a jobb oldali MCA végágait (**D**, csillagok). Az okkludált ICA manuális aspirációval történő rekanalizációját (**C**, nyílak), majd a megnyitott artérián keresztül az okkludált MCA stent-retriever thrombectomiáját végeztük, a beavatkozás végén sikerült elérni az ICA (**C**, nyílak) és az MCA ágainak (**E**, nyílak) teljes rekanalizációját. A 6. posztoperatív napon végzett kontroll-koponya-CT-vizsgálat a jobb oldali törzsdúcok területén mutatott komplettálódott infarktust (**F**, nyílhegyek), a félteke állománya egyebekben megtartott (**F**, **G**). A beteg neurológiai státusában a legutolsó, egyéves kontroll alkalmával a bal oldali végtagokban tapasztalható enyhe ataxián és dysdiadochokinesisen kívül eltérés nem volt megfigyelhető ($mRS=1$)

nem ritkán felmerülő logisztikai és betegszállítási problémák miatt különös fontossága van. Ha a tünetek kezdete után akár 12 órával is klinikailag sikeres rekanalizációt tudunk elérni, ez jelentősen megnöveli azoknak a betegeknek a számát, akik profitálhatnak a módszerből. Saját tapasztalatunk alapján a közvetlenül a beavatkozás előtt elvégzett natív koponya-CT-vizsgálattal jó pontossággal meghatározható, melyik betegnél érdemes elkezdni a beavatkozást.

Következtetés

Eredményeink alapján a súlyos tünetekkel járó akut ischaemiás stroke modern szemléletű intervenciók

radiológiai kezelése megfelelő kiválasztási kritériumok mellett a hagyományos kezelési módokkal összevetve jelentősen jobb hosszú távú funkcionális eredményeket ad.

IRODALOM

1. Pérez MA, Miloslavski E, Fischer S, Bözner H, Henkes H. Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *J Neurointerv Surg* 2012;4(6):e32. <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010149>.
2. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by "TICI"? *Am J Neuroradiol* 2013;34(9):1792-7. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3496>.
3. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1044-54. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.54.12.1044>.
4. Malmivaara A, Meretoja A, Peltola M, Numerato D, Heijink R, Engelfriet P, et al. Comparing ischaemic stroke in six European countries. The EuroHOPE register study. *Eur J Neurol* 2015;22(2):284-91. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12560>.
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019-30. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>.
6. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372(11):1009-18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>.
7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015 Apr 17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>.
8. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>.
9. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Apr 17. <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010149>, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>.

MENTAL HEALTH OF PHYSICIANS – NATIONWIDE REPRESENTATIVE STUDY FROM HUNGARY

Zsuzsa GYÓRFFY¹, Edmond GIRASEK²

¹Semmelweis University of Medicine, Institute of Behavioural Sciences, Budapest

²Health Services Management Training Centre, Semmelweis University, Budapest



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0258> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



cikk online

Background and aim – Somatic and mental health and stress factors of physicians became an issue of growing interest in both national and international researches. Our aim is to give an overviewing analysis of Hungarian physicians' mental health state.

Methods – Representative, cross-sectional, quantitative survey on a representative sample of Hungarian physicians (n=4784). The control group was formed by the population group of a national survey conducted by "Hungarostudy 2013" (n=2000).

Results – Suicidal thoughts (18.8% vs. 9.6%, $p < 0.001$), the scores of Somatic Symptom Scale (PHQ-10, 20.4% vs. 13.6%, $p < 0.001$) were significantly higher among physicians. The suicidal attempts (1.9% vs. 3.5%, $p = 0.053$) and BDI depression scores (7.9% vs. 29.5%, $p < 0.001$) were significantly higher in the control group. High Perceived Stress Scale (PPS) scores occurred in 43.3% of the physicians sample, and 43.4% of them had high scores in the Athenian Insomnia Scale (AIS). The young (<35) female physicians showed significantly higher rates of suicidal thoughts, higher scores of PHQ and PPS. In the young female cohort, the AIS scores were significantly higher than of the other physicians.

Conclusions – Mental health of physicians (sleep disorders, suicidal thoughts and psychosomatic symptoms) showed poorer results than the population data. BDI scores and the rate of suicidal attempts showed favourable trends. The next step in the physicians' mental health researches is to investigate the most decisive risk factors, and to work out the prevention tools.

Keywords: mental health, physicians, depression, suicidal ideations

AZ ORVOSOK MENTÁLIS EGÉSZSÉGE – MAGYARORSZÁGI REPREZENTATÍV VIZSGÁLAT

Gyórfy Zs, PhD; Girasek E, PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(7–8):258–269.

Háttér és célkitűzés – A gyógyítói hivatásban tevékenykedők testi-lelki egészsége, stresszfactorai fontos részét képezik az orvosokkal kapcsolatos hazai és nemzetközi kutatásoknak. Célunk, hogy áttekintő elemzést adjunk a magyarországi orvosok mentális állapotáról.

Módszerek – 2013-ban lefolytatott, reprezentatív kvantitatív vizsgálat (n=4784). Az orvosi minta eredményeit összevetettük a Hungarostudy 2013 lakossági felmérés (n=2000) releváns adataival.

Eredmények – Az orvosok körében az öngyilkossági gondolatok előfordulása (18,8% vs. 9,6%, $p < 0,001$), valamint a magas pszichoszomatikus tünetpontszám (PHQ-10, 20,4% vs. 13,6%, $p < 0,001$) jelentősen nagyobb arányú, mint a kontrollcsoport esetében. A lakossági mintában magasabb az öngyilkossági kísérletek előfordulása (1,9% vs. 3,5%, $p = 0,053$), valamint a depressziós tünetek előfordulása (BDI, 7,9% vs. 29,5%, $p < 0,001$). Magas stresszpontszámról (PPS) az orvosi minta 43,3%-a számolt be, míg 43,4%-os körükben az alvászavarok (AIS) aránya. A 35 évesnél fiatalabb orvosoknál szignifikánsan gyakoribbak az alvászavarok, az öngyilkossági gondolatok, fokozottabb a pszichoszomatikus tünetek megléte, és magasabb arányú az észlelt stresszpontszám.

Következtetés – A magyarországi orvosok számos mentális egészségmutatója (alvászavarok, öngyilkossági gondolatok, pszichoszomatikus tünetek) rosszabb értéket mutat a lakossági adatoknál. Ugyanakkor a depressziópontszámok és az öngyilkossági kísérletek aránya kedvezőbb. Fontos további feladat a legmeghatározóbb kockázati tényezők vizsgálata, valamint a prevenció eszközök kidolgozása.

Kulcsszavak: mentális egészség, orvosok, depresszió, öngyilkossági gondolatok

Correspondent: Dr. Zsuzsa GYÓRFFY, Semmelweis University of Medicine, Institute of Behavioural Sciences; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: gyorzsu@net.sote.hu

Érkezett: 2013. november 26. Elfogadva: 2013. december 17.

Emphatic attention is paid to physicians in national and international surveys. A large proportion of scientific studies focus on the conditions, physical and mental health status of healing professionals and how their stress burden evolves. This is a very important issue, since psychological distress can lead to complications and malpractice, and from a broader perspective mental health of doctors can have a significant effect on the morbidity of the entire society. Therefore physicians' physical and mental condition is an important indicator of the functioning and effectiveness of the health care system¹⁻³.

Surveys analysing the prevalence and severity of psychological problems indicate that physicians may be considered a (high) risk group from the aspect of mental health.

While one-fifth to one quarter of the general population display mental health disorders, one-third to one-half of physicians show mental health problems^{4, 5}. Among studies related to the well-being of physicians, an important study is the longitudinal survey of *Tyssen et al.* Their results from the four rounds of data show that Norwegian physicians are less satisfied with their lives compared to the similarly qualified control group⁶.

Anxiety and depression are among the most frequent mental health problems. High level of stress among physicians leads to the emergence of anxiety symptoms. According to the outcomes of recent studies depression affects 20% of physicians. American studies demonstrate the high prevalence of depression among female physicians: depression lifetime prevalence in the general population is 25%, while among female physicians is 39%⁷.

International studies related to healing professionals denote frequent sleep disorders in the medical society, a problem affecting especially women. The prevalence of sleep disorders among Spanish female physicians is between 35% and 40%^{8, 9}. The prevalence of sleep disorders are of great importance since many studies emphasise that shift work, night duty, and the fragmentation of sleep time resulting from these have serious cognitive and emotional impact on the work performance of physicians. On one hand, international studies mention sleep deprivation resulting from shift work and the aspect of work performance as the cause of ensuing sleep disorders¹⁰; on the other hand, they refer to it as the potential predictor of chronic diseases, high blood pressure, diabetes, cardiovascular diseases¹¹.

Another group of studies consists of research related to the suicidal behaviour of physicians. In 2004, by the meta-analysis of relevant studies in scientific literature, *Schernhammer et al* found that

suicide is 1.5 times more frequent among male physicians, and twice as frequent among female physicians compared to the general population¹². Compared to the general population, a higher prevalence of suicidal ideation was also found among physicians¹³.

The previous research's results inspired many Hungarian studies. In 2003 we conducted a research with 407 physicians and we compared our results with the control group of the Hungarostudy 2002 database¹⁴. We demonstrated that the prevalence of depressive symptomatology and suicidal ideation among both male and female physicians was higher than among qualified professionals in non-medical areas. Our survey in 2007 also aimed at exploring the mental health indicators of qualified female workers at psychiatric units¹⁵. We compared our results, on one hand to the similarly qualified control group, on the other hand to a representative physicians group, and we found that based on the Beck Depression scores the medical workers at the psychiatric unit can be considered more depressed, and the prevalence of their suicidal ideation and suicide attempts also differed from the values of the control group.

In 2013 we conducted a national representative study investigating the physical and mental health of the Hungarian physicians. Our unique task aimed at contacting all physicians working in Hungary who had an e-mail address. The main focus of the research was to analyse the mental health of Hungarian male and female physicians.

The aim of our present study is to review the indicators determining mental health among Hungarian physicians: prevalence of sleep disorders, depressive symptomatology, prevalence of suicidal ideation and suicide attempts, psychosomatic disorders, and the indicators of perceived stress. In many cases we compared the parameters of mental health with the results of the representative sample of the population.

Sample and method

The survey took place between 9 May and 15 July, 2013. A link of an anonymous online self-administered questionnaire was sent to all potential participants, followed by four reminder e-mails. Our online quantitative survey focused on physicians and dentists who worked in Hungary. We considered population those who were registered members of the Hungarian Medical Chamber and had valid e-mail addresses (n=42,342.) Response rate was 16.18% (n=5,607), which is considered acceptable

in comparison with the average response rate of online surveys¹⁶.

Our data were weighted by gender, age and profession (physicians, dentists). After three-dimensional weighting, the data with regard to the region and type of workplace were compared with the same type of data of the Hungarian Central Statistical Offices. We consider our survey representative, because we did not find significant difference according to regions (by counties), and type of workplace (general practice, in-patient and out-patient care).

The survey was performed with the permission of the Hungarian Medical Chamber. Ethical permission was obtained from the Ethical Committee of Semmelweis University, Budapest (No: 60/2013).

In the case of many mental health related questions, the control group of the physician sample was provided by the Hungarostudy 2013 survey (n=2000). The Hungarostudy 2013 survey, a large cross-sectional representative study, was conducted among the Hungarian adult population.

A clustered, stratified sampling procedure was used. From the 150 sub-regions of Hungary, all settlements with more than 10,000 inhabitants, as well as representative samples of smaller settlements, were included. Samples of 2,000 individuals each, which were representative according to gender, age and the sub-regions for the adult population of Hungary, were selected from the national Population Register. Structured interviews concerning demographic data, physical and mental health characteristics, psychosocial risk and protective factors and participants' attitudes towards the health system were conducted¹⁸.

In our analysis, we examined dentists as a separate group due to the nature of dentistry, and in this study we present only the results related to medical doctors (n=4784). When exploring mental health issues we analysed the various dimensions of sleep disorders, depressive symptomatology, suicidal ideation and suicide attempts, psychosomatic symptoms and perceived stress.

MEASUREMENT OF MENTAL HEALTH DISORDERS

The following mental health factors were assessed: Sleep disorders were measured with the Hungarian version of the shortened Athens Insomnia Scale (AIS)^{19, 20}. The original scale consists of 8 questions, e.g. problems related to sleep induction that occurred at least three times per week during the last month; awakenings during the night; final awakening earlier than desired; total sleep duration (0:

no problem, 1: minor problem, 2: considerable problem, 3: serious problem). The upper limit score of 10 in epidemiological surveys is adequate, based on previous data that the prevalence of insomnia in the general population was around 10%¹⁹. In our sample the Cronbach-alpha value of the Hungarian version of AIS is 0.874.

We measured depression with the shortened Beck Depression Inventory²¹. Four depression categories can be distinguished based on the value obtained through the conversion of the total score of the shortened Beck Depression Inventory to the original BDI (total score /9×21): 0–9: indicates no depression; 10–18: mild depression; 19–26: moderate depression; above 26 severe depression. In view of this we created the two-category variable of the shortened Beck Depression Scale: 0: no depression (scale score 0-9); 1: mild, moderate, severe depression (scale score above 10). In our study the Cronbach-alpha value of BDI was 0.86.

In the survey we used a modified version of the second question of Paykel's „Suicide ideation and suicide attempts” questionnaire to measure suicide thoughts²². The modified question used for assessing suicidal thoughts was ‘Have you ever been preoccupied with suicidal thoughts’. In order to classify the received replies (1. no suicide, 2. in the past year, 3. in the past five years) we used a dichotomous key (1. no suicide ideation, 2. have entertained suicide thoughts).

Psychosomatic symptomatology was measured with the PHQ somatic symptom check-list. This scale assesses the severity and the prevalence of subjective somatic symptoms, acting as an indirect stress indicator^{23, 24}. The PHQ checks symptoms such as abdominal pain, headaches, chest pain, joint pain, fatigue, sleep related problems, etc. The questionnaire asks about symptoms that occurred in the past month. Considering severity, the symptoms were listed in three categories: 0: did not occur, and not bothered at all, 1: it occurred and bothered a little, 2. it occurred and bothered a lot. According to the total score of the given symptoms, four domains can be formed/developed, the higher scores indicating the presence and severity of symptoms (0-4 no symptoms; 5-9 low, 10-14 medium, above 15: high). In our study this variable was transformed into a dichotomous variable: low values below 10, while high values above 10. The Cronbach-alpha value of the scale was 0.797.

We measured perceived stress with the shortened 10-item Perceived Stress (Perceived Stress Scale, PSS^{25, 26}). The instrument takes into account the typical thoughts associated with the respondents' stress appraisal. The scale asks about the par-

ticipants' subjective stress level during the last month, and how uncontrollable or overloaded they find their everyday lives. The scale consists of 10 items, that can be assessed on a 5 point Likert scale (from 0 to 4). The total score is the sum of the individual item scores. We used dichotomous categories: score below the mean value indicating „low perceived stress” and above the mean value indicating „high perceived stress”. The Cronbach-alpha value of the scale was 0.812.

We used gender and the three category variable of age (24-35 age group, 36-65 age group, above age 65) when the comparison to *sociodemographic data* was performed. In our present study we examined the type of workplace by using the dimensions of primary care, out-patient care and in-patient care.

STATISTICAL METHODS

In the course of our descriptive analysis, we calculated prevalence, means and standard deviation. We also indicated the percentage difference between the examined variables. Independent-samples t-test and chi-square test were used according to the type of variables. In many cases we calculated odd ratios and 95% confidence intervals. In our present study we analysed the valid responses of physicians (n=4784), The statistical analysis of data was performed with the SPSS 15.0 program.

Results

THE SOCIODEMOGRAPHIC PROFILE OF THE SAMPLE

As far as the demographic distribution of the sample is concerned, the sample consisted of 2269 men and 2515 women, 47.4% men and 52.6% women. The mean age of respondents was 52.52 years (**Figure 1**). According to regional distribution, 29% of respondents live in Budapest, followed by 12.3% in Pest county, then other counties (Csongrád, Hajdú-Bihar, Baranya) that have medical universities (**Figure 2**). More than two thirds of the respondents were married (69.2%), the percentage of those living in a relationship was above 10%, about 7.5% were divorced, 7% were single, and 4.3% are widowed. In the sample, the rate of those who have one child and and of those who do not have children are equally 18.5%; 41% of the respondents have two children, 16.1% have three children, and 4.2% have four children. The average number of children in the sample is 1.75.

Among the survey participants, nearly half of those working in health care, i. e. 48.1% work as

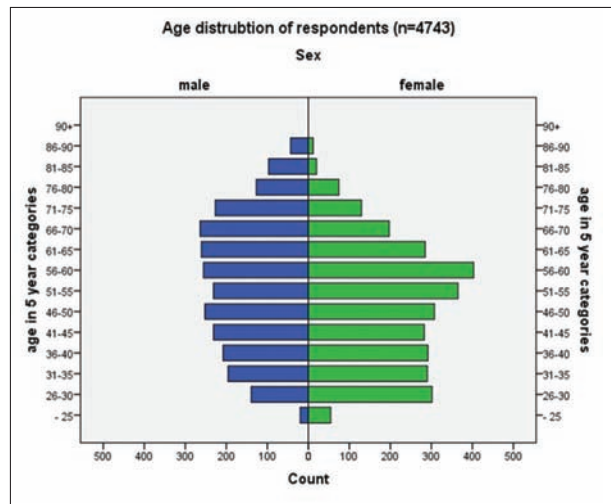


Figure 1. The respondents' age and gender

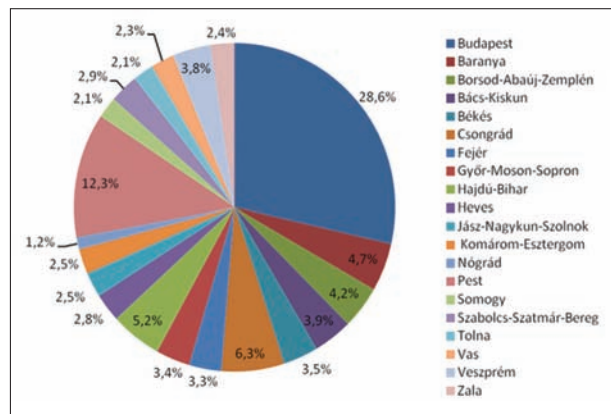


Figure 2. Location of the respondents by counties

specialized physicians, 11% were resident doctors, 16.4% were retired physicians. A further large number group was that of self-employed physicians (18.4%); 2.2% worked as university lecturers, 0.4% as university researchers, 1.5% were on maternity leave. Almost half of the respondents (48%) reported they do not perform on-call duty, nearly 28% perform on-call duty, and approximately 15% had been on duty (either on-call duty or standby duty). The rate of those performing standby duty is 8.7%, and 4.6% work in shifts.

The participants have 1.48 specialization on average. Most of them, about 40%, have one specialization, one third have two specializations, almost 11% have three specializations, while 13.8% have no specializations. With the help of the questionna-

Table 1. First specialization

Specialization	n	%
Addictology	256	6.0
Jawbone, oral, maxillar and mandibular bones surgery	5	0.1
Internal medicine	849	19.7
Dermatology	74	1.7
Pediatrics	535	12.4
Physical medicine and rehabilitic medicine	16	0.4
Occupational medicine	103	2.4
Otolaryngology	98	2.3
Gastroenterology	1	0.0
Geriatrics	2	0.1
Paediatric and youth psychology	9	0.2
Paediatric dentistry	3	0.1
Paediatric surgery	3	0.1
Family medicine (general practice)	484	11.2
Defence and catastrophe medicine	2	0.0
Vasculosurgery	5	0.1
Forensic medicine	16	0.4
Infectology	18	0.4
Endodontic and prosthetic dentistry	5	0.1
Preventive and public medicine	50	1.2
Neurology	143	3.3
Nuclear medicine (isotopdiagnostic)	14	0.3
Orthopaedics-traumatology	94	2.2
Medical laboratory diagnostics	114	2.6
Medical microbiology	17	0.4
Oxyology (ambulance medicine)	47	1.1
Patology	98	2.3
Psychiatry	187	4.3
Radiology	201	4.7
Aviation medicine	5	0.1
Rheumatology	79	1.8
Surgery	283	6.6
Parodontology	3	0.1
Ophthalmology	117	2.7
Cardiosurgery	2	0.1
Obstetrics and gynaecology	166	3.8
Transfusiology	10	0.2
Pulmonology	126	2.9
Urology	55	1.3
All	4306	100.0

ire we asked the participants about their first qualifying exam, and whether they had more than one qualifying exams, then we asked about the qualifying exam they use in their work the most (**Table 1.**).

THE SOCIODEMOGRAPHIC PROFILE OF THE CONTROL GROUP

The Hungarostudy 2013 representative survey conducted in the Hungarian population included 2000

participants, 931 men (46.6%) and 1069 women (53.5%). The average age of the sample was 46.9 years. From the aspect of education, 34.5% of the respondents had 8 years of education or less, 22.2% completed vocational school, 29.51% completed high school, and 13.7% had college or university degree. Considering the type of settlement, 17.2% of the participants lived in Budapest, 17.5% lived in large towns, 33.6 in towns, and 31.4% in large vilages.

SLEEP, QUANTITY OF SLEEP, SLEEP DISORDERS

We measured sleep disorders with the Hungarian version of the shortened Athens Insomnia Scale. The duration of sleep among physicians in our sample is 6.6 hours (SD=1.13) on workdays, and 7.89 hours (SD=1.36) on weekends. Nearly half of the physicians in our sample find that they cannot get enough sleep on workdays (48.2%, 2210 persons).

As far as sleep disorders are concerned, the mean score of respondents on the Athens Insomnia Scale was 9.38 (SD=5.32). The reference value was the cut-off score of 10 points. The percentage of those who fell below this cut-off score was 56.6% (999 people), indicating no sleep disorders in their case. At the same time, 43.4% of the respondents (767 people) reported sleep disorders. When analysing sleep disorders it is important to note the high rate of non-respondents in this issue (3019 people).

We found no significant difference between male and female physicians from the aspect of sleep disorders. Considering the age groups, it seems that the younger age group (age 24-35) is the most affected by sleep disorders. We found significant difference between the age groups of 24-35 and that above age 65, and between those aged 36-65 and those above age 65. In both cases the younger age groups had significantly higher AIS scores. Those working in specialized care scored significantly lower on sleep disorders. (Results based on mental health indicator are shown in **Tables 2, 3 and 4.**)

DEPRESSION

We measured depression with the shortened Beck Depression Inventory. The mean Beck depression score of the respondents was 3.3 (SD=3.89). In our sample 92.1% (4301 people) had no depression symptoms, while 7.9% (367 people) reported depression. Mild depression is present in 7.2% (336 people) of the sample, while moderate depression in 0.5% and severe depression in 0.9%. In the

Table 2. Correlation of mental health and gender

Indicators of mental health	Male physicians%	Female physicians%	p value	Odds ratios and 95% confidence intervals OR (CI)
AIS < 10	44.5	42.5	NS*	
Mild, moderate and severe BDI scores	8.3	7.6	NS*	
Suicidal thoughts	16.4	21.1	p < 0.001	0.733 (0.632-0.850)
Suicidal attempts	1.5	2.4	NS*	
High level of PHQ scores	15.1	25.1	p < 0.001	1.880 (1.626-2.178)
High level of PPS scores	37.6	48.5	p < 0.000	1.559 (1.387-1.752)

* Not significant (NS)

Table 3. Association of mental health and age

Indicators of mental health	24-35 years %	35-65 years %	Above 65 years %	p values
AIS < 10	53.2	47.2	27.6	p < 0.001
Mild, moderate and severe BDI scores	7.5	8.9	5.5	p < 0.001
Suicidal thoughts	24.5	20.6	10.1	p < 0.001
Suicidal attempts	0.8	2.4	1.8	NS*
High level of PHQ scores	25.6	21.4	14	p < 0.001
High level of PPS scores	55.4	46.9	24.7	p < 0.001

* Not significant (NS)

Table 4. Association of mental health and workplace

Indicators of mental health	In-patient service %	Out-patient service %	GP %	p values
AIS < 10	49	36.2	47.3	p = 0.003
Mild, moderate and severe BDI scores	8.6	6	8.4	NS*
Suicidal thoughts	20.6	19.5	19.4	NS*
Suicidal attempts	2	2	2.4	NS*
High level of PHQ scores	21.9	19	21.4	p = 0.061
High level of PPS scores	50.1	37.7	42.5	p < 0.001

* Not significant (NS)

sample of the Hungarostudy 2013 survey, the prevalence of depression symptoms was 29.5% (584 individuals). Mild depression is present in 12.8% of the sample (254 people), while moderate depression in 6.8% (135 people) and severe depression in 9.9% (195 people) (**Figure 3.**)

No significant difference was demonstrated in depression from the aspect of gender and type of workplace. However, we found significant difference in prevalence of depression scores between the 36-65 year old age group and the age group including those above 65: the prevalence of depression is higher in case of physicians aged 36-65.

SUICIDE IDEATION AND SUICIDE ATTEMPTS

In order to measure suicide ideation we used the modified version of the second question in Paykel's "Suicide ideation and suicide attempts" in our study. In the sample, 18.8% (808 people) have had suicide thoughts, and 1.9% (91 individuals) have had suicide attempts. In comparison with the general population data, we found that the prevalence of suicide ideation among physicians is significantly higher (physician sample 18.8% vs. general population data 9.6%, p < 0.001, **Figure 4.**) At the same time, the prevalence of suicide attempts is higher in

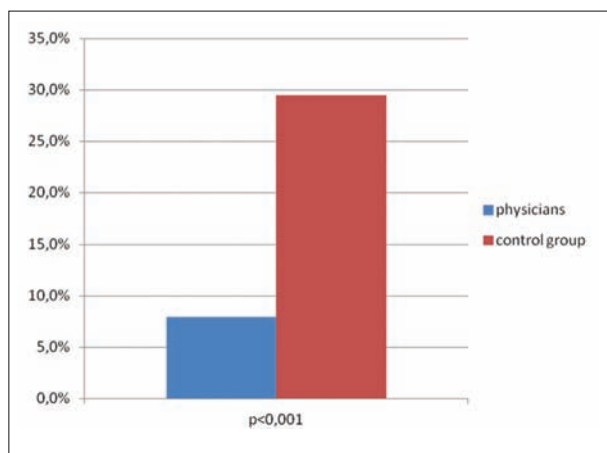


Figure 3. The development of depression based on the BDI

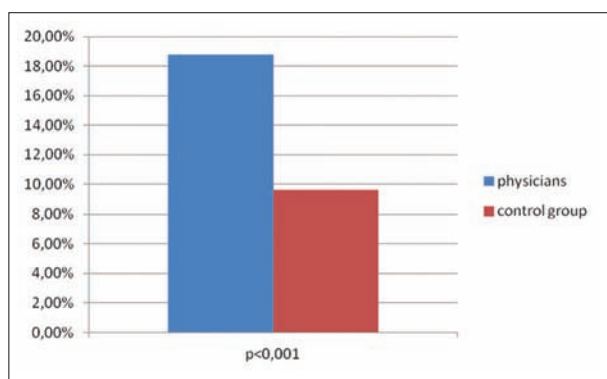


Figure 4. Development of suicidal thoughts

the general population sample (1.9% physician sample vs. 3.5% general population sample, $p=0.053$, **Figure 5**). From the aspect of suicide ideation we found significantly higher prevalence of suicide thoughts in women physicians in comparison with male physicians (21.1% women physicians vs. 16.4% male physicians, $p < 0.001$). As far as suicide thoughts are concerned, significant difference was found between all three age groups, however, the prevalence of suicide ideation is the highest in the 24-35 age group (24.5% vs 20.6% vs 10.1% in the three age groups, $p < 0.001$). No significant relationship was found between type of workplace and occurrence of suicide thoughts.

No significant differences were detected in prevalence of suicide attempts from the aspect of gender, age and type of workplace.

THE DEVELOPMENT OF PSYCHOSOMATIC SYMPTOMS

The potential occurrence of psychosomatic symptoms was screened by the PHQ symptom check-list.

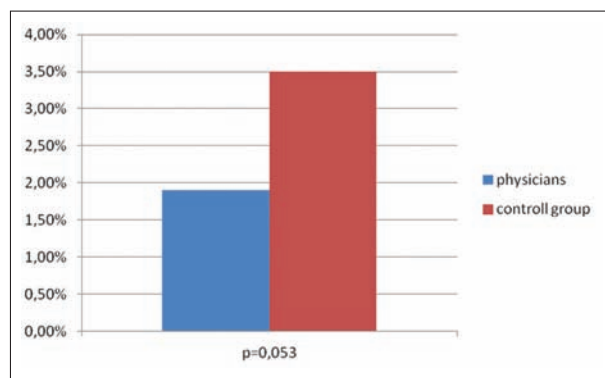


Figure 5. Distribution of suicide attempts

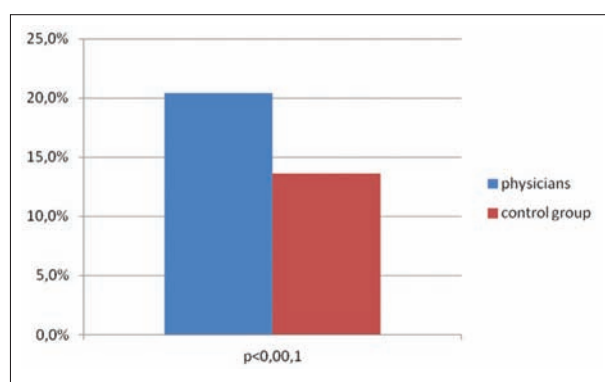


Figure 6. High level of PHQ among the physicians and the control group

The PHQ mean score of the respondents was 5.9 (SD=4.43). Altogether 79.6% of physicians (3756 individuals) fell into the normal domain, while 20.4% (958 individuals) had elevated scores. In comparison with the population data, the PHQ mean scores of physicians show higher rates (5.9 vs. 4.6). The prevalence of those belonging to the higher domain is higher in the physician sample (20.4% in the physician sample vs. 13.6% in the population, $p < 0.001$, **Figure 6**). When comparing women physicians and male physicians the women reported significantly higher rate of psychosomatic symptoms than men (15.1% vs. 25.1%, $p < 0.001$). Compared to each other, all three age groups showed significant differences in the formation of PHQ high scores. At the same time, it is also characteristic of members of the young age group to report psychosomatic symptoms (25.6% vs. 21.4% vs. 14% in the case of the three age groups, $p < 0.001$). From the aspect of the type of workplace we found the following tendency: the highest rate of the presence of psychosomatic symptoms is in the in-patient care and primary care. The most frequent PHQ items that emerged in the physician sample are:

fatigue, lack of energy (68.8%), waist and back pain (66.6%), pain in arms and legs, joints (55%). These are followed by sleep disorders (48.7%) and headache (45%).

PERCEIVED STRESS

The level of perceived stress was measured with the shortened 10-item version of the Perceived Stress Scale, PSS. The stress score of the responding physicians (n=4677) was 18.79 (SD=3.87). The prevalence of those reporting high stress scores (2026 people) was 43.3%, while of those with low stress scores (2651) was 56.7%. From the aspect of the perceived stress scores, women physicians reported significantly higher scores than their male colleagues (48.5% women physicians vs. 37.6% malephysicians, p<0.001). As far as the formation of high scores in perceived stress is concerned, all three age groups showed significant differences when compared to each other. It is also characteristic that there is significantly higher rate of perceived stress score in the young age group (55.4% vs. 46.9% vs. 24.7% in the three age groups, p<0.001). Considering the type of workplace, the perceived stress scores of in-patient care workers stand out significantly.

In the next step – taking into account the above results – we created a young woman physician group (age 24-35) that was compared with the whole physician sample from the aspect of mental health indicators. We found that higher AIS score, prevalence of suicide ideation, higher rate of existing psychosomatic symptoms and higher rate of perceived stress scores are significantly characteristic of this physician subgroup (Table 5.).

Discussion

We investigated the mental status of Hungarian physicians in a nation-wide representative survey in

2013. We found that the rate of sleep disorders among healing professionals is above 40%. In the sample, 18.8% of the respondents had suicide thoughts, and about 2% had attempted suicide in their lifetime. In comparison with population data we found that the prevalence of suicide ideation among physicians shows a significantly higher rate. At the same time, there was significantly higher prevalence in suicide attempts in the population data. Depressive symptoms are characteristic to 7.9% of the physician sample. Compared to the rates in the population, the formation of depressive scores are significantly lower among physicians.

When investigating the perceived stress indicators we found that approximately 40% of the physicians belonged to the high stress score domain. As far as psychosomatic symptoms are concerned, they show higher rates based on PHQ mean scores when compared to population data, and the prevalence of those belonging to the high domain is higher in the physician sample. Compared to the international trends, we can state that according to international studies the rate of depression among physicians is between 7-56%, that is nearly twice as much in comparison to the rate in the population²⁷. In the present study the formation of depression scores in the physician sample is more favourable compared to the rates in the population. This result significantly differs from previous national and international results, therefore this requires the further analyses of background and explanatory factors of this issue.

From the aspect of suicide ideation, the HOUPE Study is a remarkable research presenting suicide ideation among Swedish and Italian physicians. According to the study the rate of suicide thoughts is around 12% among physicians²⁸. Based on this, we can say that the prevalence of suicide ideation among Hungarian doctors is higher in comparison to the international trends. The prevalence of insomnia among the healing professionals is estimated to be around 35% according to international

Table 5. Mental health of young physicians (under 35) compared with physicians' sample

Indicators of mental health	Female physicians under 35 years (n=317) %	Physicians sample (n=4464) %	p values
AIS<10	54.9	41.8	p<0.001
Mild, moderate, severe BDI scores	9.2	8.1	NS*
Suicidal thoughts	26.5	17.1	p<0.001
Suicidal attempts	0.6	2.1	p=0.074
High level of PHQ	33.9	19.8	p<0.001
High level of PPS	63	40.9	p<0.001

* Not significant (NS)

studies²⁹. Similarly, we found higher prevalence rates in sleep disorders among the Hungarian physicians. The research of *Lindo et al* demonstrated a 50% prevalence in psychosomatic symptoms³⁰, while the study of *Zhang et al* in 2011 found that the most frequent psychosomatic complaints were vision disturbances, headache, dizziness, and sleep disorders³¹. The Hungarian results related to psychosomatic symptoms are congruent with the international tendencies.

When reviewing the mental health indicators a noticeable trend stands out, i. e. the prevalence of severe problems is higher among women physicians and in the young age group (24-35 years old).

We observed significantly higher rate of sleep disorders and suicide ideation, increased occurrence of psychosomatic symptoms, and higher rate of perceived stress scores among young women physicians.

Our results are congruent with the findings described in the international literature, i.e. the group of young physicians shows increased vulnerability to psychological problems³². According to research studies the physical and emotional overload and high responsibility are combined with lack of control, and the decrease in sleep and recreational time results in increased psychological vulnerability among young physicians^{33, 34}. A Belgian study demonstrated high cortisol level among resident doctors, which is the symptom of high stress response³⁵. Although a certain level of stress enhances effective and motivated coping, chronic stress may lead to decreased work motivation and non-adaptive coping mechanisms (suicide ideation, psychosomatic disorders, etc.)³⁶. This is supported by international data on perceived stress, according to which the prevalence of high perceived stress scores is high (above 50%) among young physicians³⁷. At the same time, *Tyssen et al* demonstrated for the first time in their longitudinal study that apart from those mentioned above, certain personality characteristics – high neuroticism and extreme conscientiousness – show strong correlation with high rate of stress vulnerability among physicians³⁸.

Besides the trends presented earlier, it also stands out that women doctors have worse indicators as far as mental health and stress vulnerability are concerned³⁹.

Apart from the traditional “challenges”, work-family conflict, early career difficulties, and the dilemma of childbearing may be in the background of the stress reaction of young women physicians. Our surveys conducted among Hungarian medical students also confirm that female medical students are more affected by psychosomatic symptoms and

report more stress factors than their male colleagues. The prevalence of sleep disorders is higher among female medical students, they feel more overburdened, and the emotional exhaustion component of burnout occurs significantly more often among them⁴⁰.

Besides the issues of the young physicians presented above, the phenomenon of feminization of the medical profession can be observed worldwide⁴¹. According to the data of the Hungarian Statistical Office the rate of women physicians are twice of the rate of male physicians in the young age group (26-29 years old)¹⁷. Besides other respects, this phenomenon is remarkable also because national research studies indicate the high physical-mental morbidity of Hungarian women physicians, the so-called phenomenon of the “Hungarian women physician paradox”. Compared to other qualified professionals, certain chronic diseases occur more frequently and with cumulative effect among Hungarian women doctors⁴². Our present research is in accordance with our previous studies conducted among young women doctors, where we found that the emotional exhaustion and reduced efficacy dimensions of burnout among young women physicians are more significant in comparison to their older colleagues, and is associated with higher depression scores and higher rate of suicide ideation⁴³.

At the same time, the mental sensitivity of young female physicians may be enhanced by Hungarian particularities: international trends suggest that a significant number of women physicians perform their professional work in reduced working hours or in part-time jobs, however, these forms of employment are not typical in Hungary⁴⁴.

Another peculiarity of Hungary is how the medical career choice preference of Hungarian women physicians is formed. International studies report about “controllable lifestyle”, the phenomenon of optional lifestyle, i. e. number of working hours, nature of work, control at work play a great role in choosing the medical profession⁴⁵. At the same time, despite the expected difficulties of the medical work, altruistic motivations are preponderant in the career choice of women physicians both in choosing the medical profession and medical specialization.

Our study confirms the increased vulnerability of “young women physicians” that potentially signals the issue of subsequent morbidity among women physicians. Therefore prevention has a key role; the results above and the high rate of women candidates entering the medical university indicate that it would be essential to pay attention to the

aquisition of stress management skills during university years. International examples also show that the mentor system is most important in preparing young doctors for their vocation and in their practice at the beginning of their career⁴⁶.

The Foundation for Women in the Healing Professions (Gyógyító Nőkért Alapítvány, www.gyogytionokert.hu) set up in the spring of 2012, aims at preventing and managing the mental morbidity of women physicians. With the help of the anonym online counselling service – the first in Hungary – the foundation provides professional help for women doctors who suffer from mental problems, burnout, exhaustion. We trust that our present study enhances a more effective development of preventive methods.

The outcomes of our research show that prevention and intervention targeting mental health is of key importance in shaping the wellbeing of medical professionals and women physicians. There are many evidence-based methods for promoting mental health, such as the Balint group or participating in a case discussion group⁴⁷, or applying certain psychotherapy methods. It is important to keep in mind that healing professionals under great stress and anxiety cannot perform and exercise their profession efficiently, thus prevention and treatment is crucial.

The aim of our study was to provide a comprehensive picture of indicators determining mental health among Hungarian physicians. The six dimen-

sions reviewed above present the mental state of the Hungarian medical society in a broad perspective, however, the overview nature of our study did not provide possibilities for deeper analyses. One of the strengths of our research is that we could compare the results of a representative physician sample with a similarly representative population sample. According to our knowledge no survey has been described in the Hungarian literature where the above indicators of mental health had been simultaneously explored and compared to population data. In our study we used validated international measures when describing mental health indicators. However, one of the limitations of our analysis was that although the association between the different variables was well-described, the cross-sectional character of the study prevented us from determining the causality precisely. The various methods and measures used in research studies make it difficult to compare the outcomes with international data. An important issue is raised and requires an answer in relation to the formation of depression and its correlates in the physician sample.

Our review opens up opportunities for further analysis in this field. The thorough examination of the mental health indicators presented above, and the overview of the burnout syndrome assign important tasks in the Hungarian research field related to physicians.

The first author was supported by Hungarian Academy of Sciences Janos Bolyai Research Grant.

REFERENCES

1. Dyrbye LN, Satele D, Sloan J, et al. Utility of a brief screening tool to identify physicians in distress. *J Gen Intern Med* 2013;3:421-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2252-9>.
2. Cimiotti JP, Aiken L, Sloane DM, et al. Nurse staffing, burnout, and health care-associated infection. *American Journal of Infection Control* 2012;40(6):486-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.029>.
3. Aiken LH, Sloane DM, Clarke S, et al. Importance of work environments on hospital outcomes in nine countries. *International Journal for Quality in Health Care* 2011;23(4):357-64. <http://dx.doi.org/10.1093/intqhc/mzr022>.
4. Tyssen R. Health problems and the use of health services among physicians: a review article with particular emphasis on Norwegian studies. *Industrial Health* 2007;45(5):599-610. <http://dx.doi.org/10.2486/indhealth.45.599>.
5. Firth-Cozens J. Improving the health of psychiatrist. *Advances in Psychiatrist Treatment* 2007;13(3):161-8. <http://dx.doi.org/10.1192/apt.bp.106.003277>.
6. Tyssen R, Hem E, Gude T, et al. Lower life satisfaction in physicians compared with a general population sample: a 10 year longitudinal, nationwide study of course and predictors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44(1):47-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-008-0403-4>.
7. Túry F, Lajtai L. Profession and personality. Psychological problems of physicians and medical students. [Hivatás és személyiség. Az orvostanhallgatók és orvosok pszichológiai problémái.] In: *Medical psychology. [Orvosi pszichológia.] Kopp M, Berghammer R (eds.)*. Budapest: Medicina Kiadó; 2005. p. 240-8. [Hungarian]
8. Rodriguez-Munoz A, Moreno-Jimenez B, Fernandez-Mendoza JJ, et al. Insomnia and quality of sleep among primary care physicians: A gender perspective. *Revista de Neurologia* 2008;47(3):119-23.
9. Vela-Bueno A, Moreno-Jimenez B, Rodriguez-Munoz A, et al. Insomnia and sleep quality among primary care physicians with low and high burnout levels. *Journal of Psychosomatic Research* 2008;64(4):435-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.10.014>.
10. Guo Y, Liu Y, Huang X, et al. The effect of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS One* 2013;8(8):e71107. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071107>.
11. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, et al. Shift

- work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4800. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4800>.
12. *Schernhammer ES, Colditz GA.* Suicide rates among physicians: A quantitative and gender assessment (meta-analysis). *American Journal of Psychiatry* 2004;161(12):2295-302. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2295>.
 13. *Tyssen R, Vaglum P, Gronvold NT, et al.* Suicidal ideation among medical students and young physicians: a nationwide and prospective study of prevalence and predictors. *J Affect Disord* 2001;64:69-79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00205-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00205-6).
 14. *Győrffy Zs, Ádám Sz, Kopp M.* Morbidity among Hungarian Physicians - nationwide representative study. [A magyarországi orvostársadalom egészségi állapota - országos reprezentatív minta alapján.] *Orvosi Hetilap* 2005;146:1383-91. [Hungarian]
 15. *Ádám Sz, Győrffy Zs, Harmatta J, et al.* Health status of Hungarian psychiatrists. [A magyarországi pszichiáterek egészségi állapota.] *Psychiatria Hungarica* 2010;25:55-61. [Hungarian]
 16. *Grava-Gubins I, Scott S.* Effects of various methodologic strategies. Survey response rates among Canadian physicians and physicians-in-training. *Can Fam Physician* 2008;54(10):1424-30.
 17. KSH Statistical Yearbook of Hungary 2011 [Központi Statisztikai Hivatal - Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2011]. Budapest: KSH; 2013. [Hungarian] http://www.eski.hu/new3/kiadv/zip_doc/GYEMSZI%20egeszsegu-gyi%20evkonyv_2011-2.pdf.
 18. *Susánszky É, Szántó Zs.* Magyar lelkiállapot 2013. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2013. <http://www.semmelweis-kiado.hu/konyvek/?itemid=1140>.
 19. *Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ.* The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res* 2003;55:263-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00604-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00604-9).
 20. *Novák M, Muksi I, Shapiro C.M.* Increased utilization of health services by insomniacs - an epidemiological perspective. *J Psychosom Res* 2004;56:527-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.007>.
 21. *Rózsa S, Szádóczky E, Füredi J.* The short version of Beck depression scale in a Hungarian sample. [A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán.] *Psychiatr Hung* 2001;16:384-402. [Hungarian] <http://mob.gyemsi.hu/details.jsp?ITEMID=800971>.
 22. *Paykel ES, Myers JK, Lindenthal JJ, et al.* Suicidal feelings in the general population: a prevalence study. *Br J Psychiatry* 1974;124:460-9. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.124.5.460> <http://bjp.rcpsych.org/content/bjprcpsych/124/582/460.full.pdf>.
 23. *Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB.* The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med* 2002;64:258-66. http://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Abstract/2002/03000/The_PHQ_15__Validity_of_a_New_Measure_for.8.aspx.
 24. *Cserhádi Z, Stauder A.* Somatization and somatic symptoms. [Szubjektív testi tünetek és szomatizáció.] In: *Magyar lelkiállapot. Kopp M.* (ed) Budapest: Semmelweis Kiadó; 2008. p. 592-9. [Hungarian] <http://konyvtar.ksh.hu/cgi/763?session=37540753&infile=details.glu&loid=831346&rs=243020&hitno=-1>.
 25. *Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R.* A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behaviour* 1983;24:385-96. <http://dx.doi.org/10.2307/2136404>
 26. *Stauder A, Konkoly-Thege B.* Characteristics of Hungarian version of Perceived stress Scale (PSS) [Az Észlelt Stressz Kérdőív (PPS) magyar verziójának jellemzői.] *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006;3:203-16. [Hungarian] <http://dx.doi.org/10.1556/Ment-1.7.2006.3.4>.
 27. *Fahrenkopf AM, Sectish TC, Barger LK, et al.* Rates of medication errors among depressed and burnt out residents: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7642):488-91. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39469.763218.BE>
 28. *Fridner A, Belki K, Minucci D, et al.* Work environment and recent suicidal thoughts among male university hospital physicians in Sweden and Italy: the health and organization among university hospital physicians in Europe (HOUPE) study. *Gen Med* 2011;8(4):269-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2011.05.009>.
 29. *Tsai YC, Liu CH.* Factors and symptoms associated with work stress and health-promoting lifestyles among hospital staff: a pilot study in Taiwan. *BMC Health Serv Res* 2012;12:199. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-12-199>.
 30. *Lindo JLM, LaGrenade A, McCaw-Binns A, et al.* Health status and health maintenance practices among doctors and nurses at two hospitals in Jamaica. *West Indian Med J* 2009;58:539-45. 20583679.
 31. *Zhang X, Smith DR, Zheng Y, et al.* Occupational stress and psychosomatic complaints among health professionals in Beijing, China. *Work: Journal of Prevention, Assessment & Rehabilitation* 2011;40:239-45. <http://dx.doi.org/10.3233/WOR-2011-1224>.
 32. *West C, Shanafelt TD, Kolars JC.* Quality of life, burnout, educational debt, and medical knowledge among internal medicine residents. *JAMA* 2011;306:952-60. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.124>.
 33. *Buddeberg-Fischer B, Klaghofer R, Stamm M.* Work stress and reduced health in young physicians: prospective evidence from Swiss residents. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;82(1):31-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-008-0303-7>.
 34. *Tyssen R, Vaglum P.* Mental health problems among young doctors: an updated review of prospective studies. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:154-65. <http://dx.doi.org/10.1080/10673220216218>.
 35. *Coeck C, Jorens PG, Vandevivere J, et al.* ACTH and cortisol levels during residency training. *N Engl J Med* 1991;325:738. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199109053251016>.
 36. *Aminzadeh N, Farrokhyar F, Naeeni A, et al.* Is Canadian surgical residency training stressful? *Can J Surg* 2012;55(4):S145-51. <http://dx.doi.org/10.1503/cjs.002911>.
 37. *Sameer-ur-Rehman, Kumar R, Siddiqui N, et al.* Stress, job satisfaction and work hours in medical and surgical residency programmes in private sector teaching hospitals of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2012;62(10):1109-2.
 38. *Tyssen R, Dolatowski FC, Røvik JO, et al.* Personality traits and types predict medical school stress: a six-year longitudinal and nationwide study. *Med Educ* 2007;41(8):781-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2923.2007.02802.x>.
 39. *Fridner A, Belki K, Marini M, et al.* Survey on recent suicidal ideation among female university hospital physicians in Sweden and Italy (the HOUPE study): cross-sectional associations with work stressors. *Gen Med* 2009;6(1):314-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2009.04.006>.
 40. *Győrffy Zs, Csala I, Sándor I.* Medical Students of Hungary. *Transforming Profession or Feminisation?* [Orvostanhallgatók Magyarországon. Átalakuló vagy elnőiesedő hivatás?] *Orvosi Hetilap* 2013;154:1950-8. [Hungarian] <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29766>.
 41. *Heiligers PJM.* Gender differences in medical students' motives and career choice. *BMC Med Educ* 2012;12:82. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6920-12-82>.
 42. *Győrffy Zs.* Licence to health: Morbidity and stress predic-

- tors among female Hungarian physicians. [Az (orvos) egészséghez való jog anomáliái - Morbiditás és stressztényezők a magyarországi orvosnők körében.] Budapest: Emberi Jogok Magyar Központja Közalapítvány; 2010. [Hungarian]
43. Györfly Zs, Ádám Sz. Somatic and mental morbidity of young female physicians. The emotional exhaustion is the missing link? [Fiatal orvosnők testi-lelki egészsége: Az emocionális kimerülés a hiányzó láncszem?] Orv Hetil 2013;154:20-7. [Hungarian]
<http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29521>.
44. Wang C, Sweetman A. Gender, family status and physician labour supply. Soc Sci Med 2013;94:17-25.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.06.018>.
45. Girasek E. The medical career choice motivations among Hungarian resident doctors [Rezidens orvosok szakterületválasztási és vidéki munkavállalási motivációi.] PhD értekezés; 2012 (kézirat). [Hungarian]
http://phd.sote.hu/mwp/phd_live/vedes/export/girasekmond.d.pdf Download: 2013. 10. 20.
<http://dx.doi.org/10.14753/SE.2013.1837>.
46. Dimitriadis K, von der Borch P, Störmann S, et al. Characteristics of mentoring relationships formed by medical students and faculty. Med Educ Online 2012;17:17242.
<http://dx.doi.org/10.3402/meo.v17i0.17242>.
47. Harrach A. The evolution of Balint-method. [A Bálint-módszer fejlődéstörténete.] Thalassa 2010;21(3):29-50. [Hungarian]
http://imago.mtapi.hu/a_folyoirat/e_szovegek/pdf/%2821%292010_3/Pages%20from%20029-050_Harrach.pdf. Download: 2013.04.08.

THROMBOCYTOPENIA WITH GABAPENTIN USAGE


Dilek ATAĞLI¹, Burcu YUKSEL², Pelin Dogan AK³, Hande SARIAHMETOĞLU⁴, Hüseyin SARI¹

¹Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, I. Neurology Department Bakirkoy 34147 Istanbul, Turkey

²Antalya Research and Training Hospital, Neurology Department Muratpasa 07050 Antalya, Turkey

³Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital, Neurology Department Kadıkoy 34752 Istanbul, Turkey

⁴Çatalca State Hospital, Çatalca/Istanbul, Turkey

 English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0270> | www.elitmed.hu



GABAPENTIN HASZNÁLATÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ THROMBOCYTOPENIA

Atakli D, Ass. Prof., Yuksel B, MD; Ak PD, MD; Sariahmetoglu H, MD; Sari H, MD
Ideggyogy Sz 2015;68(7-8):270-272.

Gabapentin is an antiepileptic drug approved for adjunctive therapy for partial seizures. We report a case of a patient who had thrombocytopenia with the dose of 2400 mg/day of gabapentin. The causal relationship between gabapentin and thrombocytopenia was revealed by dramatic increase in thrombocyte count following the cessation of the gabapentin treatment. To our knowledge, this is the first case report with a hematopoietic side effect of gabapentin.

Keywords: *thrombocytopenia, gabapentin, epilepsy, tuberculosis*

A gabapentin a parciális rohamok kiegészítő terápiájára törzskönyvezett antiepileptikum. Olyan beteg esetét ismertetjük, akinél thrombocytopenia alakult ki 2400 mg/nap gabapentin alkalmazása mellett. A gabapentin és a thrombocytopenia oki összefüggését igazolta a thrombocytaszám drámai emelkedése a gabapentinkezelés abbahagyása után. Ismereteink szerint ez az első esetismertetés a gabapentin haematopoeticus mellékhatásáról.

Kulcsszavak: *thrombocytopenia, gabapentin, epilepszia, tuberculosis*

Correspondent: Dr. Burcu YUKSEL, Antalya Research and Training Hospital, Neurology Department 07050 Muratpaşa/Antalya, Turkey. Phone: +90-242-238 39 85; fax: +90-242-2494462, e-mail: dr.burcuy@hotmail.com

Érkezett: 2015. január 26. Elfogadva: 2015. február 20.

In the literature, gabapentin has not been associated with the changes in hematopoietic system. We represent an epileptic patient who had thrombocytopenia occurred after receiving gabapentin. While reducing dosage, thrombocyte count dramatically increased.

Materials and methods

A 33 year-old male, who had been diagnosed for epilepsy at the age of 15, suffers from complex partial seizures. He had seizures 4 or 5 times a day and

was admitted to our outpatient clinic at the age of 23 with signs of mild intoxication. Electroencephalography (EEG) and brain magnetic resonance imaging (MRI) were all normal. He was using phenytoin 350 mg/day and barbexaclone 350 mg/day. The serum phenytoin and barbexaclone levels were above the normal range. Subsequently, he was hospitalized with the aim of changing the treatment and carbamazepine was prescribed. In the following three years, he was still experiencing frequent seizures (7-8 seizures/day). Lamotrigine (300 mg/day) was added to carbamazepine (600 mg/day). The frequency of seizures decreased from

7-8 seizures/day to 2-3 seizures/day. However, thereafter frequent seizures have restarted. Video EEG recordings were performed for three days. Bilateral centrofrontal (predominant on the right side) hyperexcitability was observed. While tapering lamotrigine, levetiracetam was introduced to treatment but the frequency of seizures increased significantly. Meanwhile, he noticed a soft tissue mass on his neck and after drainage, the culture of the aspirated fluid was negative. Levetiracetam was tapered and discontinued, the following topiramate and valproic acid trial did not provide any improvement. Eight years after first admission, gabapentin (2400 mg/day) was started. With this therapy, the number of seizures decreased dramatically (1-2 seizures/day) and the patient began to experience seizure free days. At the beginning of gabapentin treatment, the blood thrombocyte (PLT), leukocyte (WBC) and erythrocyte (RBC) counts were 251 000/mm³, 4200/mm³, 4.97×10⁶/mm³, respectively. After three months of this therapy, he was hospitalized at clinical microbiology and infectious diseases clinic due to hepatosplenomegaly, fever and abscesses. Miliary tuberculosis was diagnosed and the antituberculosis treatment was started. After 15 days, a pancytopenia dominated by thrombocytopenia has developed and the treatment was stopped because pancytopenia was thought to be triggered by this therapy (WBC: 2380/mm³, PLT: 57 000/mm³, RBC: 3.8×10⁶/mm³, hemoglobin: 11 g/dl, hematocrit: 32%). Thrombocyte replacement was performed. However, the thrombocyte count did not increase; bone marrow needle aspiration was performed and there was no evidence of systemic involvement. After twenty days, antituberculosis therapy was restarted. It was thought that pancytopenia might be related to carbamazepine and was tapered to 400 mg/day, but thrombocyte count did not increase. Due to ongoing thrombocytopenia, bone marrow biopsy was performed. The result of bone marrow biopsy confirmed the spread of tuberculosis by determining the necrotizing epithelioid granulomas along with Langhans' giant cells in the biopsy material. The patient was discharged with the antituberculosis treatment after three months. While erythrocyte count increased and leukocyte count remained stable, thrombocyte count continued to decrease. One month later, the thrombocyte count was found to be 6000/mm³ and gingival hemorrhagia occurred, therefore he was hospitalized once again. At that time, the seizures were well-controlled. However, since the thrombocytopenia might have been related to gabapentin usage, we withdrew only the dosage at the afternoon. One week later, the thrombocyte count was found to be

Table 1. Blood count during the hospitalization while reducing gabapentin, dramatic increase of thrombocyte count has been observed

	WBC (mm ³)	RBC (mm ³)	PLT (mm ³)
Day 1	2.8×10 ³	4.84×10 ⁶	11×10 ³
Day 5	3.2×10 ³	5.35×10 ⁶	26×10 ³
Day 10	3.5×10 ³	5.55×10 ⁶	26×10 ³
Day 15	3.8×10 ³	5.45×10 ⁶	31×10 ³
Day 20	3.0×10 ³	5.21×10 ⁶	44×10 ³
Day 25	2.8×10 ³	5.24×10 ⁶	58×10 ³
Day 35	3.8×10 ³	5.27×10 ⁶	121×10 ³
Day 45	3.5×10 ³	5.26×10 ⁶	129×10 ³

PLT: platelet, RBC: red blood cell, WBC: white blood cell

12.000/mm³. Gabapentin was gradually reduced and stopped. After that, the thrombocyte count as well as the leukocyte count dramatically increased (**Table 1**). No significant change in seizure frequency was observed with pregabalin trial, nor did thrombocytopenia occurred. Currently, the patient uses carbamazepine 1000 mg/day, lamotrigine 200 mg/day, and the seizures continue with a frequency of 5-7/day.

Results

The causal relationship between gabapentin and thrombocytopenia was revealed by dramatic increase in thrombocyte count following the cessation of the gabapentin treatment.

Discussion

Gabapentin is an antiepileptic drug approved for adjunctive therapy for partial seizures. Although gabapentin has a remarkably good side effect profile, several studies showed that it may induce movement disorders as chorea, dyskinesia and choreoathetosis¹.

Additionally, in the literature, gabapentin has not been associated with hematopoietic changes. Many of the traditional antiepileptic drugs have life threatening idiosyncratic reactions. Mild leucopenia and megaloblastic anemia can develop with use of phenytoin. Carbamazepine can be associated with aplastic anemia or agranulocytosis. Pheno-barbital may cause folate depletion which may result in megaloblastic anemia and it is also associated with aplastic anemia and agranulocytosis. Valproate can have various effects on clotting

including thrombocytopenia, inhibition of platelet aggregation, reduction of factor VII complex and fibrinogen depletion. Although our patient had used all of the traditional antiepileptic drugs, we did not notice any hematopoietic side effects. The second generation antiepileptic drugs have a good safety profile for the hematopoietic system except for felbamate and a few cases with levetiracetam. Felbamate has been associated with aplastic anemia²⁻⁴ and a few cases with levetiracetam were reported to induce thrombocytopenia⁵⁻⁷.

In our case, thrombocytopenia was initially attributed to antituberculosis therapy. Some studies showed that drug-induced immune thrombocytopenia occurred during high dose intermittent therapy of rifampicin. Drug-dependent antibody recognizes the target on the platelet membrane. After withdrawing this therapy, the platelet count normalized in a short time. Only a few cases have shown thrombocytopenia during daily treatment of rifampicin⁸. Isoniazid is also known to cause thrombocytopenia and thrombocytopenia with pyrazi-

namide is extremely rare⁹⁻¹¹. In our case the daily treatment was preferred and after ceasing antituberculosis therapy, we did not observe any changes in thrombocyte count. Bone marrow biopsy confirmed the spread of tuberculosis; then we restarted antituberculosis therapy. But thrombocyte count still continued to decrease under this therapy after a period of three months, while erythrocyte count increased remarkably and leukocyte count remained stable. As per date, the most effective clinical response was obtained with the use of gabapentin. We tapered the dosage and in one week, the thrombocyte count increased from 6000/mm³ to 12 000/mm³. After the discontinuation of gabapentin, one and a half month later the thrombocyte count dramatically increased to 129 000/mm³.

In conclusion, thrombocytopenia was considered to be the side effect of gabapentin. The thrombocyte count showed gradual improvement after discontinuation. Although new antiepileptics have a good side effect profile, this possibility should always be considered with the usage of gabapentin.

REFERENCES

1. *Zesiewicz TA, Shimberg WR*. Chorea as a side effect of gabapentin in a patient with complex regional pain syndrome Type 1. *Clin Rheumatol* 2008;27(3):389-90. Epub 2007 Oct 16. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-007-0744-5>.
2. *Engel Jr. J, Pedley TA*. Epilepsy. A comprehensive textbook. Second ed. Philadelphia, 2008.
3. *La Roche SM*. A new look at the second-generation antiepileptic drugs: a decade of experience. *The Neurologist* 2007;13:133-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.nrl.0000256353.14257.7c>.
4. *Shorvon S*. Handbook of epilepsy treatment, second ed., London, 2005. <http://dx.doi.org/10.1002/9780470753286>.
5. *Sahaya K, Goyal MK, Sarwal A, et al*. Levetiracetam-induced thrombocytopenia among inpatients: a retrospective study. *Epilepsia* 2010;51(12):2492-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02788.x>. Epub 2010 Nov 18.
6. *Oghlakian R, Nock C, Koubeissi M*. A case of levetiracetam-induced thrombocytopenia. *Epileptic Disord* 2010; 12(4):335-7. <http://dx.doi.org/10.1684/epd.2010.0343>. Epub 2010 Nov 16.
7. *Meschede A, Runge U, Sabolek M*. Thrombocytopenia during levetiracetam therapy. *Epilepsy Res* 2008;80(1):91-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.03.002>.
8. *Pereira J, Hidalgo P, Ocqueteau M, et al*. Glycoprotein Ib/IX complex is the target in rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000;110(4):907-10. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02299.x>.
9. *Bansal R, Sharma PK, Sharma A*. A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide. *Indian J Pharmacol* 2013;45(4):405-7. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.114998>.
10. *Yakar F, Yildiz N, Yakar A, et al*. Isoniazid- and rifampicin-induced thrombocytopenia. *Multidiscip Respir Med* 2013 13;8(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-8-13>.
11. *Kant S, Verma SK, Gupta V, et al*. Pyrazinamide induced thrombocytopenia. *Indian J Pharmacol* 2010;42(2):108-9. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.64495>.

SPONDYLODESIS KÖVETŐEN KIALAKULT SZOMSZÉDOS SZEGMENTUM BETEGSÉG MEGOLDÁSA MINIMÁLISAN INVAZÍV, ANTEROLATERALIS FELTÁRÁSBÓL A LUMBÁLIS GERINCSZAKASZON: NEM SZÜKSÉGES DORSALIS MŰTÉT?

SCHWARCZ Attila¹, SZAKÁLY Péter², BÜKI András¹, DÓCZI Tamás¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, Pécs



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0273>

www.elitmed.hu

TREATMENT OF POST SPONDYLODESIS ADJACENT SEGMENT DISEASE WITH MINIMALLY INVASIVE, ANTEROLATERAL SURGERY ON LUMBAR SPINE: THERE IS NO NEED FOR DORSAL OPERATION?

Schwarcz A, PhD; Szakály P, PhD; Büki A, PhD, DSc; Dóczy T, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2015;68(7-8):273-277.

Kapcsolódó



click online

Spondylodesis – instrumentált fúziót – követően a lumbális szakaszon a szomszédos szegmentum betegség (SZSZB) kialakulásának a valószínűsége a 30%-ot is elérheti. Ezeknél betegeknél a rögzített gerincszegmentumtól általában cranialisan előrehaladott degeneratív elváltozások jönnek létre. Az így – másodlagosan – kialakuló instabilitás, esetleg gerincscsatorna-szűkület, spondylolisthesis és/vagy foraminalis szűkület a fájdalmak kiújulásához vezethet, melyek konzervatív kezelésre nem mindig reagálnak. A szomszédos szegmentum betegség hagyományos sebészi kezelése újbóli dorsalis feltárásból és a spinalis instrumentált fúzió kiterjesztéséből áll, sokszor a korábbi implantátumot is cserélni kell. Ez nagyobb műtéti megterhelést, szövődémenyvesztést jelent a betegekre nézve. Esetismertetésünkben egy új, Magyarországon eddig nem alkalmazott technikát mutatunk be a szomszédos szegmentum betegség kezelésére, melynek során anterolaterális feltárást, hasfali rácsmetszést alkalmazva, retroperitonealisán jutunk a lumbális gerincszakaszhoz. Itt a m. psoas dorsal felé tartva discectomiát végzünk, majd az intervertebrális csontos fúziót egy nagyméretű, csonttal vagy csontpótló anyaggal tömött, műanyag távtartó (cage) segítségével érjük el. A nagyméretű cage az anularis feszülés kiváló helyreállítását, azonnali primer stabilitást és igen nagy fúziós felszint biztosít. A cage behelyezése sokszor önmagában elegendő, azonban szükség esetén további laterális rögzítőrendszer is alkalmazható a nagyobb stabilitás elérése céljából. Az új technika minimális vérvesztéssel, rövid műtéti idővel és a betegek számára minimális műtéti megterheléssel jellemezhető.

Kulcsszavak: szomszédos szegmentum betegség, spondylodesis, cage

Adjacent segment disease (ASD) occurs with a probability of 30% in the lumbar spine following spinal fusion surgery. Usually advanced degenerative changes happen cranially to the fused lumbar segment. Thus, secondary spinal instability, stenosis, spondylolisthesis, foraminal stenosis can lead to the recurrence of the pain not always amenable to conservative measures. A typical surgical solution to treat ASD consists of posterior revision surgery including decompression, change or extension of the instrumentation and fusion to the rostral level. It results in a larger operation with considerable risk of complications. We present a typical case of ASD treated surgically with a new minimally invasive way not yet performed in Hungary. We use anterolateral abdominal muscle splitting approach to reach the lumbar spine through the retroperitoneum. A discectomy is performed by retracting the psoas muscle dorsally. The intervertebral bony fusion is achieved by implanting a cage with large volume that is stuffed with autologous bone or tricalcium phosphate. A cage with large volume results in excellent annulus fibrosus tension, immediate stability and provides large surface for bony fusion. A stand-alone cage construct can be supplemented with lateral screw/rod/plate fixation. The advantage of the new technique for the treatment of ASD includes minimal blood loss, short operation time, significantly less postoperative pain and much less complication rate.

Keywords: adjacent segment disease, spondylodesis, cage

Levelező szerző (correspondent): Dr. SCHWARCZ Attila, Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika; 7624 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-30) 408-7312, fax: (06-72) 535-932, e-mail: attila.schwarcz@aok.pte.hu

Érkezett: 2015. április 8. Elfogadva: 2015. május 10.

A szomszédos szegmentum betegség (SZSZB) a korábban operált gerincszegmentum(ok)-kal szomszédságban, általában a cranialisan következő szegmentumban alakul ki. Degeneratív elváltozások jönnek létre, azonban ezek nem mindegyike okoz panaszt. Azok a panaszt okozó, radicularis fájdalomban, derékfájdalomban, alsó végtagi zsibbadásban megnyilvánuló esetek igényelnek kezelést, amelyek konzervatív kezelésre nem javulnak. Az SZSZB oka nem ismert. Genetikai és életkorral együtt járó gerincdegeneráció, illetve a korábbi műtét által okozott instabilitás, a sagittalis egyensúly rosszabbodása mind hozzájárulhat a kialakulásához (1). Iatrogén okokat említve, főleg laminectomia (instabilitás!) és szegmentális fúziós műtétek után alakul ki 8–30%-os valószínűséggel, 5–10 évvel a gerincműtétet követően (2–5).

Az utóbbi évtizedekben az instrumentált gerincfúziós műtétek száma sokszorosára emelkedett, ebből következően az SZSZB egyre nagyobb számban fordul majd elő az operált gerincbetegek esetében.

Az SZSZB megoldása a hagyományos gerincsebészeti technikával általában nagy megterhelést jelent a betegek számára. A típusos műtét a korábban operált gerincszakasz újbóli feltárása, majd a feltárás kiterjesztése cranialisan (6). Az SZSZB szegmentumában sokszor dekompresziót, például laminectomiát végeznek. Ezt követően a korábbi – már fuzionált – gerincszakaszhoz történik a további fixáció az instrumentárium kiterjesztésével, egy rendszerbe foglalásával. A revíziós műtét alatt a vérvesztés is nagyobb, általában 16%-kal, mint a primer műtétek során; Smorgick és munkatársainak tanulmányai alapján átlagosan 1600 ml (7).

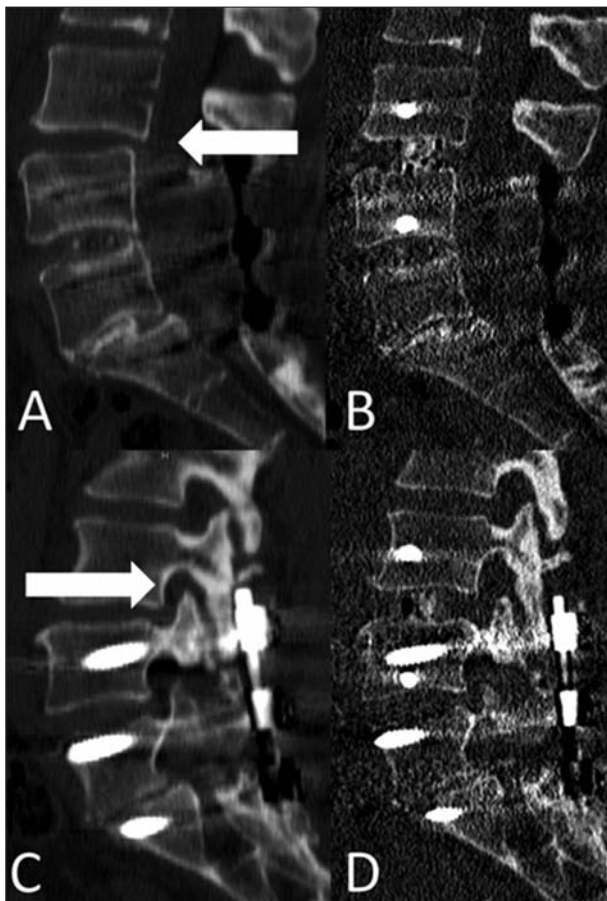
Az utóbbi években az SZSZB sebészi kezelésére minimálisan invazív megoldás is lehetséges (6). Az oldalról transpsoas feltárásból (extreme lateral interbody fusion, XLIF) behelyezett, csigolyák közötti távtartó (cage) önmagában megoldást jelenthet, ha az elülső és hátulsó hosszanti szalag, valamint az anulus fibrosus kellőképpen megfeszül (8). A „stand-alone” konstrukció mellett dorsalis vagy ventralis csavaros/rudas/lemezes rendszerrel növelhető a fixáció erőssége (6). Az XLIF direkt lateralis technika hátránya a transpsoas feltárásból adódik. A betegek 20–30%-ában alakul ki (általában L3–L4 idegyöki károsodás miatt) a comb elülső részére lokalizálódó paraesthesia és a m. quadriceps femoris és/vagy m. iliopsoas átmeneti paresis (9, 10).

Esetismertetésünkben egy Magyarországon eddig nem ismert technikát mutatunk be, mely nemzetközi szinten is újdonságnak számít: minimálisan

invazív nagy méretű XLIF-cage implantációja, anterolateralis retroperitonealis feltárásból, a lumbális gerincszakaszon rácsmetszést alkalmazva. Ez a megközelítés egyrészt magában hordozza az XLIF előnyeit (például nagyobb cage-méret, indirekt dekompreszió – minimális hegesedés az idegelemek körül, minimális vérvesztés stb.), másrészt kiküszöböli annak hátrányait (például költséges elektrofiziológiai monitorizálás szükségessége, m. quadriceps és m. iliopsoas paresis stb.). Az új technika segítségével az SZSZB esetében nem feltétlenül szükséges újabb dorsalis feltárás: önmagában egy elülső feltárás elegendő a cage, illetve szükség esetén a csavaros rudas/lemezes rögzítőrendszer implantációjához.

Esetismertetés

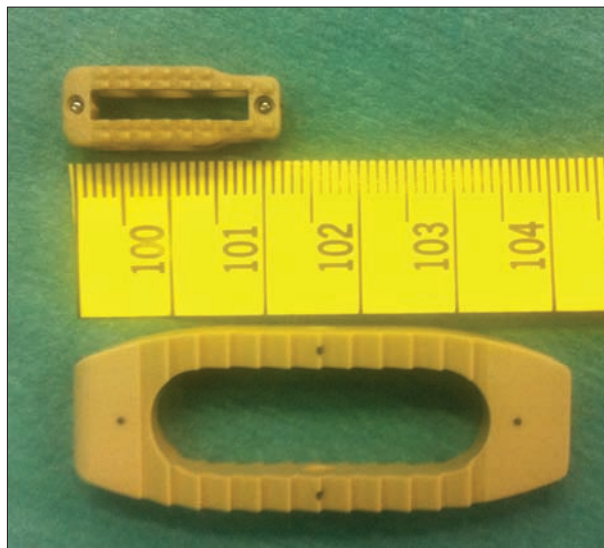
A nőbeteget LV–SI. spondylolistesis miatt operáltuk 2004-ben, dorsalis csavaros-rudas fixáció és posterolateralis fúzió történt. A beteget 2005-ben deréktáji panaszok miatt újra vizsgáltuk, a beültetett fixációs rendszer elégtelenségére, csavarlazulásra derült fény. Újabb műtétet végeztünk, melynek során az LV–SI. porckorongot csontallografttal töltöttük fel, illetve az LIV–LV. porckorongba szintén csontallografttal töltött PLIF-cage-ek kerültek. A dorsalis fixációt kiterjesztettük, LIV–LV–SI. rögzítés történt. A beteg állapota ezt követően tartósan javult, lényegében fájdalommentessé és teljesen munkaképesé vált. Kilenc panaszmentes év után, 2014 végén a comb elülső felszínére sugárzó fájdalom, zsibbadás jelentkezett, terhelésre fokozódó derékfájdalmak mellett. A lumbális gerincről kontroll-CT-vizsgálat készült, mely az LIII–LIV. szegmentumban, funkcionális röntgen alapján instabil, retrolisthesist és kétoldali foraminalis szűkületet mutatott (1. ábra). Az előbbi a beteg derékfájdalmait, az utóbbi a radicularis tüneteit magyarázza – azaz klasszikus szomszédos szegmentum betegség alakult ki a fúziós műtétet követően kilenc évvel. A kórállapot hagyományos megoldása a korábbi feltárás és fixáció cranialis kiterjesztése volna. Ehhez a teljes korábbi instrumentáriumot el kellett volna távolítani, mivel a 2005-ben beültetett Synthes USS rendszer nem hosszabbítható meg. Az LIII–LIV. intervertebralis részbe PLIF vagy TLIF technikát alkalmazva távtartót kellett volna helyezni, mely az epiduralis vénás vérzések miatt komolyabb vérvesztéssel is járhat. Mindezeket figyelembe véve minimálisan invazív elülső feltárást választottunk a fúzió kiterjesztésére és a foraminalis magasság helyreállítására.



1. ábra. Preoperatív (A, C) és posztoperatív (B, D) képek láthatók a lumbális gerincszakasról. Az A képen nyíl jelzi a kialakult retrolisthesis, a B képen a porckorong magasságának helyreállítása, illetve a retrolisthesis korrekciója látszik. Látható továbbá az LIII–LIV. csigolyák között a beültetett cage. A C képen a radicularis panaszt okozó foraminalis szűkületet nyíl mutatja. Az LIII. csigolya „megemelésével” a foraminalis magasság is helyreállt (D), a mérete hasonlóná vált a cranialisabban elhelyezkedő normális tágasságú intervertebralis foramenhez.

MINIMÁLISAN INVAZÍV ELÜLSŐ FÚZIÓ ÉS RÖGZÍTÉS – SEBÉSZI TECHNIKA

Az LIII–LIV. porckorongra centrálva a csípőlapát felett a beteg bal oldalán körülbelül 8 cm hosszú metszést ejtettünk, majd rácsmetszést alkalmazva a m. obliquus externus, internus és transversus rostokat megkímélve jutottunk a peritoenumzsák oldalához. Innen retroperitonealisan a m. psoas dorsalis felé tartva Synframe-feltároló segítségével az LIII–LIV. porckorongot látótérbe hoztuk. Dissectomiát végeztünk, majd a porckorongba jó anularis fe-

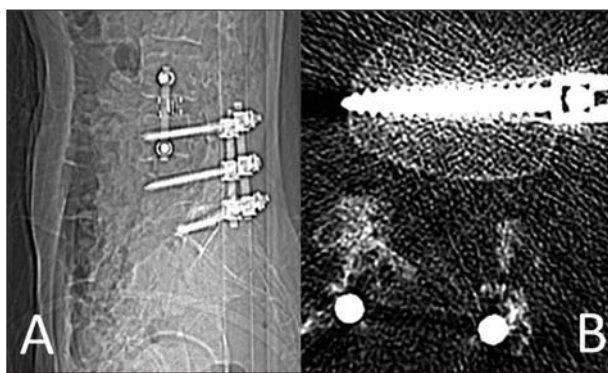


2. ábra. A képen centiméterskálához viszonyított PLIF (felső implantátum, Plivios, Synthes) és XLIF (alsó implantátum, Clydesdale, Medtronic) cage látszik. Normális esetben a PLIF cage-ből kettőt ültetnek be, de még így is az alátámasztási, illetve fúziós felszíne jóval kisebb az XLIF cage-hez viszonyítva.

szülést biztosító, a műtét előtti porckorongmagassághoz képest 4 mm-rel magasabb nagyméretű XLIF-cage-et (Medtronic Clydesdale) ültettünk be (2. ábra). A cage belsejébe trikálcium-foszfát (Chronos, Synthes) csontpontló őrlemény került az LIII. csigolyatestből nyert csontvelő-aspirátummal keverve. Ezt követően szintén ugyanebből a feltárolóból BBraun S4. bicorticalisan elhelyezett csavarokat ültettünk oldalról az LIII. és LIV. csigolyák testébe, majd rúddal, illetve záró csavarokkal rögzítettük a rendszert (3. ábra). Ezt követően rétegesen sebet zártunk. A műtéti idő 90 perc volt, vérvesztés körülbelül 10 ml (szívó használatára nem volt szükség!).

A műtétet követő első napon a beteget mobilizáltuk, segédeszköz nélkül önállóan járóképesévé vált, a műtéti sebnek megfelelően érzett minimális fájdalmat. Alsó végtagi zsibbadása jelentősen csökkent, derékfájdalmai szintén mérséklődtek, terhelésre nem fokozódtak. A műtétet követő 3. napon emittálható állapotban volt. Hathetes kontrollvizsgálaton a korábbi derék- és alsó végtagi fájdalom megszűnt, minimális kétoldali, a comb alsó felszínére lokalizálódó zsibbadást panaszolt.

A kontroll-CT-vizsgálat a beültetett implantátumok jó helyzetét mutatta: a retrolisthesis korrigáltuk, illetve a foraminalis szűkületet az LIII. csigolya megemelésével megszüntettük (1. ábra).



3. ábra. A képeken műtét utáni kontrollfelvételek láthatók. Az áttekintő oldalirányú CT-képen (A) az LIII–LIV. csigolyák közötti cage, illetve a rögzítéshez használt csavaros rudas rendszer látszik. Az LIV. csigolyában mind a korábban dorsalisán behelyezett transpedicularis csavarok, mind az oldalról a csigolyatestbe közvetlenül behelyezett bicorticalis csavarok megfigyelhetők. A rögzítéshez használt bicorticalis csavar helyzete látható az LIII. csigolyatest axialis CT-metszetén (B)

Megbeszélés

Az SZSZB kezelése komoly kihívást jelent a hagyományosan alkalmazott dorsalis feltárásból. Sokszor a korábbi instrumentárium teljes cseréje, majd a fixáció kiterjesztése szükséges (6). Az intervertebrális fúzió előkészítéséhez PLIF vagy TLIF technikát alkalmaznak általában. Ezek összességében a nagy feltárás, újbóli izomleválasztás miatt jelentős mennyiségű vérzés- és fokozott infekciókockázatot jelentenek. Továbbá az ideggyökök, durazsák körüli preparáció idegelemek sérülésével járhat, illetve hosszabb távon a nagyobb hegesedés miatt az ideggyökök kompresszió alá kerülhetnek, mely „failed-back” szindrómához vezethet (11). Az általunk ismertetett technikával indirekt dekompreszió érhető el, azaz hegesedés nélkül, kisebb „failed-back veszéllyel” lehet intervertebrális fúziót végezni.

Az esettanulmányban bemutatott anterolaterális behelyezhető XLIF-cage-nek a lumbális szakaszon számos előnye van a hagyományos transforaminalis (TLIF) vagy posterior irányból (PLIF) behelyezett cage-ekkel szemben: 1. a jóval nagyobb

cage-méret miatt az alátámasztás jobb, nagyobb stabilitást eredményezve (2. ábra); 2. jóval nagyobb felszín biztosítja a csontos fúzió létrejöttére; 3. az indirekt dekompreszió az idegelemek nem okoz hegesedést, ellentétben a hátsó műtétek során alkalmazott direkt dekompreszióval; 4. a feltárás/behelyezés során a vérvesztés minimális, szemben a hátsó feltárásnál a jelentkező, sokszor jelentős epidurális vénás vérzéssel; 5. nincs izomleválasztás, izomdestrukció, a cage a hasizomrostok megkímélésével egy rácsmetszés segítségével implantálható; 6. a gerinc teljes hátsó ízületi/szalag rendszere megkímélhető; 7. a canalis spinalis átmérője is növekszik, átlagosan 30–50%-kal (12), azaz az új technika a dekompresziós laminectomiát vagy a bilaterális arcotomiát is kiválthatja.

Az általunk alkalmazott anterolaterális behelyezés a direkt laterális transposas XLIF-hez képest is előnyösebb: nem szükséges költséges elektrofiziológiai monitorozó rendszer a cage beültetéséhez, továbbá nem jön létre átmeneti ideggyöki károsodás a transposas feltárásból fakadóan.

A bemutatott eset sebészi megoldását érheti az a kritika, hogy a két csavarból és rúdból álló rendszer nem nyújt kellő stabilitást, főleg a rotációs mozgásokkal szemben. Az irodalmi adatok alapján a beültetett cage önmagában elegendő a stabilitás és fúzió megteremtésére (8). A műtét során igen nagy anularis feszülést tudunk elérni, ennek ellenére további kiegészítő fixáció mellett döntöttünk. Nyilván további két csavarral is akár kibővíthető az eljárás, vagy egy erre dedikált ventralis csavaros lemezes fixációs rendszer alkalmazható (például Telefix, Synthes), amennyiben az adott helyzetben a sebész ezt indokoltnak látja.

Összefoglalva, a bemutatott eset az SZSZB problémájára minimálisan invazív megoldást nyújt, ami a betegek számára rövid távon egyértelműen előnyösebb: jóval kisebb fájdalom, kisebb vérzés- és infekcióveszély, korai mobilizáció, korai kórházi emisszió. Hosszú távú követési adatok még nem állnak rendelkezésünkre, de előzetes adatok alapján az XLIF fúziós eredmények megegyeznek a hagyományos technikával (13). Az általunk bemutatott, Magyarországon elsőként alkalmazott, új anterolaterális, minimálisan invazív eljárás még az XLIF transposas technikánál is előnyösebb.

IRODALOM

1. Radcliff KE, Kepler CK, Jakoi A, Sidhu GS, Rihn J, Vaccaro AR, et al. Adjacent segment disease in the lumbar spine following different treatment interventions. *Spine J* 2013;13:1339-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2013.03.020>.
2. Cheh G, Bridwell KH, Lenke LG, Buchowski JM, Daubs MD, Kim Y, Baldus C. Adjacent segment disease following lumbar/thoracolumbar fusion with pedicle screw instrumentation: a minimum 5-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:2253-7. <http://dx.doi.org/10.1097/BRS.0b013e31814b2d8e>
3. Jansson KA, Németh G, Granath F, Blomqvist P. Spinal stenosis re-operation rate in Sweden is 11% at 10 years – a national analysis of 9,664 operations. *Eur Spine J* 2005;14:659-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-004-0851-9>
4. Katz JN, Lipson SJ, Chang LC, Levine SA, Fossel AH, Liang MH. Seven- to 10-year outcome of decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine* 1996;21:92-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199601010-00022>
5. Radcliff KE, Kepler CK, Maaieh M, Anderson DG, Rihn J, Albert T, et al. What is the rate of lumbar adjacent segment disease after percutaneous versus open fusion? *Orthop Surg* 2014;6:118-20. <http://dx.doi.org/10.1111/os.12103>.
6. Wang MY, Vasudevan R, Mindea SA. Minimally invasive lateral interbody fusion for the treatment of rostral adjacent-segment lumbar degenerative stenosis without supplemental pedicle screw fixation. *J Neurosurg Spine* 2014;21:861-6. <http://dx.doi.org/10.3171/2014.8.SPINE13841>.
7. Smorgick Y, Baker KC, Bachison CC, Herkowitz HN, Montgomery DM, Fischgrund JS. Hidden blood loss during posterior spine fusion surgery. *Spine J* 2013;13:877-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2013.02.008>.
8. Palejwala SK, Sheen WA, Walter CM, Dunn JH, Baaj AA. Minimally invasive lateral transpoas interbody fusion using a stand-alone construct for the treatment of adjacent segment disease of the lumbar spine: review of the literature and report of three cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;124:90-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.06.031>.
9. Grimm BD, Leas DP, Poletti SC, Johnson DR 2nd. Post-operative complications within the first year after extreme lateral interbody fusion: Experience of the first 108 patients. *J Spinal Disord Tech* 2014 Aug 5. [Epub ahead of print].
10. Ahmadian A, Deukmedjian AR, Abel N, Dakwar E, Uribe JS. Analysis of lumbar plexopathies and nerve injury after lateral retroperitoneal transpoas approach: diagnostic standardization. *J Neurosurg Spine* 2013;18:289-97. <http://dx.doi.org/10.3171/2012.11.SPINE12755>.
11. Epter RS, Helm S 2nd, Hayek SM, Benyamin RM, Smith HS, Abdi S. Systematic review of percutaneous adhesiolysis and management of chronic low back pain in post lumbar surgery syndrome. *Pain Physician* 2009;12:361-78.
12. Elowitz EH, Yanni DS, Chwajol M, Starke RM, Perin NI. Evaluation of indirect decompression of the lumbar spinal canal following minimally invasive lateral transpoas interbody fusion: radiographic and outcome analysis. *Minim Invasive Neurosurg* 2011;54:201-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1286334>.
13. Arnold PM, Anderson KK, McGuire RA Jr. The lateral transpoas approach to the lumbar and thoracic spine: A review. *Surg Neurol Int* 2012;3(Suppl 3):S198-215. <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.98583>.

AZ LGI1-ENCEPHALITIS HAZÁNKBAN ELSŐKÉNT DIAGNOSZTIZÁLT ESETE

SZÓTS Mónika¹, MARTON Annamária¹, ILLÉS Zsolt², BAJZIK Gábor³, NAGY Ferenc¹

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár

²Department of Neurology and Institute of Clinical Research, Odense University Hospital,
University of Southern Denmark, Denmark

³Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézet, Kaposvár



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0279>

www.elitmed.hu

LG11 ENCEPHALITIS: THE FIRST HUNGARIAN PATIENT

Szóts M, MD; Marton A, MD; Illés Zs, MD; Bajzik G, MD;
Nagy F, MD

Ideggyogy Sz 2015;68(7-8):279-285.

Kapcsolódó



cikk online

Az utóbbi évek kutatásai alapján a limbicus encephalitisek egyik csoportjában nem a káliumcsatornák (voltage gated potassium channels, VGKC) ellen termelődnek ellenanyagok, hanem az LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) – a VGKC-komplex részének tekinthető – transzszinaptikus fehérje ellen. A betegeknél epilepsziás roszullétek, szubakut módon neuropszichiátriai tünetek, mint pszichózis, memóriakárosodás, kognitív és viselkedésbeli zavarok alakulhatnak ki. A faciobrachialis dystoniás görcs (FBDS) a kórkép egyik legfőbb jellegzetessége. Az MRI az esetek több mint felében eltérést mutat, a liquorvizsgálat negatív. Felhívó jel a hyponatraemia, mely kezdetben akár félrevezető is lehet. A korai felismerés és a mielőbbi immunterápia hangsúlyozandó, a klinikai javulást az antitestszint mérésével is követhetjük.

Egy 64 éves férfi esetét ismertetjük, aki gyorsan reagált az alkalmazott plazmaferézisre, pár héten belül jelentős javulást mutatva.

Kulcsszavak: limbicus encephalitis, memória, epilepszia, hyponatraemia

In the recent years, it has been increasingly recognised that in a group of limbic encephalitis antibodies are directed against the scaffolding protein LGI1 (Leucine-rich glioma inactivated 1), which is part of the voltage gated potassium channel (VGKC) complex on neural synapses. Patients present with seizures and subacute history of neuropsychiatric symptoms, including psychosis and changes in memory, cognition, behaviour. Faciobrachial dystonic seizures can be observed, which are highly characteristic for LGI1 encephalitis. MRI shows medial temporal abnormalities in more than half of the cases. CSF evaluation is usually normal. Hyponatremia is frequently associated and may confuse the initial diagnosis. Early recognition and prompt initiation of immunotherapies are of great importance. The clinical improvements often correlate with the antibody levels. We present the case of a 64-year old man, who responded quickly to plasma exchange and major improvement was noted within few weeks.

Keywords: limbic encephalitis, memory, epilepsy, hyponatremia

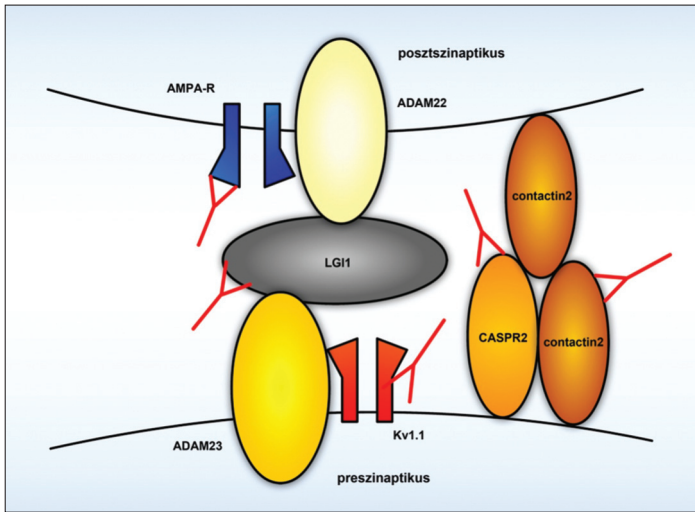
Levelező szerző (correspondent): Dr. SZÓTS Mónika, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztály; 7400 Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–32. Telefon: (06-82) 501-300, fax: (06-82) 510-486, email: szots.monika@kmmk.hu

Érkezett: 2013. június 26.

Elfogadva: 2013. szeptember 14.

2004-ben jelent meg az első közlemény a VGKC (voltage gated kalium channel) ellen termelődő ellenanyagok okozta limbicus encephalitisről (LE) mint immunterápiára potenciálisan reagáló entitásról *Angela Vincent* és munkatársai tollából¹. Az elmúlt évek kutatásai a VGKC-komplex szerkezetének pontosabb feltérképezésé-

vel azonban egyfajta paradigmaváltáshoz vezettek. A kiindulási pontot az a kérdésfeltevés jelentette, miszerint hogyan lehetséges egyetlen receptor elleni immunreakcióval különböző betegségek, fenotípusok jelenlétét magyarázni. Ismert tény volt, hogy VGKC elleni antitestet tudtak kimutatni Morvan-szindrómában szenvedőknél, de hasonló eredmény-



1. ábra. Az LGI1 mint transzszinaptikus állványfehérje a VGKC-komplexen belül. Az ADAM22 és ADAM23 ellen külön jelenleg nem ismert ellenanyag

re jutottak neuromyotoniás betegeknél, illetve limbicus encephalitisek szérumának vizsgálata során is. VGKC ellenanyagokkal hoztak összefüggésbe újonnan felfedezett epilepsziászindrómákat. A kérdést megválaszolandó, 2010-ben jelentek meg az első kísérleti eredmények²: a VGKC számos egyéb proteinnel szorosan asszociált komplexnek tekintendő, így leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1), contactin-associated protein 2 (CASPR2) és contactin-2 ellen direkt termelődő ellenanyagokat sikerült igazolni. LGI1-ellenanyagot elsősorban LE-ben és faciobrachialis dystoniás rohamban (faciobrachial dystonic seizure, FBDS) szenvedő betegeknél lehet kimutatni (a támadáspont a központi idegrendszerben található), míg a CASPR2 elleni antitest a Morvan-szindrómások és neuromyotoniások (Isaac-szindróma) sajátossága; az antigén a központi és a perifériás idegrendszerben egyaránt expresszálódik. Néha átfedés is igazolható, így LGI1-antitest jelenléte fordulhat elő ritkán Morvan-szindrómában vagy CASPR2 antitest LE-ben³. A contactin-2 ellen termelt ellenanyagok sokkal ritkábbak, mint ez a két antitest.

Az LGI1 a VGKC-komplexen belül szinaptikus állványfehérjeként szerepel (**1. ábra**). Az extracelluláris, szekretált LGI1 a preszinaptikus ADAM23 fehérjét köti a posztzinaptikus ADAM22 molekulához. Az ADAM22-LGI1-ADAM23 kötéssel transzszinaptikus fehérjekomplex jön létre, mely a preszinaptikus káliumcsatornát (Kv1.1) és a posztzinaptikus AMPA-receptor-állványt is magába foglalja, és ezáltal az AMPA-receptor mediálta szinaptikus jelátvitelt szabályozza. Az LGI1/ADAM molekulákat a hippocampus gátló interneuronjai

expresszálják, deficiens működésük során a következményes AMPA-diszfunkció a hippocampus izgalmát okozhatja⁴. LGI1-mutáns egereknél dystoniás, myoclonusos, generalizált görcsöket figyeltek meg⁵⁻⁷, illetve az LGI1 mutációja autoszomális domináns temporalis lebeny epilepsziát okoz⁸⁻¹⁰. A paradigmaváltás a VGKC ellen termelt ellenanyagokkal szemben a VGKC-komplex alkotóelemei ellen irányuló antitesteket hangsúlyozza⁴, és mivel a komplex domináns antigénje (LGI1) a szinaptikus funkciót szabályozza, az „autoimmun szinaptikus encephalopathia” fogalmát vezették be. A sejtfelületi antigének ellen termelt ellenanyagok döntően IgG4-antitestek, ezért nem indítanak be komplement mediálta destruktívot, csupán modulálják az antigén működését: feltehetően az ellenanyagok két LGI1-molekulát keresztbekötnek, és ezáltal a molekula internalizálódik. Mindez felhívja a figyelmet a betegségek korai felismerésének szükségességére is, hiszen egy reverzibilis, adekvát terápiával befolyásolható funkciózavarról, és nem a neuronális membrán vagy szinapszis destruktívójáról van szó⁴.

Klinikai kép

Az LGI1-encephalitis előfordulási gyakoriság szerint az NMDAR (N-metil-D-aszpartát-receptor) -encephalitist követi¹¹. Míg ez utóbbi az immunmediálta LE-k közel 2/3-át lefedte, LGI1-antitestet tudtak igazolni az esetek 7%-ában. A két betegségcsoport alapvető különbségeket, részben azonban megegyező jellegzetességeket is mutathat (**1. táblázat**)^{3, 4}.

A LGI1-encephalitisben szenvedő betegek általában 50 évesnél idősebbek, férfi predomanciával. A kórkép akut, szubakut kezdetű memóriazavarral, zavartsággal, agitációval, egyéb pszichiátriai tünetekkel, temporalis lebeny epilepsziával jelentkezhet, pszichózis, illetve cryptogen epilepszia kezdeti diagnózisával. Néha az előzményben szisztémás fertőzés szerepel. A REM-fázishoz köthető alvászavar gyakori, míg a startle jelenség, hypothermia, ataxia, intestinalis pseudoobstrukció csak individuálisan volt megfigyelhető¹²⁻¹⁶. A bevezetőben említett új epilepsziászindróma (FBDS) fogalmát az LGI1-encephalitisszel szoros összefüggésben kezdték el használni. Az arca (grimaszolás), karra (dystoniform tartás), ritkábban alsó végtagra és törzsre lokalizálódó unilaterális, gyorsan, pár másodperc alatt lezajló, naponta azonban akár több százszor is detektálható rosszullétek *Irani* és munkatársai kutatási eredményei alapján az esetek mintegy 77%-ában megelőzték a limbicus encephalitis megjelenését, így az FBDS klinikai indikátorként használható és urgens antitest-meghatározást

1. táblázat. Az LGII- és NMDAR-encephalitis összehasonlítása

	VGKC-komplex antitest (általában LGII-antitest)	NMDAR-antitest
Nemek aránya (férfi:nő)	2:1	1:3
Életkor	általában >50 év	általában <50 év
Célantigén	LGII >>> CASPR2	NMDAR alegység: NR1
Tumorasszociált	ritkán, ha igen: SCLC, thymoma	ovariális teratoma (20–50%)
Klinikum	amnézia, zavartság, temporalis lebeny rohamok	pszichiátriai tünetek, amnézia, zavartság, görcsök, perioralis dyskinesia, akinekus mutismus.
Megkülönböztető klinikai jegyek	Faciobrachialis dystoniás rohamok, az amnéziát és zavartságot megelőzve.	Choreoathetoid mozgások általában napokkal, hetekkel a pszichiátriai tüneteket követően.
Labor	Hyponatraemia (SIADH következtében, körülbelül 60%-ban).	–
MRI	Bilateralis hippocampalis T2/FLAIR jelintenzitás-fokozódás (60%-ban). A maradék 40%-ában az eltérés unilateralis vagy hiányzik.	Gyakran negatív lelet. Néha nem specifikus jelintenzitás-fokozódás vagy medialis temporalis lebeny eltérés.
Liquor	Legtöbbször nincs pleiocytosis vagy OGP. Antitest-pozitivitás sok betegnél.	Korai lymphocytás pleiocytosis, később OGP. A legtöbb betegnél detektálható az antitest.
Immunterápia	Általában jól reagál egy-/kétféle immunterápiára (szteroid + Ivg/plazmaferézis)	Lassú javulás, sokszor hónapok alatt, tipikusan több mint kétféle immunterápia szükséges.

NMDAR: N-methyl-D-aszpartát receptor, SCLC: small cell lung cancer, SIADH: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

indokol¹⁷. Hyponatraemia egyidejű jelenléte támogatja a diagnózist. Az immunterápia elmaradása esetén a progresszió keretében LE alakul ki, klinikai spektrumbetegség fennállását erősítve. E kutatócsoport véleménye szerint antiepileptikumra a rohamok rosszul reagáltak, immunterápiát követően azonban – autoimmun eredetet támogatva – drámai javulás következett be. Az FBDS epilepsziás eredetere utal a tudat pár másodperces elvesztése, a sztereotip módon ismétlődő klinikai kép, annak ellenére, hogy skalp-EEG-vel csak az esetek kis hányadában volt igazolható epilepsziára típusos jel. A kiindulási fókuszt ez idáig nem sikerült egyértelműen azonosítani, a startle komponens jelenléte, illetve a törzsfordítás frontális eredetre utalhat egyes szerzők szerint¹⁸, a dystonia pedig a bazális ganglionok involváltságára, bár ez utóbbit a kevés számú fluoro-deoxy-glükóz (FDG) -PET vizsgálat eredménye nem erősítette meg.

Diagnózis

A laboratóriumi paraméterek közül kiemelkedő jelentősége van a más okkal nem magyarázható hy-

ponatraemiának, melyet irodalmi adatok excesszív ADH-termeléshez (SIADH) kötnék. Egy kutatócsoportnak vesetubulusokon is sikerült kimutatni LGII-et, mely direkt antitest mediálta folyamat lehetőségét is felveti a hyponatraemia háttérében, ez azonban még további vizsgálatokat igényel¹⁹. Megjegyzendő, hogy egyes betegek szérumnátriumszintje normális, a diagnózist azonban ez alapján nem lehet elvetni, többször is kontrollálni kell, mivel a szérumnátriumszint átmenetileg alacsony fiziológias értékre normalizálódhat, majd ismét csökkenhet. Hasznos eszköznek bizonyulhat a terápia sikerének méréséhez is, amennyiben normalizálódik a kezeléssel párhuzamosan²⁰. MRI-vizsgálat során a mesialis temporalis lebeny, a hippocampus uni- vagy bilateralis eltérést, T2- és FLAIR-jelintenzitás-fokozódást lehet látni, azonban az esetek mintegy 45%-ában (!) az MR negatív a követés során mindvégig²¹. FDG-PET a limbicus rendszer területén kezdetben hipermetabolizmust, a későbbiekben hipometabolizmust detektál. EEG-vel ictalis/interictalis fókuszt, epilepsziára típusos jelet vagy lassulást lehet igazolni, legtöbbször az elülső és középső temporalis területek felett. A liquorvizsgálat a legtöbb esetben normális eredménnyel vég-

2. táblázat. Differenciáldiagnózis

Diagnózis	Klinikum
HSV-encephalitis	viszonylag hirtelen kezdet, láz, fejfájás MRI: jellegzetes frontotemporalis érintettség, sokszor haemorrhagiás komponenssel
Creutzfeldt–Jakob-betegség	rapid, progresszív demencia, myoclonus, vizuális hallucináció, pszichiátriai tünetek MRI: basalis ganglion és corticalis T2, FLAIR-jelintenzitás-fokozódás, diffúziós jelzavar; néha a mesialis temporalis lebeny is érintett, AIE-t utánozva EEG: periodikus éles hullám komplexek
metabolikus/toxikus encephalopathia	Wernicke–Korsakoff-szindróma: alkohol az előzményben, prominens konfabuláció MRI: diagnosztikus eltérés
tumor	glioma, primer központi idegrendszeri lymphoma: fokális tünetek
autoimmun encephalopathiák	például Sjögren-szindróma, SLE, Behçet-kór: általában szisztémás érintettség is fellelhető
neurosyphilis	lassú progresszió, Argyll Robertson-pupilla MRI: mesiotemporalis eltérés lehetséges
neurodegeneratív kórkép/Alzheimer-kór	hosszú lefolyás, általában görcsök nélkül

AIE: autoimmun encephalitis, HSV: herpes simplex vírus

zódik pleiocytosis és oligoclonalis gammopathia (OGP) nélkül³.

Bár a kórképre nem jellegzetes, hogy tumoraszociált lenne, az esetek kis hányadában azonban előfordulhat paraneoplasziás patomechanizmus. Ajánlások szerint a tumorkutatás nem kihagyható, négy éven keresztül félévente ismétlendő (onkoneurális antitest-meghatározás, radiológiai vizsgálatok, kissejtes tüdőrák gyanúja esetén high resolution CT, negativitás esetén akár FDG-PET vizsgálat elvégzése)²²!

A differenciáldiagnózis főbb szempontjait a **2. táblázatban**²³ soroltuk fel. Az esetek többségét korábban ismeretlen eredetű vírusencephalitisként tartották számon. Az infektív kórképeken kívül metabolikus, toxikus, autoimmun eredet, továbbá neurodegeneratív kórkép lehetősége is megfontolandó. Mivel elsősorban idősebb férfiak betegségéről van szó, egyes eseteket téves módon időskori dementiaként, organikus pszichoszindrómaként vagy szimptomás epilepsziaként diagnosztizálhatnak.

Terápia

Viszonylag új kórképről és kevés esetszámról beszélhetünk, a terápiáról nem állnak rendelkezésre nagy, véletlen besorolásos vizsgálatok. Természetesen, ha tumor igazolható, ennek kezelése esszenciális. Bár az irodalmi adatok ellentmondásosak mind a hatásosság, mind a mellékhatások tekintetében¹⁷, fokális epilepsziára ható, viszonylag gyorsan

felépíthető szerek alkalmazandóak (például leveticetam, carbamazepin). Alappillért képez a szteroidterápia, melynek kezdeti nagy dózisú intravénás (1000 mg methylprednisolon/nap öt napon át) alkalmazását testtömegre adaptált (1 mg/ttkg) dózis követ. A szteroidterápia mellett plazmaferézis vagy az ezzel ekvivalens immunglobulin-kezelés válhat szükségessé. E kombinációs terápiára a betegek – ellentétben a lassúbb javulást mutató NMDAR-encephalitisszel – viszonylag gyorsan reagálnak. Ha a javulás nem megfelelő mértékű, második vonalbeli szerként rituximab, cyclophosphamid adását javasolják egyes szerzők^{17, 20}, azonban azathioprin alkalmazására vonatkozólag is vannak tapasztalatok^{17, 24}. Fontos megjegyezni, hogy a betegség gyanúja esetén a kezelést haladéktalanul meg kell kezdeni a szerológiai eredmény megérkezése előtt! Egy másik szem előtt tartandó szempont, hogy a terápia hatásosságát az antitesttiter ismételt meghatározásával is követni tudjuk, mely pár hónapon belül eltűnhet sikeres kezelés esetén²⁰. A betegség prognózisa jó, megfelelő terápia esetén a betegek közel 80%-a tünetmentesen, enyhe tünetekkel gyógyul, a mortalitás 6% körüli²⁴. Újabban felvetődött, hogy a többi ellenanyag-mediált LE-vel ellentétben monofázisos betegség lenne, azaz a relapszus nem jellemző.

Esetismertetés

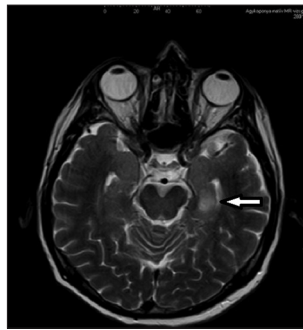
A 64 éves hypertoniás, diabeteses férfi családtagjainak tünt fel, hogy a beteg felvételét megelőzően

három héttel meglassulttá vált, továbbá térbeli dezorientáció és rövid távú memóriazavar jelentkezett. A beteg ezeket a tüneteket nem észlelte.

Belgyógyászati vizsgálata során nem találtunk eltérést. Neurológiai státusában gócjel nem volt észlelhető, azonban feltűnőek voltak kissé meglasztott pszichomotilitása, a vizsgálat során az utasításokra vonatkozó időszakos visszakérdezései. A felvételekor elvégzett MiniMental State (MMST) 30/30 pontot jelzett. Részletesebb neuropszichológiai vizsgálata során a teszt ismétlésekor 28/30 pontot ért el (határérték 24), ugyanakkor a késleltetett felidőzés alacsony színvonalára hívta fel a figyelmet. Szóbeli emlékezete gyenge színvonalú volt, tárolókapacitása alig volt bővíthető, az ismétlések nem segítettek a későbbi felidőzést. A munkamemóriát vizsgáló tesztet sikeresen teljesítette. Az Addenbrooke-féle kognitív vizsgálat során ismétleten a késleltetett felidőzés zavara volt kimutatható, a teszt 80/100 ponttal demenciára utalt (határérték 83 pont). Az általános kognitív képességeket mérő Montreal vizsgálat alkalmával eredménye 23/30 pont volt, megerősítve a késleltetett felidőzés súlyos zavarát. Mindezek alapján szubakut kezdetű demencia etiológiáját kezdtük kutatni.

Felvételi rutin laboratóriumi paraméterei eltérés nélkülűnek mutatkoztak, ionokat, pajzsmirigyhormon-értékeket, süllyedést, LDH-t is beleértve. A koponya-MRI szintén eltérés nélkülűnek bizonyult, EEG-vizsgálata fizioológias viszonyokat tükrözött. Liquorvétele történt, mely normál sejt- és összfehérje-tartalmat igazolt, elektroforézis alapján a vér-agy gát károsodására vagy OGP-re utaló eltérés nem mutatkozott. Paraneoplasias limbus encephalitisre gondolva mellkas-, hasi CT történt, mely nem ábrázolt tumort. Immunszerológiai vizsgálatokat indítottunk vasculitises komponens irányába, illetve onconeuralis antitest-vizsgálatot kértünk. Ex juvenibus nagy dózisú szteroidterápiát alkalmaztunk öt napon keresztül, melyre nem következett be klinikai javulás. Emissziója előtti napon laboratóriumi értékeiben enyhe hyponatraemia mutatkozott (130 mmol/l). A beteget emittáltuk további vizsgálatokat, tumorkutatást, illetve szoros klinikai követést kilátásba helyezve, párhuzamosan az elindított vizsgálatok eredményére várakozva.

A következő kontrollok során állapota érdemben nem változott, azonban két hónap múlva a család progresszióról, a rövid távú memória súlyos zavaráról számolt be. Számos alkalommal, akár óránként többször is a jobb arcfélen megjelenő grimaszolást tapasztaltak egyidejűleg a kar megfeszülésével ugyanezen az oldalon. A vizsgáló orvosnak a rosszulléten kívül feltűnt, hogy beszélgetés közben a beteg pár másodpercre nem ismerte fel a vizsgálá-



2. ábra. A bal oldali hippocampus T2-jelintenzitás-fokozódása a második MR-vizsgálat során. Az első MRI negatív volt

ti szituációt, arca félelmet, sírás előtti állapotot tükrözött, kipirult, mely körülbelül 10 másodperc alatt rendeződött. EEG-vizsgálattal nem tudtunk igazolni epilepsiára típusos jelet. A megismételt MRI a bal oldali medialis temporalis struktúrák és hippocampus gyulladással folyamatára utalt T2- és FLAIR-méréseken fokozott jelintenzitást ábrázolva (**2. ábra**). MMST szerint 18/30 pontot teljesített.

Az időközben megérkezett liquorszerológiai vizsgálatok (HSV-t is beleértve) nem támasztottak alá a vírusos eredetet. Gomba-, protozoon-, lues fertőzés nem állt fenn. A liquor a prionbetegségre vonatkozó 14-3-3 Western blot negatívnak bizonyult. Az immunszerológiai vizsgálat, onconeuralis antitestértékek, szérumelektroforézis szintén fizioológias értékeket mutattak. A tumormarkerek (CEA, CA19-9, PSA) meghatározása, valamint a malignitást kutató kolonoszkópia, gasztroszkópia negatív eredménnyel zárultak.

Laboratóriumi értékeiben ismétleten hyponatraemia volt észlelhető, mely alapján – a klinikumot, MRI-képet is figyelembe véve – LGI1-encephalitis lehetősége merült fel. A gyakori FBDS-re és komplex parciális rohamokra utaló rosszullétek miatt carbamazepint vezetünk be, mely már a plazmaferézis alkalmazása előtt prompt megszüntette a rohamokat. Szerológiai vizsgálatra vérvétel történt (a plazmaferézis megkezdése előtt). Ötször részesült plazmacserében, a második alkalmat követően szemmel látható javulás következett be, érdeklődővé vált, rövid távú memóriája fokozatosan javult, korábbi szorongása oldódott. Neuropszichológiai kontrollja is alátámasztotta a javuló tendenciát (MMST 27/30). Szteroid testtömegre adaptált dózissal folytattuk a kezelést, mely jelenleg is tart. Az időközben megérkezett szérumelektroforézis pozitív eredményeink szerint először bizonyított hazánkban. A szteroid fokozatos leépítését, klinikai követést és az antitesttiter kontrollját tervezzük, ennek függvényében későbbiekben azathioprin bevezetése és 1-2 éves fenntartása szóba jöhet.

Megbeszélés

Az elmúlt években jelentős paradigmaváltás következett be a limbicus encephalitisok értelmezésével kapcsolatban. Újabb antigénekre derült fény, melyek a szinaptikus jelátvitelben és az ezzel összefüggő – a memóriában oly fontos – plaszticitásban játszanak meghatározó szerepet⁴.

Esetünkkel az idősebb férfiakat érintő, kezdeti szakaszban pszichiátriai tünetekkel, más esetekben a limbicus encephalitis kifejlődését megelőzően FBDS képében jelentkező spektrumbetegségekre szeretnénk felhívni a figyelmet. A számtalan vizsgálati módszer – beleértve a koponya-MRI-, EEG-, liquorvizsgálatokat is – negatív eredményt hozhat, azonban egy egyszerű nátriumszint-meghatározás helyes irányba terelheti a diagnózist. Ha a klinikai gyanú felmerül, a nátriumszint követése fiziológiás értékek esetén is javasolt. A hyponatraemia – a korábbiaktól eltérő módon – nem feltétlenül paraneoplasiás mechanizmusra utal, autoimmun encephalitis lehetőségét is fel kell, hogy vessen.

Magyarországon az ellenanyag-mediált encephalitis megjelent a neurológiai differenciáldiagnosztikában: 2012-ben több mint 90 esetben kértek ellenanyag-tesztelést Pécsen az ország minden részéből. Ezek között 13 NMDA-receptor-encepha-

litis fordult elő (jelenleg az országban körülbelül 16 eset ismert), mely elsősorban leánygyermekekben vagy fiatal nőkben jelentkezik⁴. Meglepő az LGI1-encephalitis hiánya, mely arra utalhat, hogy az idős betegek memóriazavara, zavartsága, hallucinációja, személyiségváltozása esetén az autoimmun encephalitis differenciáldiagnosztikai lehetősége rutin-szerűen még nem merül fel a neurológiai köztudatban; viszont gyermek- és fiatal betegek esetében már igen. Ezért atípusos, szubakut, nem vagy nem kielégítően megmagyarázható tünetek középkorú-idős betegnél indikálják a nátriumszint vizsgálatát és az anti-LGI1-ellenanyag tesztelését. Fontos támogató jel lehet az FBDS jelenléte (nem mindig), érdemes a nátriumszintet monitorozni fiziológiás lelet esetében is, az MRI kezdetben negatív lehet, és bár az esetek döntő részében negatív liquorlelet nem segít a diagnózisban, de segíthet a differenciáldiagnosztikában: például paraneoplasiás anti-Hu-pozitív esetekben pleiocytosist, OGP-t vagy emelkedett összfehérjét jelezhet.

A mielőbbi megkezdett kezelés hangsúlyozandó, mivel komplement mediálta destrukció helyett antigéninternalizáció történik az ellenanyagok által²⁵. A legújabb kutatások szerint monofázisos, megfelelő terápiával reverzibilis folyamatról lehet szó, jó gyógyulási hajlammal²⁰.

IRODALOM

1. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh077>
2. Vincent A, Irani SR. Caspr2 antibodies in patients with thymomas. *J Thorac Oncol* 2010;5:277-80. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f23f04>
3. Irani SR, Vincent A. The expanding spectrum of clinically-distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(4):300-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2012000400015>
4. Illés Zs. A limbicus encephalitisok paradigmaváltásáról az első felismert magyar NMDA-receptor encephalitis-eset kapcsán. *Ideggyogy Sz* 2011;64:222-8.
5. Chabrol E, Navarro V, Provenzano G, Cohen I, Dinocourt C, Rivaud-Pechoux S, et al. Electroclinical characterization of epileptic seizures in leucine-rich, glioma-inactivated1-deficient mice. *Brain* 2010;133:2749-62. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq171>
6. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:3799-804. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0914537107>
7. Yu YE, Wen L, Silva J, Li Z, Head K, Sossey-Alaoui K, et al. LGI1 null mutant mice exhibit myoclonic seizures and CA1 neuronal hyperexcitability. *Hum Mol Genet* 2010;19:1702-11. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq047>
8. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Saenz A, Poza JJ, Galan J, et al. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002;11:1119-28. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/11.9.1119>
9. Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002;52:364-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10280>
10. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002;30:335-41. <http://dx.doi.org/10.1038/ng832>
11. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70324-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70324-2)
12. Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Vilar C, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and

- potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006;59:178-81.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.20693>
13. *Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-48.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq213>
 14. *Antozzi C, Binelli S, Frassoni C, Ciano C, Vincent A, Andreetta F, et al.* Immunotherapy responsive startle with antibodies to voltage gated potassium channels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1281-90.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.098301>
 15. *Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, Grubneac A, Walters RJ, Yazaki M, et al.* Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:202-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.130039>
 16. *Tornblom H, Lang B, Clover L, Knowles CH, Vincent A, Lindberg G.* Autoantibodies in patients with gut motility disorders and enteric neuropathy. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1289-93.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520701396216>
 17. *Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al.* Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lgi1 Antibody Limbic Encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.22307>
 18. *Manford M, Fish DR, Shorvon SD.* An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 1996;119:17-40.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/119.1.17>
 19. *McQuillan RF, Bargman JM.* Hyponatraemia caused by LGI1-associated limbic encephalitis. *NDT Plus* 2011;4:424-6.
<http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfr105>
 20. *Vincent A, Bien CG, Irani SR.* Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-72.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70096-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70096-5)
 21. *Irani SR, Buckley C, Vincent A, Cockerell OC, Rudge P, Johnson MR, et al.* Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008;71:1647-8.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000326572.93762.51>
 22. *Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, et al.* Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Paraneoplastic neurological syndromes. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (eds). *European handbook of neurological management*. 2nd ed. Vol. 1. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2011. p. 454.
 23. *Machado S, Pinto AN, Irani SR.* What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:817-22.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2012001000012>
 24. *Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al.* Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-85.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70137-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70137-X)
 25. *Hollódy K, Csábi Gy, Láng A, Rózsai B, Komáromy H, Bors L, Illés Zs.* Anti-N-metil-D-aszpartát-receptor-encephalitis: A szindróma ismertetése az első magyar beteg leírása kapcsán. *Ideggyogy Sz* 2011;64:119-25.

MIRTAZAPIN ÁLTAL PROVOKÁLT FOKÁLIS MOTOROS ROHAMOK ÉS STATUS EPILEPTICUS

DÖMÖTÖR Johanna, CLEMENS Béla

Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Neurológiai Osztály, Debrecen



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0286> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



cikk online

A mirtazapin gyakran használt tetraciklikus antidepressívum, amelynek epilepsziás rohamot provokáló hatásáról alig van adat. A szerzők egy 39 éves, nem epilepsziás, depresszió miatt kezelt beteg esetét ismertetik, aki esetében az addig szedett mirtazapin dózisának növelésével jobb alsó végtagi fokális clonusos epilepsziás rohamok jelentkeztek. További dózismelés mellett fokális motoros status epilepticus alakult ki. Ezt videó-EEG segítségével rögzítették, majd az intravénás benzodiazepin hatástalanságát tapasztalva, intravénás levetiracetam adásával megszüntették. A mirtazapin elhagyása és carbamazepin beállítása után újabb rohamok nem jelentkeztek, a beteg a carbamazepin elhagyása után is rohammentes maradt a 13 hónapos követés során. A klinikai adatok és a laboratóriumi, EEG- és képalkotó leletek a mirtazapin rohamprovokáló hatására utalnak.

Kulcsszavak: *status epilepticus, mirtazapin*

Levelező szerző (correspondent): Dr. DÖMÖTÖR Johanna, Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Neurológiai Osztály; 4035 Debrecen, Bartók Béla út 2–26. Telefon: (06-52) 511-792, fax: (06-52) 511-729, e-mail: johi1111@gmail.com

Érkezett: 2013. szeptember 7. Elfogadva: 2013. november 14.

FOCAL MOTOR SEIZURES AND STATUS EPILEPTICUS PROVOKED BY MIRTAZAPINE

Dömötör J, MD; Clemens B, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2015;68(7–8):286–288.

The seizure-provoking effect of the tetracyclic antidepressant mirtazapine is not a well-known adverse effect of the drug. The authors report on a 39-year-old non-epileptic patient who had been treated for depression with the usual daily dose of mirtazapine. Having increased the daily dose of the drug from 30 to 45 milligrams he experienced a few clonic seizures of the right lower limb. This symptom and insomnia erroneously intended the patient to further increase the daily dose of mirtazapine, which immediately resulted in the evolution of focal clonic status epilepticus in the same limb. After admission, this condition was recorded by video-EEG and abolished by intravenous administration of levetiracetam after the intravenous clonazepam had been ineffective. Discontinuation of mirtazapine and administration of carbamazepine resulted in completely seizure-free state that persisted even after carbamazepine treatment was terminated. The clinical and laboratory data indicate the seizure-provoking effect of mirtazapine in the reported case.

Keywords: *status epilepticus, mirtazapine*

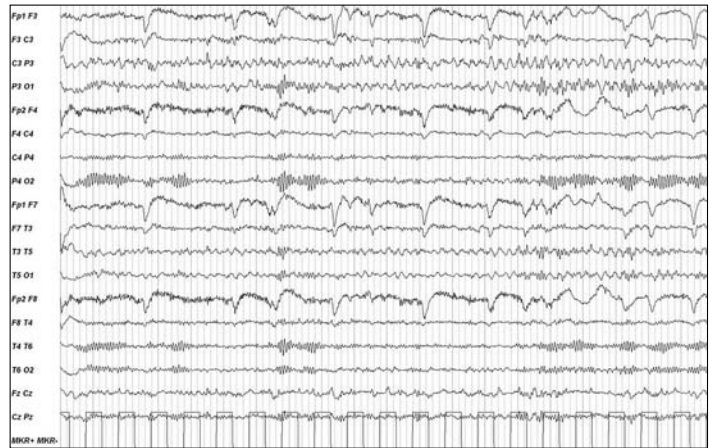
A mirtazapin tetraciklikus, a noradrenerg és szerotoninerg rendszerre ható antidepressívum. Erőteljes antidepresszív hatása a triciklikus és a szerotonin-újrafelvételt gátló (SSRI) típusú antidepressívumokhoz viszonyítva kedvező mellékhatásprofilal társul. Leggyakoribb mellékhatásai: álmoság (54%), szájszáradás (25%), megnöveke-

dett étvágy (17%), testsúlynövekedés (12%), szédülés (7%)¹. Mirtazapin által provokált epilepsziás rohamra egyetlen megbízható utalás van az irodalomban: egy, phenytoinkezelés mellett rohammentes epilepsziás beteg esetében az első mirtazapindózis bevétele követő éjszakán epilepsziás roham jelentkezett, majd a rákövetkező éjszakán megis-

méltódott. A mirtazapin elhagyása után ismét rohammentes volt². Egy másik, mirtazapint már régebben szedő beteg esetében generalizált tónusos-clonusos rohamok, majd status epilepticus alakult ki, azonban ezt az újonnan adagolt olanzapin mellékhatásának tartották. Átmeneti antiepileptikum-adás és az olanzapin elhagyása után a mirtazapinkezelés folytatása mellett sem jelentkeztek újabb rohamok³. Epilepszia és depresszió együttes előfordulása esetén sem írtak le mirtazapin provokálta rohamokat⁴. A PubMed 1990–2013. évi adatbázist „mirtazapin” keresőszóval áttekintve, a mirtazapin véletlen vagy szándékos túladagolása okozta halál-esetre, súlyos mérgezésre utaló adatot nem találtunk. A túladagolás leggyakoribb tünete a szedáció és a tachycardia volt, epilepsziás roham nem fordult elő⁵.

Esetismertetés

A 39 éves férfi beteget szorongás és depresszió miatt 1996 óta kezelik. 2008-tól napi 30 mg mirtazapint és alprazolamot szedett. A szorongás és insomnia rosszabbodása miatt 2010. december 3-án pszichiáter szakorvos a mirtazapin dózisát napi 45 mg-ra emelte. A betegnek december 26-án két alkalommal a jobb alsó végtag rángatózásával járó rohama volt, de emiatt orvoshoz nem fordult. December 29-én este „álmatlanság” miatt 60 mg mirtazapint, másnap hajnalban további 45 mg mirtazapint vett be, ami így már meghaladta az alkalmazási előírásban szereplő maximális napi dózist (45 mg). Még aznap délután folyamatos jobb alsó végtagi rángatózás, közben átmenetileg „álomszerű állapot” jelentkezett. Egyéb panasza nem volt. A kihívott mentők az állapotot felismerve 0,5 mg intravénás clonazepamot adtak, majd ugyanennyit kapott a sürgősségi osztályon is, de a rángások nem szűntek meg. A neurológiai osztályra helyezésekor fizikális vizsgálattal belszervi eltérés nem volt. A jobb alsó végtagon számos izomban irreguláris rángást észleltünk, egyéb neurológiai eltérés nem volt. A WHO definíciójának (http://www.who.int/substance_abuse/terminology/acute_intox/en/index.html) megfelelő, gyógyszer-intoxikációra utaló tüneteket nem észleltünk. Paresis sem volt, az izomrángások mellett a beteg járóképes maradt. Szimultán videó-EEG-monitorozás során a bal félteke T5 és P3 elvezetéseiben 3,5 Hz ritmikus aktivitást láttunk, az említett motoros tünetek kíséretében (**1. ábra**). Az elektromos jelek és az izomtevékenység együttes elemzése azt mutatta, az ictalis aktivitás legtöbb negatív irányú kitérésével (elsősorban a nagyobb amplitúdójúakkal) egy időben



1. ábra. Ictalis EEG a motoros status epilepticus idején. A bal félteke hátsó temporalis és parietalis (T5, P3) elvezetéseiben 3,5 Hz ritmikus aktivitás, míg a jobb félteke felett normális ébrenléti tevékenység látható. A képernyőn 20 mp tevékenység látható, a marker magassága 100 μ V-nak felel meg

jelentkezett rángás az érintett izomzatban. Ekkor 1000 mg intravénás levetiracetamot adtunk, amire a rángások és az ictalis EEG-aktivitás rövidesen megszűntek. Koponya-CT, koponya-MR (mindkettő kontrasztanyag adásával), laboratóriumi vizsgálatok (vércukor-, szérum-Na-, -K-, -Cl-szint, májfunkció, vesefunkció, LDH, CK, CRP, vérékép, vizeletvizsgálat) készültek, kismértékű CRP-emelkedésen (9,1 mg/l) kívül kóros eltérés nem volt.

A mirtazapin rohamprovokáló hatására gyanakodva, azt azonnal elhagytuk. Levetiracetamot még néhány napig per os, fokozatosan csökkenő adagban kapott, majd azt is elhagytuk és 2 \times 300 mg carbamazepint állítottunk be. Kezelését napi 20 mg citaloprammal egészítettük ki. Elbocsátása után rendszeresen járt ellenőrzésre. 2011 márciusában csökkenteni kezdtük a carbamazepin dózisát, majd októberben el is hagytuk azt. A követés további 13 hónapja alatt epilepsziás rohamról, komolynak ítélt hangulatzavarról, gyógyszer mellékhatásokról nem számolt be. Két alkalommal készült kontroll-EEG-felvétel, amelyeken ictalis minta, interictalis epileptiform potenciálok, lassú hullámgóc nem ábrázolódtak. 2012 márciusában a koponya-MR-vizsgálatot epilepsziaprotokoll szerint megismételtük, a vizsgálat kóros eltérést nem mutatott.

Megbeszélés

Elsőként ismertetjük a mirtazapin epilepsziás rohamokat és status epilepticust provokáló hatását nem epilepsziás személy esetében. Érdekes, hogy ezt a

mellékhatást még epilepsziás beteg esetében is csak egyetlen alkalommal írták le hitelt érdemlő módon², holott esetükben a rohamkészség – általában véve – nagyobb, mint az egészséges népességben. Ezért mérlegelnünk kell mindazokat a körülményeket, amelyek esetünkben a mirtazapin rohamprovokáló hatása mellett és ellen szólnak. Kezdődő fokális epilepszia vagy egyéb agyi betegség vagy körülmény okozta, alkalmi epilepsziás roham jöhet szóba.

Betegünknek a mirtazapin szedését megelőzően soha nem voltak epilepsziás vagy arra gyanús epizódjai, annak ellenére, hogy epidemiológiai kutatás szerint a depresszió az epilepszia kialakulásának valószínűségét növeli⁶. Az epilepsziás rohamok a mirtazapin elhagyása és az utolsó vizit között eltelt 13 hónapban nem tértek vissza antiepileptikum szedése nélkül sem. Epidemiológiai vizsgálati eredmények szerint kezdődő epilepsziákban az első rohamot többnyire három hónapon belül követi a második⁷, ezért sem valószínű, hogy tartósan rohammentes betegünk esetében kezdődő epilepsziáról lenne szó. Ezt támasztják alá a vizsgálati eredmények is, amelyek sem epileptogén agyi károsodást, sem epileptiform EEG-potenciálokat nem mutattak ki, holott az utóbbi valószínűsége a többször ismételt felvételek során nő⁸. A kórelőzmény

és egyéb adatok alapján egyéb, közismerten rohamprovokáló tényező (alváshiány, infekció, toxikus hatás, egyéb gyógyszer) sem okolható a rohamok megjelenéséért.

A gyógyszerdózis és a hatás közti összefüggést általában a kauzalitást erősen alátámasztó érvnek tekintik. Esetünkben a mirtazapin dózisának növelése után jelentkeztek a rohamok, majd további dózisemelés után alakult ki a status epilepticus, ami dózis-hatás összefüggésre utal.

Ismertetett esetünkben a rohamprovokáló idegéletteni mechanizmus kérdéses. Kézenfekvő a mirtazapinnak a motoros cortex excitabilitását növelő hatására gondolni, amelyet depressziós és epilepsziás betegek és egészséges személyek esetében mutattak ki transcranialis mágneses ingerlés segítségével⁹. Esetismertetésünk felhívja a figyelmet a mirtazapin eddig nem ismert mellékhatására. Az epilepsziadiagnosztika fontos eleme a provokált és nem provokált rohamok elkülönítése. Közleményünk tanulsága, hogy mirtazapin adása vagy az ajánlott dózis túllépése kapcsán jelentkező roham vagy status epilepticus esetében ajánlatos a szer provokáló hatására is gondolni. Azonban mindez nem változtat az empirikus ajánláson, amely szerint epilepszia és depresszió szövődése esetén a mirtazapin az ajánlott szerek közé tartozik⁴.

IRODALOM

1. *Hartmann PM*. Mirtazapine: a newer antidepressant. *Am Fam Physician* 1999;59(1):159-61.
2. *Zia Ul Haq M, Prakash R, Akhtar S*. Mirtazapine precipitated seizures: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(4). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.01.017>.
3. *Spyridi S, Sokolaki S, Nimatoudis J, Iacovides A, Kaprinis G*. Int J Status epilepticus in a patient treated with olanzapine and mirtazapine. *Clin Pharmacol Ther* 2009;47(2):120-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.01.530>.
4. *Noe KH, Locke DE, Sirven JJ*. Treatment of depression in patients with epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(4):371-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-011-0127-8>.
5. *Waring WS, Good AM, Bateman DN*. Lack of significant toxicity after mirtazapine overdose: a five-year review of cases admitted to a regional toxicology unit. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(1):45-50. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650601005837>
6. *Kanner AM*. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol* 2012;11(12):1093-102. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70201-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70201-6). Epub 2012 Sep 28. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70201-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70201-6).
7. *Sander JWAS, Sillanpaa M*. Natural history and prognosis. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel J, Pedley TA (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 69-86.
8. *Salinsky MR, Kanter R, Dasheiff M*. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-4. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.037010>.
9. *Münchau A, Langosch JM, Gerschlag E, Rothwell JC, Orth M, Trimble MR*. Mirtazapine increases cortical excitability in healthy controls and epilepsy patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:527-33. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.037010>