

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2015. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLÉ

Mentalizációs deficit neurológiai betegségekben: összefoglaló közlemény (Hungarian)

Herold Róbert, Varga Eszter, Mike Andrea, Tényi Tamás, Simon Mária, Hajnal András, Fekete Sándor, Illés Zsolt

Az alvásfüggő légzéscsúszások és epilepszia: kapcsolódási pontok és terápiás megfontolások (Hungarian)

Faludi Béla, Bóné Beáta, Komoly Sámuel, Janszky József

Korábban és hatékonyabban: A mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében (Hungarian)

Deli Gabriella, Balás István, Komoly Sámuel, Dóczy Tamás, Janszky József, Aschermann Zsuzsanna, Nagy Ferenc, Bosnyák Edit, Kovács Norbert

Új lehetőség az agyi áttétek sugárkezelésében: együttes alkalmazott teljeskoponya-besugárzás és integrált sztereotaxiás sugársebészeti ellátás (Hungarian)

Kalincsik Judit, László Zoltán, Sebestyén Zsolt, Kovács Péter, Horváth Zsolt, Dóczy Tamás, Mangel László

A neurológiai kórképek fizioterápiás ellátásának egészségbiztosítási vonatkozásai a járóbeteg-szakellátásban (Hungarian)

Molics Bálint, Boncz Imre, Leidecker Eleonóra, Cs. Horváth Zoltán, Sebestyén Andor, Kránicz János, Komoly Sámuel, Dóczy Tamás, Oláh András

Kötődés mint az evészavarok kockázati tényezője – vizsgálat reprezentatív felnőtt magyar mintán (English)

Szalai Tamás Dömötör, Czeglédi Edit

Hyperglycaemiás hemiballismus: Implikációk a hálózatanalízisből a kognitív károsodásra (English)

Kincses Zsigmond Tamás, Vadász Dávid, Németh Dezső, Janacsek Karolina, Szabó Nikolett, Dézsi Lívია, Babos Magor, Erika Vörös, Vécsei László

A posterior reverzibilis encephalopathia szindróma diagnosztikai és kezelési kihívásai (English)

Eda Kiliç Çoban, Sedat Gez, Batuhan Kara, Aysun Soysal

Ritka komplikáció ritka betegségben: stroke relapszusos polychondritis következtében (English)

Eda Kiliç Çoban, Elmir Xanmemmedov, Melek Çolak, Aysun Soysal

Mentalizing deficit in neurological disorders: a review article (Hungarian)

Róbert Herold, Eszter Varga, Andrea Mike, Tamás Tényi, Mária Simon, András Hajnal, Sándor Fekete, Zsolt Illés

Sleep disordered breathing and epilepsy: relationships and therapeutic considerations (Hungarian)

Béla Faludi, Beáta Bóné, Sámuel Komoly, József Janszky

Earlier and more efficiently: The role of deep brain stimulation for Parkinson's disease preserving the working capabilities (Hungarian)

Gabriella Deli, István Balás, Sámuel Komoly, Tamás Dóczy, József Janszky, Zsuzsanna Aschermann, Ferenc Nagy, Edit Bosnyák, Norbert Kovács

Novel strategy in the radiotherapy of metastatic brain tumors: simultaneous whole brain radiotherapy and integrated stereotactic radiosurgery (Hungarian)

Judit Kalincsik, Zoltán László, Zsolt Sebestyén, Péter Kovács, Zsolt Horváth, Tamás Dóczy, László Mangel

Health insurance aspects of physiotherapeutic care of neurology disorders in outpatient care (Hungarian)

Bálint Molics, Imre Boncz, Eleonóra Leidecker, Zoltán Cs. Horváth, Andor Sebestyén, János Kránicz, Sámuel Komoly, Tamás Dóczy, András Oláh

Attachment as a predictor of risk for eating disorders on a representative Hungarian adult sample (English)

Tamás Dömötör Szalai, Edit Czeglédi

Hyperglycaemic hemiballismus: Implications from connectivity analysis for cognitive impairments (English)

Zsigmond Tamás Kincses, Dávid Vadász, Dezső Németh, Karolina Janacsek, Nikolett Szabó, Lívია Dézsi, Magor Babos, Erika Vörös, László Vécsei

The diagnostic and management challenges for posterior reversible leucoencephalopathy syndrome (English)

Eda Kiliç Çoban, Sedat Gez, Batuhan Kara, Aysun Soysal

A rare complication of a rare disease: stroke due to relapsing polychondritis (English)

Eda Kiliç Çoban, Elmir Xanmemmedov, Melek Çolak, Aysun Soysal

L



M

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2015. NOVEMBER 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 Gosztonyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Axel Pernecky Mainz
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

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



Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
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: LITERATURA  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: Brys Zoltán
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

- Mentalizációs deficit neurológiai betegségekben: összefoglaló közlemény (Hungarian)364**
Herold Róbert, Varga Eszter, Mike Andrea, Tényi Tamás, Simon Mária, Hajnal András, Fekete Sándor, Illés Zsolt
- Az alvásfüggő légzéscsökkenés és epilepszia: kapcsolódási pontok és terápiás megfontolások (Hungarian)374**
Faludi Béla, Bóné Beáta, Komoly Sámuel, Janszky József

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Korábban és hatékonyabban: A mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében (Hungarian)384**
Deli Gabriella, Balás István, Komoly Sámuel, Dóczi Tamás, Janszky József, Aschermann Zsuzsanna, Nagy Ferenc, Bosnyák Edit, Kovács Norbert
- Új lehetőség az agyi áttétek sugárkezelésében: együttesen alkalmazott teljeskoponya-besugárzás és integrált sztereotaxiás sugársebészeti ellátás (Hungarian)391**
Kalincsa Judit, László Zoltán, Sebestyén Zsolt, Kovács Péter, Horváth Zsolt, Dóczi Tamás, Mangel László
- A neurológiai kórképek fizioterápiás ellátásának egészségbiztosítási vonatkozásai a járóbeteg-szakellátásban (Hungarian)399**
Molics Bálint, Boncz Imre, Leidecker Eleonóra, Cs. Horváth Zoltán, Sebestyén Andor, Kránicz János, Komoly Sámuel, Dóczi Tamás, Oláh András
- Kötődés mint az evészavarok kockázati tényezője – vizsgálat reprezentatív felnőtt magyar mintán (English)409**
Szalai Tamás Dömötör, Czeglédi Edit

ESETISMERTETÉSEK

- Hyperglykaemiás hemiballismus: Implikációk a hálózatanalízisből a kognitív károsodásra (English)417**
Kincses Zsigmond Tamás, Vadász Dávid, Németh Dezső, Janacsek Karolina, Szabó Nikolett, Dézsi Lívია, Babos Magor, Vörös Erika, Vécsei László
- A posterior reverzibilis encephalopathia szindróma diagnosztikai és kezelési kihívásai (English)423**
Eda Kiliç Çoban, Sedat Gez, Batuhan Kara, Aysun Soysal
- Ritka komplikáció ritka betegségben: stroke relapszusos polychondritis következtében (English)429**
Eda Kiliç Çoban, Elmir Xanmemmedov, Melek Çolak, Aysun Soysal

REVIEW ARTICLES

- Mentalizing deficit in neurological disorders: a review article (Hungarian)364**
Róbert Herold, Eszter Varga, Andrea Mike, Tamás Tényi, Mária Simon, András Hajnal, Sándor Fekete, Zsolt Illés
- Sleep disordered breathing and epilepsy: relationships and therapeutic considerations (Hungarian)374**
Béla Faludi, Beáta Bóné, Sámuel Komoly, József Janszky

ORIGINAL ARTICLES

- Earlier and more efficiently: The role of deep brain stimulation for Parkinson's disease preserving the working capabilities (Hungarian)384**
Gabriella Deli, István Balás, Sámuel Komoly, Tamás Dóczi, József Janszky, Zsuzsanna Aschermann, Ferenc Nagy, Edit Bosnyák, Norbert Kovács
- Novel strategy in the radiotherapy of metastatic brain tumors: simultaneous whole brain radiotherapy and integrated stereotactic radiosurgery (Hungarian)391**
Judit Kalincsa, Zoltán László, Zsolt Sebestyén, Péter Kovács, Zsolt Horváth, Tamás Dóczi, László Mangel
- Health insurance aspects of physiotherapeutic care of neurology disorders in outpatient care (Hungarian)399**
Bálint Molics, Imre Boncz, Eleonóra Leidecker, Zoltán Cs. Horváth, Andor Sebestyén, János Kránicz, Sámuel Komoly, Tamás Dóczi, András Oláh
- Attachment as a predictor of risk for eating disorders on a representative Hungarian adult sample (English)409**
Tamás Dömötör Szalai, Edit Czeglédi

CASE REPORTS

- Hyperglycaemic hemiballismus: Implications from connectivity analysis for cognitive impairments (English)417**
Zsigmond Tamás Kincses, Dávid Vadász, Dezső Németh, Karolina Janacsek, Nikolett Szabó, Lívია Dézsi, Magor Babos, Erika Vörös, László Vécsei
- The diagnostic and management challenges for posterior reversible leucoencephalopathy syndrome (English)423**
Eda Kiliç Çoban, Sedat Gez, Batuhan Kara, Aysun Soysal
- A rare complication of a rare disease; stroke due to relapsing polychondritis (English)429**
Eda Kiliç Çoban, Elmir Xanmemmedov, Melek Çolak, Aysun Soysal



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:
Teva Gyógyszergyár Zrt. (4. borítóoldal), Würwag Pharma Kft. (3. borítóoldal, 422. oldal), Valeant Pharma Kft. (383. oldal)

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

MENTALIZÁCIÓS DEFICIT NEUROLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN: ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

HEROLD Róbert¹, VARGA Eszter¹, MIKE Andrea², TÉNYI Tamás¹, SIMON Mária¹, HAJNAL András¹, FEKETE Sándor¹, ILLÉS Zsolt^{2,3,4}

¹Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs,

²Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

³MTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs

⁴Department of Neurology, Institute of Clinical Research, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.364> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



cikk online

MENTALIZING DEFICIT IN NEUROLOGICAL DISORDERS: A REVIEW ARTICLE

Herold R, MD, PhD; Varga E, MD; Mike A, MD, PhD; Tényi T, MD, PhD; Simon M, MD, PhD; Hajnal A, MD; Fekete S, MD, PhD; Illés Zs, MD, DSc
Ideggyogy Sz 2015;68(11–12):364–373.

Bevezetés – A mentalizáció azt a készséget jelenti, hogy képesek vagyunk másoknak mentális állapotokat (intenciókat, vágyakat, gondolatokat, érzelmeket) tulajdonítani, és ez alapján viselkedésüket megjósolni. Ez a készség alapvetően meghatározza a szociális világban történő részvételünket, és fontos szerepet játszik a szociális integrációban, adaptációban. A központi idegrendszert érintő betegségek jelentős hányada érinti azokat az agyi struktúrákat vagy transzmitterrendszereket, melyek szerepet játszanak a mentalizációs folyamatokban. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy egyes neurológiai betegségek mentalizációs deficittel társulnak, és ez a deficit hatással van e betegségek kimenetelére. A jelen közlemény célja a neurológiai betegségekkel kapcsolatos mentalizációs kutatások áttekintése.

Módszer – Internetes adatbázis-keresés történt a témában megjelent közlemények azonosítására.

Eredmény – A keresési követelményeknek 62 angol nyelvű közlemény felelt meg, melyek számos neurológiai megbetegedés esetén mentalizációs zavarról számoltak be (például epilepszia, Parkinson-kór, sclerosis multiplex, demenciák, traumás agysérülés).

Megbeszélés – Az eredmények alapján kimondható, hogy számos neurológiai megbetegedés mentalizációs deficittel társul. Ez a deficit sokszor már a megbetegedések korai időszakában jelen van, és prognosztikai jelentőséggel bír, ami a korai felismerés és az adekvát rehabilitációs kezelések fontosságára hívja fel a figyelmet.

Kulcsszavak: mentalizáció, tudatelmélet, neurológia, epilepszia, Parkinson-kór, sclerosis multiplex, dementia, agysérülés

Introduction – Mentalization is the ability to attribute mental states (intentions, desires, thoughts, emotions) to others, and hence to predict their behaviour. This ability fundamentally determines our participation in social relationships and adaptation to society. A significant proportion of the disorders of the central nervous system (CNS) affects those brain structures and neurotransmitter systems that play a role in the mentalizing processes. Accordingly, a number of CNS disorders may be associated with mentalizing deficits, which may affect the outcome of these diseases. Here, we review recent research on mentalizing abilities in neurological diseases.

Methods – An internet database search was performed to identify publications on the subject.

Results – Sixty-two publications in English corresponded to the search criteria. These publications reported impaired mentalization in several neurological disorders (e.g. epilepsy, Parkinson's disease, multiple sclerosis, dementias, traumatic brain injury).

Discussion – The results indicate that a number of neurological disorders associate with mentalizing deficit. This deficit is often present in the early stages of the diseases and has a prognostic value, which in turn emphasizes the importance of the early detection and adequate rehabilitation.

Keywords: mentalization, theory of mind, neurology, epilepsy, Parkinson's disease, multiple sclerosis, dementia, traumatic brain injury

Levelező szerző (correspondent): Dr. HEROLD Róbert, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-951, e-mail: herold.robert@pte.hu

Érkezett: 2014. július 22. Elfogadva: 2014. szeptember 4.

A betegségből történő felépülés egyik legfontosabb aspektusa, hogy vajon a beteg képes-e megfelelő módon visszatérni korábbi életviteléhez. Míg ez a nyilvánvaló testi tünetek esetében viszonylag könnyen megítélhető, a központi idegrendszert, különösen az agyat érintő betegségek esetében a helyzet azonban már sokkal bonyolultabb, különösen akkor, ha a betegség a magasrendű humán funkciókat is érinti. Éppen ezért az utóbbi évtizedben egyre nagyobb érdeklődés kíséri az idegrendszeri megbetegedések neurokognitív vonatkozásait, melyek döntő módon befolyásolhatják a funkcionalitást. Míg ezzel kapcsolatban egyre több adat lát napvilágot, viszonylag kevés információ áll rendelkezésre azon képességünkkel kapcsolatban, ami a szociális világban történő részvételünket, adaptációnkat, integrációnkat teszi lehetővé. Emberi mivoltunk fontos része, hogy társas kapcsolatokban élünk, és ennek milyensége alapvetően meghatározza az életminőséget. Azt a képességünket, ami ezt lehetővé teszi, mentalizációnak nevezük. A mentalizáció az a készségünk, hogy képesek vagyunk önmagunknak és másoknak mentális állapotokat (intenciókat, vágyakat, gondolatokat, érzelmeket) tulajdonítani¹. Ezáltal lehetővé válik az, hogy megértsük a másik és önmagunk aktuális állapotát, és ennek alapján képesek vagyunk megmagyarázni és megjósolni mások viselkedését. A mentalizációs készség valójában a leghétköznapiabb képességeink egyike, amit nap mint nap használunk a társas érintkezés során. A mentalizáció lényege, hogy képesek vagyunk önmagunkat kívülről, a másikat belülről látni.

Az elmúlt évtized funkcionális agyi képalkotó vizsgálatainak köszönhetően egyre több adat áll rendelkezésre a mentalizáció idegrendszeri alapjait illetően². Önmagunk mentális állapotának felismerése és reprezentációja elsősorban az alsó parietalis területekre és a praecuneusra lokalizálható, míg mások mentális állapotának detektálása a sulcus temporalis superior és a temporoparietalis junctio területéhez köthető. A hálózat fontos elemét képezi a temporalis pólus is, ami ráadásul az adott interakcióhoz társítható szociális forgatókönyvek („social scripts”) előhívásában is szerepet játszik. Ezt követően a saját és mások mentális állapotának feldolgozása közös struktúrákon keresztül zajlik [prefrontális cortex (PFC) orbitofrontális része, inferolateralis és ventromedialis PFC, gyrus cinguli anterior, amygdala]: ennek során a mentális állapotokhoz kapcsolódó információk emocionális szabályozása és interpretációja történik meg. A mentalizáció irodalmában megkülönböztetik³ a kognitív mentalizációt (következtetés a másik kognitív állapotáról) és az affektív mentalizációt (a másik affektív állapotának felismerése). Az előbbi leginkább a dorsolater-

alis prefrontális területekhez, míg utóbbi feldolgozása inkább az orbitofrontális és ventromedialis PFC-hez köthető⁴. A vizsgálatok jelentős része szerint a dorsomedialis PFC tekinthető a mentalizációs hálózat integratív régiójának, mely az értékelési folyamat mellett a mentalizációhoz kapcsolódó végrehajtási döntésben is szerepet játszik⁵.

A mentalizáció szabályozásában úgy tűnik, hogy a dopaminerg és szerotoninerger pályák fontosak, bár ezzel kapcsolatban a vizsgálati adatok korlátozottak. Ezt az elképzelést támogatja többek között az, hogy 1. a dopamin- és szerotoninrendszerek olyan régiókat innerválnak (PFC, gyrus cinguli anterior, temporoparietalis junctio), melyek a mentalizációban is szerepet játszanak; 2. a mentalizációs deficit olyan betegségekkel társul, melyek a dopamin- és/vagy a szerotoninrendszer súlyos zavarával járnak együtt (például autizmus, szkizofréria, Parkinson-betegség); és 3. az ezzel kapcsolatos kutatások szerint a dopaminrendszer szerepet játszik a jövőbeni események következményeinek megbecslésében⁵. Feltételezhető tehát, hogy a dopaminrendszer diszfunkciója, illetve az azt moduláló folyamatok vagy rendszerek (mint például a szerotoninrendszer) kóros aktivitásának következményeként jöhetnek létre téves predikciók egy másik személy szándékait illetően.

A központi idegrendszert érintő betegségek jelentős hányada érinti azokat az agyi struktúrákat (például sclerosis multiplex, epilepszia, agytumork) vagy transzmitter-rendszereket (például Parkinson-kór), melyek szerepet játszanak a mentalizációs folyamatokban. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy egyes neurológiai betegségek mentalizációs deficittel társulnak. A megjelenő mentalizációs deficit következtében a beteg interperszonális viselkedése szenved zavart, mely végső soron meghatározó hatása a mindennapokba való visszailleszkedés képességére, és ily módon hatást gyakorol a beteg életminőségére, illetve a betegség kimenetelére. Közleményünkben az ezzel kapcsolatos kutatási adatokat tekintjük át.

Módszer

A témában megjelent közlemények felkutatására internetes keresést végeztünk a MEDLINE, a PUBMED, a Web of Knowledge és a PsychINFO oldalak felhasználásával 2014 áprilisáig bezárólag. A keresési szavak alapján (mentalization, theory of mind, social cognition, neurology, neurological disorder, neurologic disease, epilepsy, parkinson, huntington, multiple sclerosis, dementia, traumatic brain injury) azonosított absztraktok elolvasása után került sor a téma szempontjából releváns köz-

lemények kiválogatására, majd a kiválasztott tanulmányok referencialistája alapján további közlemények keresése történt.

Eredmények

A keresési követelményeknek 62 angol nyelvű közlemény felelt meg, melyek 1998 és 2013 között jelentek meg. Az eredmények értékelését a klinikai relevancia és a jobb áttekinthetőség végett diagnosztikus kategóriák szerint tárgyaljuk.

LAESIÓS VIZSGÁLATOK

A neurológiai megbetegedésekhez köthető első mentalizációs vizsgálatok az agy különböző területeinek laesióihoz kötődnek. *Happé* még 1999-ben számolt be jobb féltekei stroke-hoz társuló „szerzett mentalizációs zavarról”⁶. A különböző, fokális agyi diszfunkciót eredményező neurológiai betegségekkel kapcsolatos laesió vizsgálatok a későbbiekben jelentős szerepet játszottak abban, hogy a mentalizációért felelős agyi területek azonosításra kerüljenek. Ennek során mentalizációs zavart igazoltak frontális traumás sérülés⁷, amygdalatumor⁸, vascularis inzultus⁹, limbicus encephalitis¹⁰, és a medialis és inferior PFC^{11, 12}, orbitofrontális cortex^{12, 13}, és a temporoparietális junctio¹⁴ sebészi laesiójakor. A cerebellum mentalizációban betöltött szerepére utalhat egy cerebellaris atrófiában szenvedő beteg esetközlése, ahol a progresszív ataxiával és dysarthriával járó tünetekhez csatlakozóan markáns mentalizációs deficitet találtak megtartott neurokognitív készségek mellett¹⁵. A cerebellum posterior régióját bilaterálisan érintő infarktus esetén ugyancsak mentalizációs zavart írtak le¹⁶, és a cerebellum szerepét hangsúlyozza egy kis esetszámú vizsgálat, ahol spinocerebellaris ataxia esetében írtak le mentalizációs deficitet¹⁷. Legutóbb a temporalis lebeny infarktushoz kötődően mutattak ki markáns mentalizációs deficitet¹⁸.

TRAUMÁS AGYSÉRÜLÉS

A traumás agysérüléshez gyakran társul a személyiség megváltozása és a kognitív funkciók romlása. A problémát sokszor nem is a fokális agysérülés, hanem a diffúz axonális károsodás (axonális membrán- és cytoskeleton-sérülés) jelenti¹⁹. A diffúz axonális károsodás ráadásul elsősorban a frontális agyi régiókat, és ezen belül a mentalizációért is felelős anterior frontomedialis területeket érinti²⁰. Ezzel kapcsolatban például kimutatták a regionális véráramlás és glükózfelhasználás csökkenését²¹ a traumát követően. Egyre több adat áll rendelkezésre,

hogy a traumás agysérülés – tulajdonképpen függetlenül a fokális laesio lokalizációjától – elégtelen mentalizációval jár együtt, és ez a deficit nem csupán súlyos agysérüléseknél detektálható²². Súlyos agysérülések esetén általában egyéb neurokognitív károsodások is interferálnak a mentalizációs teljesítménnyel (például végrehajtó funkciók, munkamemória, következtetés és érvelés)^{7, 23}, de a mentalizáció diszfunkciója ilyen esetekben is szelektívnek, a sérült neurokognitív készségektől független elváltozásnak tekinthető^{24, 25}. A trauma által okozott deficit a sérülést követően évekkal is detektálható, és jelentős szerepet játszanak a hétköznapi funkcionális romlásában²⁰. Egy újabb funkcionális képalkotó vizsgálat eredménye arra utal, hogy évekkal a traumát követően is kóros agyi aktivitás mintázat detektálható: csökkent aktivitás figyelhető meg a ventralis tegmentalis areában, és ezzel párhuzamosan egy kompenzáló jellegű fokozott aktivitás észlelhető az anterior frontomedian PFC-ben, a jobb temporalis pólusban, és a gyrus angularisban. Mindez a mesocorticolimbicus pályák dopaminfüggő diszfunkciójára utal, márpedig a dopamin nagy jelentőséget tulajdonítanak a mentalizációs működésben is⁵, de feltehetően ez játszik szerepet a traumás agysérülések után gyakran tapasztalható apátiában és motivációhiányban is.

EPILEPSZIA

Az epilepsziás megbetegedések közül a legtöbb adat a temporalis lebeny epilepsziával (TLE) kapcsolatban áll rendelkezésre. A TLE esetén az epileptogén kisülések a temporalis lebeny mesialis régiójából indulnak ki, és a neuropatológiai eltérések²⁶ a mesialis temporalis állomány mellett olyan területekre is kiterjednek (STS, orbitalis PFC, parietalis lebeny), melyek a mentalizációs tevékenységért felelő ideghálózat részei. Ráadásul jól ismert jelenség a betegséghez társuló személyiségváltozás is (Waxman–Geschwind-szindróma, interictalis személyiség szindróma)²⁷, melynek lényeges eleme – többek között – a szociális funkcionális zavara²⁸. A mentalizáció vizsgálata egy olyan új paradigmát jelent, ami segíthet ennek a sajátos maladaptív viselkedésnek a megértésében is.

A TLE-vel foglalkozó mentalizációs kutatások meglehetősen konzekvens módon számoltak be a mentalizáció deficitjéről^{27, 29–31}. Ez a deficit egyes adatok szerint az autizmus esetén észlelhető károsodáshoz hasonló súlyosságú²⁷. A károsodás súlyossága összefüggést mutat a temporalis sclerosis jelenlétével is³⁰. A TLE-betegek rosszul teljesítenek mind az alap-, mind a magasabb szintű mentalizációs feladatokban³¹, és a deficit megmutatkozik a verbális és nonverbális mentalizációs tesztekben is²⁷.

Míg az utóbbi vizsgálatban a deficit független volt attól, hogy jobb vagy bal oldali epilepsziás fókusz jellemezte-e a beteget, több vizsgálat is arról számolt be^{29,31}, hogy jobb oldali érintettség esetén kifejezettebb mentalizációs problémák állnak fenn. Ez megfelel a mentalizáció neuroanatómiájával kapcsolatos vizsgálatok trendjének is, miszerint a jobb félteke domináns szerepet játszik a mentalizációs aktivitásban^{32, 33}, bár ennek ellentmondani látszik *Giovagnoli* és munkatársainak vizsgálata³⁰, ahol pont a bal oldali fókusz társult elégtelen mentalizációval. Az oldaliséggel kapcsolatos ellentmondó eredmények valószínűleg annak is köszönhetőek, hogy az észlelt deficit súlyosságát egyéb tényezők is befolyásolhatják. Minél korábban indul, és minél hosszabb a megbetegedés időtartama, annál rosszabb mentalizációs teljesítmény detektálható^{27, 30}. A krónikusan fennálló epileptogén aktivitás káros hatása mellett egyes szerzők azt is felvetik, hogy a korai indulású TLE az amygdala és annak kapcsolt agyterületeinek (például orbitofrontális és medialis PFC, insula, temporalis lebeny) károsodásán keresztül a mentalizációs készségek kóros fejlődését eredményezheti³⁰.

Bár a vizsgálatok döntő többsége a TLE-vel kapcsolatos, vannak olyan kutatási adatok, melyek azt mutatják, hogy más típusú epilepsziák esetén is előfordulhat mentalizációs probléma. *Broicher* és munkatársainak vizsgálatában²⁷ az egyik kontrollcsoport olyan epilepsziás betegekből állt, akiknél a fókusz extramesialis volt, és ugyan a nem mesialis fókuszú kontroll epilepsziás csoport nem tért el szignifikánsan sem a TLE-, sem az egészséges kontrollcsoporttól, érdekes módon a teljesítményük mégis a két csoport között helyezkedett el²⁷. Mentalizációs deficitről számoltak be frontális lebeny epilepszia (FLE) esetén is³⁰, ami nem tűnik meglepőnek akkor, ha figyelembe vesszük, hogy az egészséges mentalizációs aktivitás intakt PFC-működést feltételez. A teljesítménycsökkenés a szerzők szerint is annak köszönhető, hogy az epileptogén zóna közel van a mentalizáció szempontjából lényeges prefrontális területekhez, és feltételezésük szerint a rohamok korai kontroll alá vonása megelőzheti a későbbi mentalizációs deficit kialakulását. Ez utóbbi felvetést erősíti az az eredmény is, hogy a FLE fennállásának időtartama összefüggést mutatott a mentalizációs teljesítménnyel.

PARKINSON-KÓR

A Parkinson-kórban jelentős szerepet játszik a dopaminrendszer kóros működése, és mint ilyen a mentalizáció szempontjából teoretikus értelemben

is érdekes betegségnek tekinthető, hiszen a jelenlegi ismereteink alapján a dopaminrendszernek központi jelentősége van a mentalizáció működésében, ráadásul a Parkinson-kórban olyan frontostriális idegpályák érintettek, melyek a mentalizációs funkciókért is felelősek.

Az első vizsgálatról 2000-ben jelent meg közlés³⁴, és a szerzők a Parkinson-kóros betegek szignifikánsan gyengébb mentalizációs teljesítményéről számoltak be. A Parkinson-kórban észlelhető mentalizációs deficit az életminőség és a funkcionalitás jelentős csökkenésével jár együtt^{35, 36}. Később az is kiderült, hogy ezek az eltérések nem magyarázhatók csupán általános kognitív hanyatlással, mivel intakt kogníció esetén is észlelhető volt az eltérés³⁷. Ugyanezen vizsgálat a depresszív tünetek jelentőségére is felhívja a figyelmet, ugyanis a deficit kifejezettebb volt a markáns hangulatzavart mutató betegek esetében. A kognitív készségekkel kapcsolatos viszony ugyanakkor meglehetősen ellentmondásos³⁵. Egyes adatok^{34, 38} arra utalnak, hogy bizonyos kognitív készségek, mint például a végrehajtó funkciók befolyásolhatják a mentalizációs teljesítményt, de ezt nem minden vizsgálat erősíti meg³⁹. Ugyan a végrehajtó funkciókkal kapcsolatos kognitív vizsgálatok egyelőre nem adnak egyértelmű választ arra, hogy ez a készség mennyiben befolyásolja a mentalizációt, Parkinson-kór esetében viszont elképzelhető, hogy az intakt végrehajtó funkciók egy ideig kompenzatórikusan ellensúlyozni tudják a mentalizációs deficitet⁴⁰. A kognitív funkciók romlásával azonban a mentalizációs teljesítmény is romlik, és ilyen értelemben a korai mentalizációs deficitek mintegy elővételezik a későbbi általános intellektuális hanyatlást⁴⁰. A mentalizációs zavar már a korai időszakban – akár a Parkinson-kór diagnózisának időpontjában – is detektálható⁴⁰, majd a betegség progressziójával újabb agyi területek válnak érintetté, ami a mentalizációs készségek további romlásával társul^{5, 35}.

A korai időszakban^{36, 41, 42}, és amikor a tünetek még enyhék^{35, 41, 43}, a kognitív mentalizáció érintett, majd a betegség előrehaladtával az affektív mentalizáció is deficitessé válik^{42, 44}. Az affektív mentalizáció károsodása – a betegség súlyosságától függően – csak 5–10 évvel a betegség jelentkezése után válik detektálhatóvá^{40, 41, 45}. Ennek hátterében feltehetően az áll, hogy a betegség korai időszakában a dopamindepletio inkább a substantia nigra pars compacta területére jellemző, ami a dorsolaterális frontostriális körökön keresztül a kognitív mentalizáció deficitjét eredményezi⁴⁶. A betegség progressziójával viszont a substantia nigra pars reticulata területének patológiás folyamatai által az orbito-

frontális összeköttetések is érintetté válnak, ami az affektív mentalizáció kóros működését okozza⁴⁰. Elméleti szinten mindebből az is következhetne, hogy a dopaminszubsztitúciós terápia képes ellensúlyozni a mentalizációs deficitet, ugyanakkor a vizsgálati eredmények ezt nem erősítik meg, ugyanis nem volt érdemi különbség a gyógyszerert nem szedő és a kezelésben részesülők között^{42, 44}. Ezek az eredmények támogatják azt a hipotézist, hogy a mentalizációs teljesítmény több transzmitterrendszer összetett együttműködésének köszönhető⁵. A mélyagyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) viszont úgy tűnik, hogy nem hogy nem javít, hanem éppenséggel ront a mentalizációs készségeken, ami feltehetően a limbicus rendszerre is kifejtett hatás következménye⁴⁴.

SCLEROSIS MULTIPLEX

Az elmúlt évek során a sclerosis multiplex (SM) vonatkozásában is megszorodtak a szociális kognícióval kapcsolatos közlemények. A betegsége jellemző, hogy már egészen korán kognitív deficit (feldolgozási sebesség, vizuális tanulás és memória, végrehajtó funkciók, figyelem) lehet jelen⁴⁷, mely még a fizikai készségcsökkenés megjelenése előtt hatást gyakorolhat a hétköznapi funkcionalitásra. Az SM-mel kapcsolatos tapasztalatok azt mutatják, hogy a betegség gyakran negatívan befolyásolja a betegek szociális életét, beleértve a párkapcsolatokat, családi életet és a foglalkozási szerepeket⁴⁸. Ez a tény pedig azt sugallja, hogy a mentalizációs deficit már egészen korai stádiumban megjelenhetnek.

Azt, hogy az SM mentalizációs zavarral társul, már az első vizsgálatok megerősítették^{47, 49}. *Henry* és munkatársai⁴⁹ szignifikáns mentalizációs zavart detektáltak az SM-es betegek heterogén csoportjában. A másik korai vizsgálatban⁴⁷ már differenciáltabb kép bontakozott ki a mentalizáció és SM kapcsolatáról: markáns kognitív deficit hiányában is szignifikáns mentalizációs zavar észlelhető, és ez a deficit annál kifejezettebb, minél súlyosabb a beteg fizikai állapota és minél hosszabb a betegség tartama. Egy kanadai kutatócsoport⁵⁰ eredményei tovább árnyalták a képet: a kognitív deficitet is mutató betegek rosszabb mentalizációs készségekkel rendelkeznek, mint az egészséges vagy a kognitív funkciók tekintetében intakt betegek. A mentalizációs deficit ugyanakkor nem a kognitív diszfunkciók eredményeként jelenik meg. Ezt a kérdést célozta meg *Pöttgen* és munkatársainak vizsgálata⁵¹, akik azt találták, hogy a mentalizációs zavar nem tekinthető a neuropszichológiai károsodás következményének, és jelen van már a betegség

korai időszakában, amikor még intaktak a kognitív funkciók, és nincs jelentős fizikai készségcsökkenés sem. Az SM-es betegek számára különösen az emocionális mentális tartalmak felismerése és értelmezése jelent problémát, ami egyes adatok szerint alexithymiahoz hasonló ézelemfeldolgozással társul⁵². Valószínűleg ezzel függ össze az is, hogy az SM-ben változás következik be az empátia vonatkozásában is^{47, 53}.

Az SM-ben észlelt mentalizációs deficit az azonban – a hétköznapi klinikai vonatkozásokon túl – teoretikus értelemben is fontosak. A mentalizációért felelős agyi hálózatok megfelelő működéséhez elengedhetetlen a corticalis és subcorticalis területek közötti adekvát összeköttetés, a fehérállomány (beleértve a corpus callosum) megfelelő integritása. Az SM – kiterjedt fehérállományi patológiájával és a corpus callosum gyakori érintettségével – úgy tekinthető, mint a központi idegrendszer hálózatának zavara. Az ezzel kapcsolatos képalkotó vizsgálatok arra utalnak⁵⁴, hogy a vizuális és emocionális feldolgozásokért felelős agyi területek összekapcsolásában szerepet játszó fehérállományi kötegek laesiója (corpus callosum genu és splenium, jobb inferior fasciculus longitudinalis, jobb inferior fasciculus frontooccipitalis és a fasciculus uncinatus) korrelációt mutat a vizuális információfeldolgozást kívánó mentalizációs teljesítménnyel. A fehérállományi laesióhoz kötődő axonalis sérülés következményeként kialakuló másodlagos kérgi atrófia (jobb és bal oldali gyrus fusiformis face area, jobb praemotor area, jobb entorhinalis cortex és a bal temporalis pólus) szintén korrelációt mutatott a mentalizációs teljesítménnyel. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy SM-ben mind a fehérállományi laesiók (diszkonnektív szindróma), mind a szürkeállományi károsodások (primer és/vagy szekunder kérgi atrófia) jelentős szerepet játszanak mentalizációs deficitben. Mindezek az elváltozások feltehetően a mentális állapotok felismerésének dekódolási deficitjét eredményezik, míg a mentális állapotokkal kapcsolatos értelmezés feltehetően kevésbé sérül.

A mentalizációs deficit korrelál a betegség progressziójával is, hiszen jelen van már a korai fázisban, amikor még nincs kognitív deficit és markáns fizikai készségcsökkenés, majd a betegség tüneteinek súlyosbodásával és az idő előrehaladtával tovább romlik. Mindazonáltal az SM-ben észlelhető mentalizációs deficit mértéke nem olyan súlyos, mint autizmusban vagy szkizofréniában⁵¹. A deficit sokkal inkább megfeleltethető az euthym bipoláris zavarban, a borderline személyiségzavarban vagy a szkizofrén betegek nem érintett hozzátartozóinál észlelhető eltéréseknek^{51, 55}.

Frontotemporalis lebeny degeneráció. A dementiák közül elsősorban a frontotemporalis lebeny degeneráció (FTLD) viselkedési tünetekkel járó variánsa áll a mentalizációs kutatások középpontjában. Ennek az az oka, hogy az FTLD patológiás folyamatai azokat az agyi területeket érintik, melyek a mentalizációs aktivitás szempontjából kulcsfontosságúak. A viselkedési tünetekkel járó FTLD-re ugyanis az jellemző, hogy a korai fázisban a medialis PFC anterior részén csökken a glükózmetabolizmus és atrófia figyelhető meg⁵⁶. Márpedig ez a terület döntő jelentőségű a mentalizációs teljesítmény szempontjából⁵⁷, és az FTLD-re jellemző frontoinzuláris-temporalis hálózatok sérülése jelentősen rontja a kontextuális szociális információk dekódolását és értelmezését⁵⁶.

Az első vizsgálatok esetközlések voltak^{58, 59}, melyek mindegyike arról számolt be, hogy az ötvenes éveik környékén járó, markáns viselkedésváltozást mutató betegeknél a strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatokkal igazolt frontotemporalis atrófia mellett a mentalizációs zavar volt az egyetlen detektálható lényegi kognitív eltérés. Ezt követően Gregory és munkatársai 2002-ben arról számoltak be, hogy az Alzheimer-dementiában szenvedő betegekhez és normál kontrollcsoporthoz viszonyítva a FTLD-ban szenvedő betegek mentalizációs teljesítménye szignifikánsan rosszabb⁶⁰. A kóros mentalizáció egyértelmű társulást mutatott a ventromedialis PFC atrófiájával. A kifejezett frontális érintettség miatt Torralva és munkatársai⁶¹ a mentalizáció és a döntéshozatali képesség (decision-making) összefüggéseit vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a két készség – bár mindegyik kóros volt – egymástól független. Több vizsgálat is történt annak feltérképezésére, hogy az FTLD-ben észlelhető mentalizációs problémák társulnak-e a végrehajtó funkciók zavarával, és ha igen, milyen mértékben⁶²⁻⁶⁴. Az eredmények többsége arra utal, hogy a végrehajtó funkciók deficitjei befolyásolhatják a mentalizációs teljesítményt. Míg a korai időszakban inkább maszkolják a már meglévő mentalizációs deficiteteket, addig a betegség előrehaladásával, amikor az atrófia már a dorsolaterális prefrontális területekre is kiterjed, másodlagos módon ronthatnak a teljesítményen⁵⁶. Eszerint tehát úgy tűnik, hogy a korai időszakot izolált mentalizációs zavar jellemzi, aminek ugyanakkor prediktív értéke is van, hiszen egy nemrégiben közzétett nagy mintán végzett utánkövetéses vizsgálat szerint az idősödő korosztályban észlelhető izolált mentalizációs deficit előre jelzi a későbbi FTLD kifejlődé-

sét⁶⁵. Ez a tény arra hívja fel a figyelmet, hogy a diagnosztikus folyamatban a mentalizáció felmérése mindenképpen lényeges mozzanatnak tekinthető.

Alzheimer-dementia. Az FTLD-hoz képest viszonylag kevés adat áll rendelkezésre az Alzheimer-dementiával kapcsolatban. Ezek szerint az Alzheimer-dementia enyhe-közepes stádiumában a betegek megbirkóznak a könnyebb mentalizációs feladatokkal, ám a nehezebb tesztekben a teljesítményük romlik^{60, 66}. Ez a gyengébb teljesítmény azonban megfigyelhető akkor is, ha hasonló nehézségű, de nem mentalizációs feladatot kell megoldaniuk, azaz a gyengébb teljesítmény valójában a deficit neurokognitív készségeknél köszönhető, így az esetlegesen észlelhető mentalizációs deficit feltehetően csak másodlagos.

Lewy-testes dementia. A Lewy-testes dementiával kapcsolatban ugyan nem állnak rendelkezésre mentalizációval foglalkozó vizsgálati adatok, de a Parkinson-betegséggel átfedést mutató neuropatológiai jellemzők, többek között az amygdala érintettsége alapján feltehetően bizonyos fokú mentalizációs zavarral számolni kell³⁵.

Huntington-betegség. A frontostriális pályák érintettségével járó Huntington-betegségre jellemző, hogy a neurológiai tünetek mellett, olyan pszichiátriai tünetekkel (hangulatzavar, pszichózis, dementia) és pszichológiai problémákkal (interpersonális kapcsolatok zavara, empátia hiánya, egoizmus, kognitív rigiditás) társul, melyek felvetik a mentalizációs deficit lehetőségét. Snowden és munkatársai⁶² mutatták ki, majd több vizsgálat is megerősítette^{67, 68}, hogy Huntington-betegségben mentalizációs zavar áll fenn. Ez a zavar azonban nem olyan súlyos, mint FTLD-ban, és a betegekre inkább az jellemző, hogy észlelik ugyan a mentális állapotokat, de szokatlan, excentrikus és téves értelmezéseket adnak⁶². Ez a deficit szelektívnek, azaz az egyéb neurokognitív deficitektől független eltérésnek tűnik⁶⁷.

Amyotrophiás lateralsclerosis (ALS). Az ALS klasszikusan olyan neurodegeneratív betegség, ami kizárólag a motoros rendszerre korlátozódik. Ez a nézőpont ma árnyaltabb, hiszen kimutatták, hogy a betegséghez kapcsolódóan a prefrontális lebeny érintettsége is megfigyelhető, és a betegek közel 50%-ánál az FTLD-re hasonlító kognitív hanyatlás jellemző⁶⁹. Az ALS-sel kapcsolatos vizsgálatok kimutatták, hogy az orbitomedialis PFC érintettségéhez köthetően mentalizációs deficit detektálható^{69, 70}. Valóban, az ALS-ben szenvedő betegek egy részében kifejezett nehézséget jelent a mentalizációhoz szükséges szociális kontextus megfelelő értelmezése⁶⁹.

Megbeszélés

Ferenczi Sándor, az iskolateremtő világhírű magyar pszichoanalitikus a múlt század elején arról értekezett, hogy tudattalan lelki folyamatok vajon milyen módon okoznak epilepsziás megbetegedést, azaz, hogyan köthető össze az „organikus tünet” és a lelki működés⁷¹, majd kilenc évvel később maga *Sigmund Freud* is konverziós mechanizmusként gondolkodott *Dosztojevszkij* epilepsziájáról⁷². Természetesen mai szemmel nézve ezek az elképzelések nélkülözik a tudományosság kritériumait. Ezzel szemben ma az idegtudományi megközelítés, ugyan egy másik szinten, de egyre több részlet képes megmagyarázni azzal kapcsolatban, hogy az idegrendszer kóros folyamatai miként befolyásolják az emberi viselkedést, a gondolkodást vagy éppen az érzelmeket. Az agy működésével kapcsolatos funkcionális vizsgálatoknak, különösen a képalkotó eljárásoknak köszönhetően egyre részletesebb képet nyerhetünk arról, hogy milyen agyi rendszerek játszanak szerepet az emberi viselkedés szerveződésében.

Ez a finoman összehangolt idegrendszeri aktivitás azonban sérülékeny is, és az agyi homeosztázis megváltozása óhatatlanul hatást gyakorol a szociális kognícióra. Ilyen értelemben a neurológiai betegségek mentalizációs vizsgálata fontos teoretikus jelentőséggel is bír, hiszen a betegség következtében kialakuló mentalizációs deficitek fontos információt nyújtanak azzal kapcsolatban, hogy az agyi diszfunkciók miként eredményezhetik az egészséges mentalizációs folyamatok sérülését, és mi a mentalizáció neurobiológiai alapja. A Parkinson-betegséggel kapcsolatos vizsgálatok felhívják például a figyelmet a dopamin mentalizációban betöltött szerepére, míg a sclerosis multiplexszel kapcsolatos adatok egyes agyterületek konnektivitásának jelentőségét húzzák alá.

Az elméleti megfontolások mellett ugyanakkor nagyon lényeges gyakorlati szempontok is azonosíthatók. A központi idegrendszert érintő betegségek esetén csak ritkán gondolunk arra, hogy ez az a szervrendszer, ami a magasrendű humán funkciókért felelős, és a központi idegrendszer betegségei sok esetben interferálhatnak ezekkel a funkciókkal. A neurológiai betegségek esetében egyre több kórképpel kapcsolatban áll rendelkezésre olyan adat, amely arra utal, hogy a neurológiai tünettán mellett mentalizációs deficit is jelen van. Márpedig a sokszor krónikus lefolyású betegséggel való megküzdés, és a korábbi életvitelhez, mindennapi funkcionalitáshoz történő visszatérés szempontjából alapvető fontosságú a megfelelően működő interperszonális kapcsolatszerkezet és a támogató szociális hálózat.

A mentalizáció sérülései azonban nem feltétlenül eredményeznek szembetűnő elváltozásokat a viselkedésben. Súlyos esetben pszichopatológiai tünetek jelenhetnek meg (például szenzitív-paranoid gondolkodás, impulzivitás, affektív labilitás, hangulatzavar, pszichózis). A neurológiai betegségek azonban viszonylag ritkán társulnak manifeszt pszichopatológiai állapotokkal, és a társuló mentalizációs zavar is sokkal inkább tekinthető egy olyan, első látásra nem szembetűnő deficitnek, ami ugyanakkor jelentősen befolyásolja a szociális viselkedést és alkalmazkodást. Ráadásul úgy tűnik, hogy a mentalizációs deficitek sok esetben már a krónikus betegségek korai időszakában jelen vannak (például SM, Parkinson-betegség, FTLD, epilepszia), és hosszú távon gyakorolhatnak negatív hatást az adott betegség kimenetelére. Ilyen értelemben prognosztikai jelentőségük is lehet. Éppen ezért tűnik fontosnak az, hogy a hagyományos neuropszichológiai vizsgálatok mellett a szociális kogníció felmérése is részét képezze a diagnosztikus gondolkodásnak és kivizsgálásnak.

Az olyan jellegzetesen humán készségek azonban, mint például a mentalizáció, sokszor nehezen vizsgálhatók. A legtöbb neuropszichológiai vizsgálómódszer csak ritkán tartalmaz szociális kogníciót is mérő tesztet, mentalizációt pedig gyakorlatilag egyikkel sem lehet vizsgálni. Szerencsére azonban az utóbbi években egyre több olyan teszt érhető el, melyekkel viszonylag rövid idő alatt képet nyerhetünk arról, hogy van-e mentalizációs deficit (például Faux-pas teszt, Reading the Mind in the Eyes teszt^{73, 74}). Sajnos a tesztek többsége nincs magyar nyelvre adaptálva, így azok pszichometriai sajátságai számos kérdést vetnek fel. Saját munkacsoportunk is kidolgozott egy pszichometriai szoftvert a szociális kognitív képesség komplex mérésére, mely magyar nyelven teszi lehetővé többek között a mentalizációval kapcsolatos készségek vizsgálatát⁷⁵.

A mentalizációs deficit felismerésén túl azonban terápiás kérdések is felmerülnek. Mindenképpen hasznos volna egy olyan multimodális terápiás stratégia kidolgozása, ami a szociális kogníció deficitjeit is megcélozná, hiszen ez jelentősen javíthatná a betegek életminőségét. Farmakológiai kezelés egyelőre nem áll rendelkezésre. Egyes szerzők felvetik ugyan a dopaminerg aktivitást serkentő eljárások potenciális szerepét³⁵, de a Parkinson-betegséggel kapcsolatos adatok azt mutatják, hogy a helyzet nem ilyen egyszerű, hiszen sem a szubsztitúciós terápia, sem a mélyagyi stimuláció nem javította a mentalizációs teljesítményt^{41, 42}. Szkizofrén betegek esetében viszont biztató eredményekről számoltak be intranasalis oxytocinkezelés alkalmazásával⁷⁶.

Ígéretesebbnek tűnik a szociális kogníció javítását megcélzó pszichoterápiás jellegű intervenciók beillesztése a mentalizációs deficittel járó neurológiai kórképek rehabilitációjába. Ilyen lehet például a borderline személyiségzavar kezelésére kidolgozott „mentalizációalapú pszichoterápia”⁷⁷, mely leginkább azokban az esetekben javasolt, amikor még nincs egyéb kognitív deficit, és a betegeket megfelelő mentális flexibilitás, betegségbelátás és motiváció jellemzi. Súlyosabb esetekben jöhet szóba a szkizofréniához társuló szociális kognitív deficitek javítására kidolgozott strukturált és csoportos tréningek adaptálása. Ilyen intervenció például a „metakognitív tréning”⁷⁸ és a „social cognition and interaction training, SCIT”⁷⁹. Ezek mind-egyikére jellemző, hogy az egyszerűbb alap szociális készségek (például érzelemfelismerés) tréningjétől indulva haladnak az egyre komplexebb szociális helyzetek felismerése felé, miközben fokozott hangsúlyt fektetnek a megfelelő szociális viselkedés kialakítására. Érdekes és új megközelítést kép-

visel egy nemrégiben publikált módszer, ahol a virtuális valóság technikájával egyénre szabott és realisztikus, számítógéppel szimulált gyakorló környezetben folyik a terápia⁸⁰.

Az összefoglaló közleményben áttekintett, viszonylag rövid idő alatt született 62 közlemény azt mutatja, hogy a neurológiai betegségek területén élénk vizsgálódás folyik a témával kapcsolatban. Még számos kérdés tisztázásra szorul, de a vizsgálati eredmények azt sugallják, hogy egy olyan készség sérüléséről van szó, amely a szokásos kivizsgálás mellett ugyan nem szembeötlő, mégis jelentős hatást gyakorolhat a betegek életvitelére. Így ezeknek a deficiteknek a kimutatása és kezelése mindenképpen az adott betegség rehabilitációs lehetőségeit szélesíti ki.

TÁMOGATÁS

A szerzők 2014-től a Nemzeti Agykutatási Program – KTIA-13-NAP II/12 támogatásával dolgoznak.

IRODALOM

1. Woodruff G, Premack D. Does the chimpanzee have a theory of mind. *Behav Brain Sci* 1978;1(4):515-26. <http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X00076512>.
2. Abu-Akel A. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews* 2003;43(1):29-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00190-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00190-5).
3. Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, et al. Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex Elsevier Srl, Elsevier Srl* 2010;46(6):769-80.
4. Bodden ME, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Cabanel N, Eggert KM, Unger MM, et al. Affective and cognitive theory of mind in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders. Elsevier Ltd. Elsevier Ltd*; 2010;16(7):466-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.04.014>.
5. Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011;(11):2971-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>.
6. Happé F, Brownell H, Winner E. Acquired “theory of mind” impairments following stroke. *Cognition* 1999;70(3):211-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-0277\(99\)00005-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-0277(99)00005-0)
7. Bibby H, McDonald S. Theory of mind after traumatic brain injury. *Neuropsychologia* 2005;43(1):99-114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.027>.
8. Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C, Bramham J, Polkey CE, David AS. The impact of early and late damage to the human amygdala on “theory of mind” reasoning. *Brain. Oxford University Press* 2004;127(Pt 7):1535-48.
9. Channon S, Crawford S. The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: left anterior impairment on a theory of mind-type task. *Neuropsychologia* 2000;38(7):1006-17. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00154-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00154-2).
10. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, Keane J, Young A. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia* 2003;41(2):209-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00151-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00151-3).
11. Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG. “Theory of mind” impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain. Oxford University Press* 2001;124(3):600-16.
12. Stuss DT. The frontal lobes are necessary for “theory of mind”. *Brain.* 2001;124(2):279-86. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.2.279>.
13. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience* 1998;10(5):640-56. <http://dx.doi.org/10.1162/089892998562942>.
14. Saxe R, Wexler A. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia* 2005;43(10):1391-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.013>.
15. Parente A, Manfredi V, Tarallo A, Salsano E, Erbetta A, Pareyson D, et al. Selective theory of mind impairment and cerebellar atrophy: a case report. *J Neurol* 2013;260(8):2166-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6985-0>.
16. Gerschovich ER, Cerquetti D, Tenca E, Leiguarda R. The impact of bilateral cerebellar damage on theory of mind, empathy and decision making. *Neurocase* 2011;17(3):270-5. <http://dx.doi.org/10.1080/13554791003730618>.
17. Garrard P, Martin NH, Giunti P, Cipolotti L. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia. *Journal of Neurology* 2008;255(3):398-405. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>.
18. Xi C, Zhu Y, Zhu C, Song D, Wang Y, Wang K. Deficit of theory of mind after temporal lobe cerebral infarction. *Behavioral and Brain Functions* 2012;9:15-15. <http://dx.doi.org/10.1186/1744-9081-9-15>.
19. McDonald BC, Flashman LA, Saykin AJ. Executive dysfunction following traumatic brain injury: neural substrates and treatment strategies. *NeuroRehabilitation* 2002;17(4):333-44.

20. *Schroeter ML, Ettrich B, Menz M, Zysset S.* Traumatic brain injury affects the frontomedian cortex – an event-related fMRI study on evaluative judgments. *Neuropsychologia* 2010;48(1):185-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.004>.
21. *Nakayama N.* Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* BMJ Publishing Group Ltd; 2006;77(7):856-62. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.080523>.
22. *Milders M, Ietswaart M, Crawford JR, Currie D.* Impairments in theory of mind shortly after traumatic brain injury and at 1-year follow-up. *Neuropsychology* 2006; 20(4):400-8. <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.20.4.400>.
23. *Henry JD, Phillips LH, Crawford JR, Ietswaart M, Summers F.* Theory of mind following traumatic brain injury: the role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia* 2006;44(10):1623-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.020>.
24. *McDonald S, Flanagan S.* Social Perception deficits after traumatic brain injury: Interaction between emotion recognition, mentalizing ability, and social communication. *Neuropsychology* 2004;18(3):572-9. <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.572>.
25. *Havet-Thomassin V, Allain P, Etcharry-Bouyx F, Le Gall D.* What about theory of mind after severe brain injury? *Brain Inj* 2005;20(1):83-91. <http://dx.doi.org/10.1080/02699050500340655>.
26. *Kakeda S, Korogi Y.* The efficacy of a voxel-based morphometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease/mild cognitive impairment: a review. *Neuroradiology.* Springer-Verlag 2010;52(8):711-21.
27. *Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Jokeit H.* "Tell me how do I feel" - Emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2012;50(1):118-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.005>.
28. *McCagh J, Fisk JE, Baker GA.* Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Research* 2009;86(1):1-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.04.007>.
29. *Schacher M, Winkler R, Grunwald T, Kraemer G, Kurthen M, Reed V, et al.* Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia* Blackwell Publishing Inc; 2006;47(12):2141-6.
30. *Giovagnoli AR, Franceschetti S, Reati F, Parente A, Maccagnano C, Villani F, et al.* Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: Cognitive and neural aspects. *Epilepsia* 2011;52(11):1995-2002. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03215.x>.
31. *Li Y-H, Chiu M-J, Yeh Z-T, Liou H-H, Cheng T-W, Hua M-S.* Theory of mind in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 2013;19(05):594-600. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617713000143>.
32. *Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher D, Aharon-Peretz J.* Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol* 2005;18(1):55-67. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnn.0000152228.90129.99>.
33. *Wakusawa K, Sugiura M, Sassa Y, Jeong H, Horie K, Sato S, et al.* Comprehension of implicit meanings in social situations involving irony: A functional MRI study. *NeuroImage* 2007;37(4):1417-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.013>.
34. *Saltzman J, Strauss E, Hunter M, Archibald S.* Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6(7): 781-8. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617700677056>.
35. *Bodden ME, Dodel R, Kalbe E.* Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: A systematic review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2010;25(1):13-27. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22818>.
36. *Santangelo GG, Vitale CC, Trojano LL, Errico DD, Amboni MM, Barbarulo AMA, et al.* Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;27(1):98-105. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23949>.
37. *Mengelberg A, Siegert R.* Is theory-of-mind impaired in Parkinson's disease? *PCNP* 2003;8(3):191-209. <http://dx.doi.org/10.1080/13546800244000292>.
38. *Costa A, Peppe A, Martini M, Coletta K, Oliveri M, Caltagirone C, et al.* Parkinsonian patients with deficits in the dysexecutive spectrum are impaired on theory of mind tasks. *Behav Neurol* 2012;27(4):523-33. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/903127>.
39. *Mimura M, Oeda R, Kawamura M.* Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006;12(3):169-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.12.003>.
40. *Yu R-L, Wu R-M.* Social brain dysfunctions in patients with Parkinson's disease: a review of theory of. *Alzheimer's Research & Therapy.* *Alzheimer's Research & Therapy* 2013;2(1):1-1.
41. *Péron J, Vicente S, Leray E, Drapier S, Drapier D, Cohen R, et al.* Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008;47(2):406-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.09.008>.
42. *Roca M, Torralva T, Gleichgerrcht E, Chade A, Arévalo GG, Gershanik O, et al.* Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol* 2010;23(3):152-8. <http://dx.doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181e078de>.
43. *Monetta L, Grindrod CM, Pell MD.* Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *CORTEX* 2009;45(8):972-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.021>.
44. *Péron J, Le Jeune F, Haegelen C, Dondaine T, Drapier D, Sauleau P, et al.* Subthalamic nucleus stimulation affects theory of mind network: a PET study in Parkinson's disease. *Valdes-Sosa PA, editor. PLoS ONE* 2010;5(3): e9919-9. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009919>.
45. *Tsuruya NN, Kobayakawa MM, Kawamura MM.* Is "reading mind in the eyes" impaired in Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders* 2011;17(4):3-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.09.001>.
46. *Kemp JJ, Després OO, Sella FF, Dufour AA.* Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Res Rev* 2012;11(2):199-219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.001>.
47. *Banati M, Sandor J, Mike A, Illes E, Bors L, Feldmann Á, et al.* Social cognition and theory of mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology.* Blackwell Publishing Ltd 2010;17(3):426-33.
48. *Halper J.* The psychosocial effect of multiple sclerosis: The impact of relapses. *J Neurol Sci* 2006;256:S34-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.059>.
49. *Henry J, Phillips L, Beatty W, McDonald S, Longley W, Joscelyne A, et al.* Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(2):277-85. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617709090195>.
50. *Ouellet J, Scherzer PB, Rouleau I, Métras P, Bertrand-*

- Gauvin C, Djerroud N, et al. Assessment of social cognition in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(2):287-96. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617709991329>.
51. Pottgen J, Dziobek I, Reh S, Heesen C, Gold SM. Impaired social cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd; 2013;84(5):523-8.
 52. Prochnow DD, Donnell JJ, Schäfer RR, Jörgens SS, Hartung HPH, Franz MM, et al. Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(9):1683-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-6002-4>.
 53. Kraemer M, Herold M, Uekermann J, Kis B, Wiltfang J, Daum I, et al. Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery Elsevier BV* 2013;115(7):1016-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.027>.
 54. Mike A, Strammer E, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Hajnal A, et al. Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. *PLoS ONE* 2012;8(12):e82422-e82422. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082422>.
 55. Hajnal A, Tényi T, Varga E, Simon M, Fekete S, Herold R. Social cognitive differences in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Article in *Hungarian. Psychiatria Hungarica* 2014;29(3):1-17. [Hungarian].
 56. Adenzato M, Cavallo M, Enrici I. Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: An analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia* 2010;48(1):2-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.001>.
 57. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(4):268-77. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1884>.
 58. Lough S, Gregory C, Hodges JR. Dissociation of social cognition and executive function in frontal variant frontotemporal dementia. *Neurocase* 2000;7(2):123-30. <http://dx.doi.org/10.1093/neucas/7.2.123>.
 59. Lough S, Hodges JR. Measuring and modifying abnormal social cognition in frontal variant frontotemporal dementia. *J Psychosom Res* 2001;53(2):639-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00433-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00433-6).
 60. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzincioğlu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges J. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain: a Journal of Neurology* 2002;125(4):752-64.
 61. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 2007;45(2):342-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.031>.
 62. Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, Doubleday E, Thompson J, Craufurd D, et al. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003;41(6):688-701. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00221-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00221-X).
 63. Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2006;44(6):950-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.009>.
 64. Eslinger PJ, Moore P, Troiani V, Antani S, Cross K, Kwok S, et al. OOPS! Resolving social dilemmas in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(5):457-60. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.098228>.
 65. Pardini M, Emberti Gialloreti L, Mascolo M, Benassi F, Abate L, Guida S, et al. Isolated theory of mind deficits and risk for frontotemporal dementia: a longitudinal pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(7):818-21. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-303684>.
 66. Zaitchik D, Koff E, Brownell H, Winner E, Albert M. Inference of mental states in patients with Alzheimer's disease. *PCNP* 2004;9(4):301-13. <http://dx.doi.org/10.1080/13546800344000246>.
 67. Brüne M, Blank K, Witthaus H, Saft C. "Theory of mind" is impaired in Huntington's disease. *Mov Disord* 2011;26(4):671-8. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23494>.
 68. Etcheverry JL, Demey I, Ruotolo E, Leis A, Orellano A, Vanotti S, et al. Theory of mind and social cognition in Huntington's disease, clinical correlations - A Preliminary Report (P07.185). *Neurology* 2012;78(Meeting Abstracts 1):P07.185-5.
 69. Cavallo M, Adenzato M, MacPherson SE, Karwig G, Enrici I, Abrahams S. Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE* 2010;6(10):e25948-8. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025948>.
 70. Meier SL, Charleston AJ, Tippett LJ. Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. Oxford University Press; 2010;133(11):3444-57.
 71. Ferenczi S. Stages in the development of the sense of reality. In: *Buda B* (ed.) *A pszichoanalízis és modern irányzatai* (Psychoanalysis and its modern trends). Budapest: Gondolat; 1971. pp. 196-214. [Hungarian].
 72. Tényi D, Rajna P, Janszky J, Horváth Z, Tényi T, Gyimesi C. Dostoyevsky's epilepsy in the light of recent neurobiological data. *Ideggyogy Sz.* 2014;67(1-2):52-5. [Hungarian].
 73. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 1997;38(7):813-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01599.x>.
 74. Baron-Cohen SS, O'Riordan MM, Stone VV, Jones RR, Plaisted KK. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord Springer* 1999;29(5):407-18.
 75. Varga E, Endre S, Bugya T, Horváth RA, Hajnal A, Schnell Z, et al. A new Linux based psychometric software to assess social cognition in schizophrenia. Poster presented at XVI. World Congress of Psychiatry, Madrid; 2014.
 76. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132(1):50-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.027>.
 77. Allen JG, Fonagy P, Bateman AW. *Mentalizing in clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2008.
 78. Moritz S, Andreou C, Schneider BC, Wittekind CE, Menon M, Balzan RP, et al. Sowing the seeds of doubt: a narrative review on metacognitive training in schizophrenia. *Clinical psychology review* 2013;34(4):1-9.
 79. Roberts DL, Penn DL. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Res* 2009;166(2-3):141-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.02.007>.
 80. Peyroux E, Franck N. RC2S: A cognitive remediation program to improve social cognition in schizophrenia and related disorders. *Frontiers in human neuroscience* 2014;8:400. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00400>.

AZ ALVÁSFÜGGŐ LÉGZÉSZAVAROK ÉS EPILEPSZIA: KAPCSOLÓDÁSI PONTOK ÉS TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK

FALUDI Béla, BÓNÉ Beáta, KOMOLY Sámuel, JANSZKY József

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.374> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



cikk online

Az alvásfüggő légzészavarok (obstruktív alvási apnoe szindróma, centrális apnoe és Cheyne–Stokes-légzés) szerepe a cerebro- és cardiovascularis betegségek kialakításában jól ismert. Hasonlóan fontos, de kevésbé alkalmazott összefüggés áll fenn e körképek és egyes epilepsziák között. A kapcsolat kétirányú. Az alvás során jelentkező légzészavarok szerepet játszanak a rohamok keletkezésében, de a rohamok, vagy az antiepileptikus terápia következtében légzészavar is jelentkezhet, melyek negatívan hatnak a rohamkontrollra. Az új terápiás eljárások (vagusstimuláció, mélyagyi stimuláció) szintén számos kérdést vetnek fel az alvásszerkezetre gyakorolt hatásuk és alvásfüggő légzészavar indukáló szerepük miatt. Az elméleti háttér mellett egy rövid esettanulmányban a mélyagyi stimulálás alvásszerkezetre való hatását is bemutatjuk. A fenti összefüggések, ismeretek alkalmazása lehetőséget nyújt egyes epilepsziák hatékonyabb kezelésére.

Kulcsszavak: epilepszia, alvásfüggő légzészavarok, alvásszerkezet

SLEEP DISORDERED BREATHING AND EPILEPSY: RELATIONSHIPS AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

Faludi B, MD, PHD; Bóné B, MD; Komoly S, MD, PHD; Janszky J, MD, PHD
Ideggyogy Sz 2015;68(11–12):374–382.

The importance of the sleep related breathing disorders (obstructive sleep apnea syndrome, central sleep apnea, and Cheyne-Stokes breathing) in the pathophysiology cerebro- and cardiovascular disorders is well known. The relationship of sleep related breathing abnormalities and epilepsy is also important but underestimated in the daily practice. The relation is bidirectional. The breathing abnormalities in sleep may play important role in generating epileptic seizure, but the adverse effect of seizure and antiepileptic therapy (generation of apneas and hypopneas) may worsen the seizure control. The effect of new therapies (vagal nerve and deep brain stimulation) on the sleep architecture and sleep disordered breathing must be examined and discussed. Here we present a brief case of epileptic patient with deep brain stimulation therapy on sleep as well. The examination of the sleep related breathing abnormalities in epilepsy patient may help improve the effectiveness of antiepileptic therapy.

Keywords: epilepsy, sleep related breathing disorders, sleep architecture

Levelező szerző (correspondent): Dr. FALUDI Béla, Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika; 7624 Pécs, Szigeti út 12. E-mail: faludi.bela@pte.hu

Érkezett: 2014. május 12. Elfogadva: 2014. november 12.

Az alvásfüggő légzészavarok különböző fajtái (obstruktív, centrális apnoe, Cheyne–Stokes-légzés) az utóbbi 10–15 évben a cerebro- és cardiovascularis következményeik miatt az érdeklődés középpontjába kerültek. Számos tanulmány bizonyította e téren kóroki szerepüket^{1–4}. A kiterjedt patofiziológiai folyamataik ismeretében azonban

nem meglepő, hogy a vascularis betegségekben játszott szerepük mellett egyéb körképekben is fontos tényezők lehetnek.

Janz⁵ klasszikus megfigyelése (generalizált tónusos-clonusos roszszullétek napszaki megjelenése – kötődése alvásperiódushoz és a felébredés utáni időszakhoz) óta szintén extenzíven vizsgált

1. táblázat. Alvással vagy ébredéssel kapcsolatos epilepsziák

Rolandikus epilepszia
Frontális epilepszia hypermotoros rohamokkal
Juvenilis myoclonosus epilepszia
Absence epilepszia
Ébredési generalizált tónusos-clonusos rohamok
Epilepsziás encephalopathiák
Lennox–Gastaut-szindróma
Folyamatos „spike and wave” epilepszia alvásban (CSWS)
Egyéb

terület. Számos epilepszia alváshoz és ébredéshez való viszonya ismert, ezeket az **1. táblázat** mutatja. Napjainkra számos adat áll rendelkezésre az alvási apnoe és epilepszia összefüggéseit illetően, mely azonban a mindennapi diagnosztikai és terápiás gyakorlatba nem épült be kellőképpen.

Epilepszia és alvászavarok

Epilepsziás betegek között az alvászavarok aránya jóval magasabb, mint a nem epilepsziásokban⁶. Ez az arány akár kétszer, háromszor is nagyobb lehet, a fokális epilepsziás betegek 39%-a szenvedett valamilyen alvászavarban, míg a kontrollok 18%-ában volt feltételezhető alvásprobléma. Ha az összes rosszuléltet (fokális, generalizált) nézzük, akkor a különbség tovább növekedett, 30% vs. 10% az epilepsziás betegek javára a kontroll, -epilepsziában nem szenvedő betegekkel összehasonlítva.

Amennyiben a különböző alvászavar-kategóriák előfordulási arányát vizsgáljuk epilepsziás és nem epilepsziás egyének esetén, jellegzetes eltéréseket látunk⁷. A legnagyobb különbség a parasomniák előfordulása esetén mutatkozik, epilepsziásokban az esetek 53%-ában vannak jelen, a kontrollok (epilepsziában nem szenvedő alvászavarosok) 4%-ával szemben. Az arány nem meglepő, ismerve egyes parasomniák és epilepsziák közös kórereditét (mely részben genetikai is)⁸. Insomniák és aluszékonyság esetén ez a különbség a két csoport között jóval kisebb, 52% (epilepszia plusz alvászavar) vs. 38% (csak alvászavar) insomnia esetén és 19% (epilepszia plusz alvászavar) vs. 14% (csak alvászavar) aluszékonyság esetén. Az aluszékonyság egyik leggyakoribb oka az alvásfüggő légzésvizsgálatok és ezek közül is az obstruktív alvási apnoe betegség, mely a populáció körülbelül 5%-ában van jelen³.

A fenti epidemiológiai adatok szoros összefüggést érzékeltetnek az epilepsziák és a különféle alvászavarok között.

A kapcsolat kétirányú. Egyrészt a különböző komorbid alvászavarok következményeként alakulnak ki olyan változások, amelyek az alvásszerkezet modulálásával, a vigilanciaszint változásával teremtenek lehetőséget egyes epilepsziák aktiválódására. Ilyenek például az alvásfüggő légzésvizsgálatok csoportja, de a patológiás mikroébredések kialakításán keresztül hasonló változást okozhatnak az alvásfüggő mozgászavarok (például periodikus végtagmozgászavar betegség, nyugtalan láb szindróma) is.

Másrészt az alvás alatt jelentkező epileptogén aktivitás viszont befolyásolja az alvásszerkezetet, megzavarva az alvás fiziológiás funkcióját és ezen keresztül vezet az alvás ébrenléti ciklus változásához, alvászavar kialakulásához. Ez azonban sok esetben csak a kognitív működések következményes károsodásán keresztül vehető észre (úgynevezett epilepsziás encephalopathiák). Az alvás alatt jelentkező ictalis, vagy interictalis epileptiform aktivitás alvásfragmentációt okozhat, amely érinti az alvás minőségét, s hatással van az éber állapotra. Akár aluszékonyságot is okozhat.

A kognitív működésekre gyakorolt hatás, az epilepszia típusától függően (milyen corticalis-subcorticalis hálózatok aktiválódnak a roham alatt) különböző mértékkel és eltérő spektrummal jelentkeznek⁹.¹⁰. A döntő, elkülönítő tényező a corticothalamicus rendszer érintettsége, részvétele.

Generalizált spike-and-wave aktivitás, Lennox–Gastaut-szindróma, Landau–Kleffner-szindróma esetén jelen van a corticothalamicus rendszer funkciózavara. Ezekben az esetekben a kognitív érintettség kifejezett.

A kognitív zavar hátterét az alvás resztoratív funkcióját megzavaró generalizált, vagy szegmentális thalamocorticalis érintettséggel járó epileptogén aktivitás adja.

Amennyiben a corticothalamicus rendszer nem involvált az epileptogén folyamatokban, a kognitív érintettség is kisebb, vagy hiányozhat. Ezt láthatjuk nocturnalis frontális lebeny, illetve temporolimbicus epilepsziában. Az előbbiben a frontális kognitív deficit tünetek hiányozhatnak. Temporolimbicus (network) epilepsziában a szekunder bilaterális szinkronitás kialakulása során a corticothalamicus rendszer érintett, s ennek során bizonyos fokú kognitív funkciózavarral számolni kell. Ennek hiányában inkább a hippocampalis részvétel következtében kialakuló memóriadeficit észlelhető.

Az epilepsziás encephalopathiák jelentőségét adja, hogy mind kognitív, mind magatartási problé-

mák alakulhatnak ki a talaján, mely hosszú távon érinti a tanulási, s egyéb képességeket.

Az alvás során jelentkező ictalis és interictalis epileptiform aktivitás, a rohamok kognitív hatásainak patomechanizmusa – az alvás resztoratív funkciójának megzavarása – felhívja a figyelmet egyéb, az alvás folyamatosságát befolyásoló, patológiás mikroébredéseket okozó organikus alvászavarokra. Obstruktív alvási apnoe betegségnek eleve része a kognitív zavar (frontális, executív funkciók érintettsége), valamint a az alvásszerkezet és a vigilancia-szint befolyásolása következtében szerepet játszanak egyes epilepsziák rohamprovokációjában. A kognitív funkciók romlásában az epilepsziás eredetű encephalopathia mellett külön súlyosbító tényezőként kell számításba venni az egyes komorbid alvászavarokat is.

Alvásfüggő epilepsziák – aluszékonyság

Az aluszékonyság megfelelő értelmezése, vizsgálata az alvásmedicina egyik legfontosabb feladata. Következései a mindennapi életre, balesetekre, munkavégzésre stb. ismertek.

Epilepsziás betegeknél is jellegzetes panasz lehet az aluszékonyság. Eredetként számos lehetőség áll fenn. A legfontosabbakat a **2. táblázat** tartalmazza.

Az aluszékonyság az epilepsziában szenvedő betegek esetén eredhet a betegség jellegzetességeiből. Az alvás alatt jelentkező rohamok következtében a beteg általában felébred, megszűnik az alvás folyamatossága, mely kihát a másnapra. Hatásukra alvásfragmentáció, felületes alvás alakul ki. Az interictalis epileptiform kisülések is befolyásolják az alvásszerkezetet¹¹. Ezen jelenséggel klinikailag releváns módon elsősorban az epilepsziás encephalopathiák csoportjában (például continuous

2. táblázat. Az aluszékonyság lehetséges okai epilepsziás beteg esetén

Rohamok alvásra gyakorolt hatása
Interictalis epileptiform aktivitás
Antiepileptikus gyógyszerek hatása
Társuló alvászavarok
Obstruktív alvási apnoe betegség
Nyugtalan láb szindróma
Narcolepsia
Parasomniák stb.
Elégtelen alvásmennyiség
Nem megfelelő alváshigiénié
Depresszió

spike-and-waves during sleep, CSWS) találkozhatunk, egyéb kórformákban ritkán okoz a betegek számára korlátozottságot elérő szintű aluszékonyságot.

A terápia mellékhatásaként is számolnunk kell aluszékonyság kialakulásával, mely számos anti-epileptikum esetén megfigyelhető. A legfontosabbak ebből a szempontból a carbamazepin- és valproattartalmú készítmények. A vizsgálatok szerint monoterápiában alkalmazva valproat esetén akár 42%-ban alakul ki valamilyen fokú aluszékonyság (bár az irodalmi adatok nagy szórást mutatnak), főleg a terápia bevezetésekor és gyors dózisemeléskor¹². Ez felhívja a figyelmet a komorbid állapotok szerepére (például obesitas) a megfelelő antiepileptikum kiválasztásában. Megjegyzendő azonban, hogy a korszerű antiepileptikumok alkalmazása mellett az aluszékonyság kialakulása elhanyagolandó. Ez felhívja a figyelmek a megfelelő kezelési elvek betartásának fontosságára.

A betegek az epilepszia mellett alvászavarban is szenvedhetnek. Az aluszékonyság szempontjából a legfontosabbak az alvásfüggő légzésvavarok (obstruktív alvási apnoe, centrális apnoe betegség), a nyugtalan láb szindróma, és a periodikus végtagmozgásvavar betegség. Ezen kórképek jellegzetessége az alvás során jelentkező patológiás mikroébredések megjelenése, a következményes alvásszerkezeti változásokkal (fragmentáció, mélyalvásarány csökkenése) és nappali éberség szint-változással¹³.

Alvásfüggő légzésvavar (főként obstruktív apnoe és alvás alatti hypoventiláció) megjelenhet az antiepileptikus terápia mellékhatásaként is a következményes súlygyarapodás hatására. Ez pedig az alvásfüggő légzésvavar és következményes mikroébredés-generáláson keresztül fokozza a nappali aluszékonyságot.

A betegséghez számos esetben társuló depresszió leggyakrabban insomniát okoz, de lehet a hangulatzavar következménye aluszékonyság is.

A fentiekből látható, hogy a fokozott nappali aluszékonyság mögött számos folyamat állhat epilepsziás betegek esetén is. A jellegzetes panaszok esetén nem lehet megnyugodni, hogy ez természetes velejárója az alapbetegségnek, vagy a kezelésnek. Megfelelő diagnosztikus eljárásokkal lehetőség van specifikus betegségek kimutatására.

Az alvásfüggő légzésvavarok hatása epilepszia kialakulására

Janz⁵ vizsgálatai szerint a generalizált tónusos-clo-nusos rohamok 45%-a alvás alatt, 34%-a a felébre-

dést követő első két órában alakul ki. Ez a megfigyelés ráirányította a figyelmet az alvás, és áttételesen az alvászavarok rosszullétet provokáló szerepére.

Az alvásfüggő légzésszavarok (**3. táblázat**) szerepe az rosszullétek megjelenésének potenciózásában összetett. Az egyes patológiás légzési események mikroébredéseket, halmozódás esetén valós felébredéseket okoznak, kialakul az úgynevezett alvásfragmentáció jelensége (**1. ábra**). A folyamat jelentős alvásmegvonást okozhat. A hatás kettős. Egyrészt a hosszú éveig fennálló alvásfüggő légzésszavar krónikus alváshiányt alakít ki, ehhez társul az esetenként (egy-éjszakákon) tovább romló légzésszavar, akut alvásmegvonást okozva. Az alváshiány következtében a nappali vigilanciaszint is csökken.

Az apnoékat, hypopnoékat kísérő repetitív hypoxia, cardialis ritmuszavarok és aszisztolia, illetve a hemodinamikai paraméterek oszcillációja és a szívelégtelenséget kísérő csökkent cardialis kiáramlás² további rohamprovokáló faktor lehet.

Az alvás alatti légzésszavarok patofiziológiai sokszínűsége megteremti az elméleti alapokat a rosszullétek kialakítására. Emellett számos vizsgálat alátámasztja a klinikum szintjén is az összefüggéseket.

Az alvásfüggő légzésszavaroknak a rosszullétek kialakulásában játszott szerepét aláhúzza *Kaleyas* és munkatársai¹⁴ vizsgálata, mely szerint a felnőtt epilepsziások 10,2%-ában, míg gyermekkorban a betegek 20%-ában van jelen obstruktív alvási apnoe betegség. Mindkét esetben ez az arány jóval meghaladja a teljes populációra vonatkoztatott értékeket.

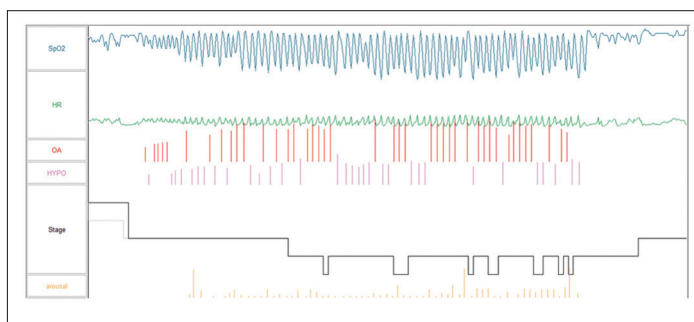
Az OSAS aránya tovább nőtt a gyógyszerre nem megfelelően reagáló betegek között. *Malow* és munkatársai¹⁵ adatai szerint a műtéti kivizsgálásra váró esetekben körülbelül 33%-ban kimutatható ez a komorbiditás. A magas arány (az átlagpopuláción belülihez képest több mint hatszoros!) jelzi, hogy nem véletlen egybeesésről van szó.

Chihorek és munkatársai¹⁶ vizsgálataikban rámutattak, hogy az alvásperiódus során gyakrabban alakulnak ki rosszullétek az alvási apnoe betegségben is szenvedő betegek esetén (OSAS+epilepszia: 47,1%, csak epilepszia: 26,1% az alvás alatti rohamok aránya). Különbözött az életkori kezdet is, az alvás során jelentkező megemelkedett rosszullétszám inkább az idősebb betegek esetén volt megfigyelhető.

A terápiás vonatkozások terén is kimutatható szoros összefüggés az alvási apnoe betegség és az epilepszia, rohamgyakorosság között. *Malow* és munkatársai¹⁷ komorbid betegek kezelését hasonló-

3. táblázat. Alvásfüggő légzésszavarok osztályozása (ICSD2)

Centrális alvási apnoe	Primer
	Cheyne–Stokes légzés
	Magassági
	Gyógyszer indukálta
	Újszülöttkori
Obstruktív alvási apnoe	Felnőttkori
	Gyermekkori
Alvásfüggő hypoventiláció	Neuromuscularis és Mellkasfaldeformitás-eredetű Pulmonalis eredetű Alsó légúti obstrukciós eredetű Alveolaris hypoventiláció Congenitalis alveolaris hypoventiláció



1. ábra. A repetitív apnoék hatása az alvásszerkezetre. A repetitív obstruktív apnoék és hipopnoék hatására deszaturációk (SpO_2 -trendgörbe) és mikroébredések (arousal) jönnek létre a következőkben alvási instabilitással. Domináló alvásmélység: N1- és N2-, míg N3-alvásmélység csak töredékesen alakul ki

SpO_2 : oxigénszint, HR: szívfrekvencia, OA: obstruktív apnoék, HYP: hipopnoék, Stage: alvásszerkezet, arousal: mikroébredések, időablak: 60 perc (y tengely)

tották össze. A betegek egy része CPAP-készüléket használt, a másik része úgynevezett ál-CPAP-ot (nem volt terápiás szinten a sínező nyomás) kapott. Azt találták, hogy a betegek 28%-ában 50%-kal csökkent a rohamszám. Az alvásfüggő légzésszavarok kezelésének a rohamkontrollra gyakorolt kedvező hatását több vizsgálat is megerősítette^{18–20}.

Érdekes megfigyelés, hogy a jobb rohamkontrollt nem az OSAS súlyossági foka, tehát az úgynevezett apnoe-hypopnoe index megfelelő csökkenése, hanem az aluszékonyság megléte, vagy hiánya jelzi. Érthető ez abból a szempontból is, hogy a CPAP-légszínterápia elfogadásának is a legjobb indikátora a kezelés hatására csökkenő, esetleg megszűnő aluszékonyság²¹.

A CPAP-kezelés hatására nem csak a rohamok, hanem az interictalis epileptiform kisülések száma

is csökkent²². Ebben alapvető szerepet játszik a patológiás légzési események, a kísérő mikroébredések megszűnése és így az alvásszerkezet instabilitásának a csökkenése.

A fentiek világosan mutatják annak fontosságát, hogy többek között az alvásszerkezet megváltoztatásán, alvásmegvonáson, az alvás instabilitásán keresztül rohamprovokáló alvásfüggő légzészavarok keresése és kezelése fontos terápiás stratégia epilepsziában szenvedő betegek esetén, a terápiareszistens betegeknél az esetleges műtéti terápia előtt.

ALVÁSFÜGGŐ LÉGZÉSZAVAR EPILEPSZIA KÖVETKEZTÉBEN

Az alvásfüggő légzészavarok és epilepszia között a kapcsolat nem egyirányú. Nem csak a meglévő OSAS (és egyéb képviselői) hatására romlik az epilepszia, hanem bizonyos körülmények között epilepszia következtében is kialakul, vagy súlyosbodik az alvásfüggő légzészavar.

Generalizált és komplex parciális rosszullétek esetén (ictalisan) kialakulhat apnoe, mely többnyire centrális jellegű, de egyéb fajtái is megjelenhetnek²³. A gyakoriságuk kifejezetten magas: generalizált rosszullétek esetén 100%-ban, a komplex parciális típusban az esetek 39%-ában vannak jelen.

Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos megemlíteni, hogy az apnoe lehet a rosszullét egyetlen ictalis megnyilvánulása is, melyben a limbicus rendszer szerepét vetik fel²⁴. Az alvásvizsgálat eredménye lehet indirekt támpont a diagnosztikában. A repetitív apnoe inkább elsődleges alvásfüggő légzészavar esetén jelentkezik, míg a sporadikusan megjelenő deszaturációk és apnoe (poligráfias, esetleg pulzoximetriás vizsgálaton) a refluxbetegség mellett felvethetik epileptogén mechanizmus gyanúját is.

Légzészavar nem csak a roham lezajlása alatt, hanem azt követően is megjelenhet. Postictalisan körülbelül két órán keresztül megfigyelhető légzési instabilitás, obstruktív és centrális apnoe, hipopnoe formájában, a következményes vegetatív instabilitással²⁵. A megfigyelés felhívja a figyelmet arra, hogy a betegeket a rohamot követő időszakban megfelelő módon monitorozni szükséges – az esetleges fatális kimenetel lehetősége miatt.

Esettanulmány szintjén találunk leírásokat az epilepszia következtében kialakult légzészavarok javulásáról az alapbetegség kezelése következtében. *Földváry-Schäfer*²⁶ vizsgálatában a légzészavarindex normalizálódását és a kifejezetten súlyos O₂-hiány megszűnését találta 18 éves, generalizált tónusos-clonusos és verzív rosszullétekben szenvedő férfi műtéti kezelését követően.

Az antiepileptikus terápia szerepet játszhat alvásfüggő légzészavarok kialakításában is. Néhány antiepileptikum testsúlygyarapodást tud indukálni, mely viszont kihat a garat tágasságának csökkenésére és obstruktív alvási apnoe megjelenési kockázatának a növekedésére. Vizsgálatok bizonyítják a testsúlynövekedés és apnoe kapcsolatát. Egy százalékos testsúlynövekedés 3%-kal emeli a légzészavarindexet. Emellett az antiepileptikumok megváltoztatják, növelik az ébredési küszöböt. Mindkét folyamat visszahat rosszullétek kialakulására, így circulus vitiosusként gerjesztve tovább a folyamatot.

A képet árnyalja, hogy bizonyos antiepileptikumok pont ellentétes hatást fejtenek ki az alvásfüggő légzészavarokra. Megemlítendő ebből a szempontból a zonisamid, mely egy karboanhidráz-inhibitor. Részben ezen, részben a testsúlycsökkenésen keresztül csökkenti a légzészavarindexet alvási apnoe betegeknek²⁷.

ALVÁS ALATTI MOZGÁSTÖBBLET – OSAS? EPILEPSZIA?

Az alvás alatti mozgásmegnyilvánulások jelentős differenciáldiagnosztikai kihívást képviselnek, részben a mögöttes patológia, részben a megjelenési forma sokszínűsége miatt. Számos alvászavar jár mozgástöbblettel. Emellett az alvás során megjelenő epilepsziák képezik az elkülönítés fő irányait, nehézségeit. A legfontosabb alvás alatti mozgástöbbletek közé tartoznak a parasomniák, a nyugtalan láb szindróma, periodikus végtagmozgászavar betegség, az alvásfüggő légzészavarok során kialakuló mozgások, az epileptogén eredetű jelenségek. A legfontosabb képviselőket az **1. táblázat** foglalja össze⁸.

Alvásfüggő légzészavarok esetén a túlmozgást a légzészakadást kísérő hypoxia és a (többek között) ennek következtében kialakuló patológiás mikroébredés indukálja. A mozgásmegnyilvánulásra jellemző a nagy, tömeges, csapkodó, forgoló mozgás, mely látványos, a hálótárs által észlelt, akár sérülésekig vezető (ágyról leesés, alvótársban okozott sérülés) lehet²⁸.

Az obstruktív alvási apnoe betegség esetén a horkolás jellege fontos differenciáldiagnosztikai adalék, azonban számos esetben (centrális apnoe, Cheyne–Stokes-légzés, alvás alatti hipoventiláció) a horkolás hiányzik, de a deszaturációkat, mikroébredéseket kísérő mozgástöbbletek hasonlóan kifejezettek lehetnek, mint a garatlezáródásos típusban.

A differenciáldiagnosztikában a video-poliszomnográfias vizsgálatnak van szerepe – akár 16–32 csatorna EEG-regisztrálási lehetőséggel.

Az epilepszia műtéti terápiai lehetőségeinek a palettáján szerepel az úgynevezett vagusstimuláció. Ez a bal oldali n. vagus periodikus stimulálását jelenti – bőr alá ültetett pacemaker segítségével.

A vagusstimulációnak számos mellékhatása van. Az enyhébbek közé tartozik például a torok paraeszeziája, köhögés, vagy a hangadás eltérései. A fentiek mellett számolni kell jelentős légzészavarral, légzészavarok kialakulásával is, melyek lehetnek akár centrális apnoék, obstruktív apnoék, főként alvás alatt jelentkezhetnek, s a hatásos terápiát rontják²⁹.

Az ingerlés hatására a légúti ellenállás növekedik, ez az obstruktív légzési események megjelenési kockázatát növeli³⁰. Az alvás alatti izomtónus-csökkenéssel (és a következményes felsőlégúti rezisztencia-növekedéssel) együtt obstruktív apnoék jelennek meg – elsőként alvás alatt.

Alvásvizsgálattal igazolták a vagusstimuláció mellett jelentkező alvásfragmentáció meglétét, valamint a következményesen kialakult nappali aluszékonytságot³¹. Ennek hátterében részben az intermittáló módú ingerlést, részben az ingerlés indukálta obstruktív apnoék megjelenését találták. Vizsgálatok bizonyították, hogy a műtétet megelőzően fennálló alvásfüggő légzészavar – obstruktív alvási apnoe betegség – azt követően romlott¹⁵.

A garatlezáródásos apnoék mellett centrális jellegű légzészavar is kialakulhat vagusstimuláció hatására³², amennyiben a stimulálási paramétereket csökkentették a centrális apnoék száma is csökkent.

A fenti légzészavartípusok mellett jellegzetes kísérője a vagusingerlésnek az úgynevezett RERA (respiratory effort related arousal), mely a garat enyhe szűkületével járó állapot. Következésményes O₂-hiány még nincs, mivel a beteg nagyobb erővel kellő mennyiségű levegőt tud beszívni. A fokozott mellkasi izommunkát (effortot) viszont mikroébredések kísérik, ennek alvásszerkezetre gyakorolt minden következményével. A jelenség gyakrabban alakul ki gyorsan változó ciklusú ingerlési módban³³.

A vagusstimuláció hatására kialakuló, vagy korábban is meglévő, de az ingerlés eredményeképpen romló alvásfüggő légzészavar jelentőségét a következményes alvásfragmentáció, nappali vigiliáncszint változása jelenti. Ezen faktoroknak a rohamok kialakulására gyakorolt hatása jól ismert.

A fentiek alapján javasolt a beültetés előtt az alvásfüggő légzészavar keresése, mivel a meglévő az ingerlés tovább ronthatja. Az ingerlési paraméterek változtatásával – a frekvencia csökkentésével, standard mód használatával (30 sec on/5 min off) –

szintén minimalizálható mellékhatás³³. Amennyiben a paraméterek gondos megválasztása mellett sem szűnnek meg a légzészavarok, javasolt a terápia kiegészítése CPAP/BiPAP légszínterápiával³⁴.

Mélyagyi stimuláció hatása az alvásszerkezetre – esetismertetés

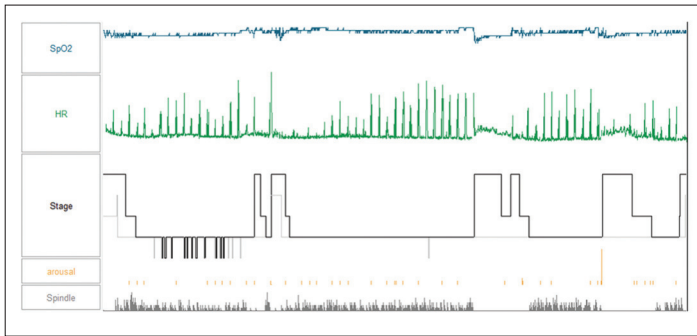
Hasonlóan a vagusstimulációhoz, felmerül a kérdés, hogy a mélyagyi stimulációs eljárások hatnak-e az alvásszerkezetre, illetve kialakul-e az ingerlés következtében alvásfüggő légzészavar. A kérdéstről jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő irodalmi adat.

Poliszomnográfias vizsgálatot végeztünk egy 33 éves nőbetegnél, akit négyéves kora óta epilepszia miatt kezelnek, mely frontális hipermotor és szekunder generalizált tónusos-clonusos rohamokban nyilvánul meg, melyek hátterében bilaterális fokális corticalis (jobb frontális, bal opercularis) dysplasia igazolódott az MR-felvételeken. A gyógyszeres kezelés hatástalansága és a kétoldali epileptogén laesio miatt mélyagyi stimulációs terápia került bevezetésre. Az ingerelt hely a thalamus anterior-principális magcsoportja volt³⁵. A DBS-kezelés óta több mint 50%-os rohamszám-redukció alakult ki (a nappali rohamok szűntek meg), de ezzel párhuzamosan átalvási insomnia jelent meg. A poliszomnográfias vizsgálat során alvásfüggő légzészavar nem mutatkozott. Az alvásszerkezetre a felületes alvás (N2-dominancia) volt jellemző, N3-alvás csak töredékesen alakult ki (**2. ábra**). Az N2-fázisban szinte folyamatosan jelentkeztek alvási orsók, vertex meredek komponensek, mely meghaladta egy normál felületes alvás során észlelt mennyiséget.

A vizsgálat során nyert eredményt magyarázhatja az ingerlés alvásra, alvásszerkezetre való direkt hatása, valamint a betegnél alkalmazott antiepileptikus terápia is (benzodiazepin-hatóanyagú antiepileptikum).

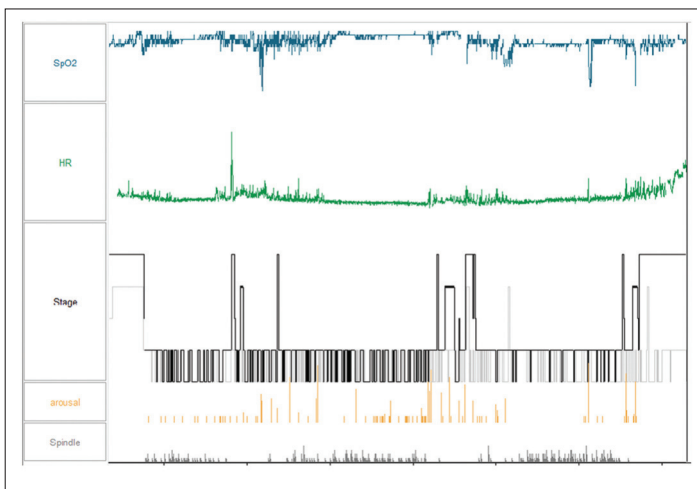
Tekintettel a fenti eredményre, a benzodiazepin-származék (clobazam) elhagyásra került, mellyel párhuzamosan a beteg alvásproblémái szubjektíve javultak (kevesebb felébredés, pihentetőbb alvás). Ezt követően a poliszomnográfias vizsgálatot megismételtük (**3. ábra**).

A vizsgálat során javuló mélyalvási arány, megjelenő, de alacsony REM-arány mellett az alvás nagyfokú instabilitását (gyakori N2-N3 stádiumváltakozás) észleltük. Az N2-stádiumra jellemző grafoelemek (alvási orsó, vertex meredek komponensek) mennyisége valamelyest csökkent. Az instabil alvásszerkezet kialakulásában az alvásstabilizáló hatású benzodiazepin-medikáció elhagyása is sze-



2. ábra. Alvásszerkezet DBS-terápia mellett. A vizsgált periódusban N2-dominanciájú alvás alakult ki, töredékes N3-stádiummal. REM-fázis nem alakult ki. Alvásfüggő légzészavar, oxigénhiány nem alakult ki. Az ábrán látható az alvás alatti fokozott orsózási tevékenység, valamint a gyakori felébredések. A vizsgált periódusban N2-dominanciájú alvás alakult ki, töredékes N3-stádiummal. REM-fázis nem alakult ki. Alvásfüggő légzészavar, oxigénhiány nem alakult ki. Az ábrán látható az alvás alatti fokozott orsózási tevékenység, valamint a gyakori felébredések

SpO₂: oxigénszint, HR: szívfrekvencia (a repetitív frekvencia-kiugrások ingerlési műtermékeknek felelnek meg). Stage: alvásszerkezet, arousal: mikroébredések, Spindle: alvási orsók. A vizsgálat időtartama (y tengely) 441 perc, ebből a teljes alvásidő: 354 perc, az alvás hatékonysága: 80,3%.



3. ábra. Az alvásszerkezet változása benzodiazepinszármazék elhagyása mellett. A vizsgált periódusban instabilitás, gyakori N2-N3 stádiumváltás jellemzi az alvást. REM-fázis alacsony aránnyal megjelent. Alvásfüggő légzészavar patológiás mértékben nem jelentkezett. Az ábrán látható az alvás alatti fokozott orsózási tevékenység, valamint néhány rövid felébredés. A vizsgált periódusban instabilitás, gyakori N2-N3 stádiumváltás jellemzi az alvást. REM-fázis alacsony aránnyal megjelent. Alvásfüggő légzészavar patológiás mértékben nem jelentkezett. Az ábrán látható az alvás alatti fokozott orsózási tevékenység, valamint néhány rövid felébredés

SpO₂: oxigénszint, HR: szívfrekvencia (a repetitív frekvencia-kiugrások ingerlési műtermékeknek felelnek meg). Stage: alvásszerkezet, arousal: mikroébredések, Spindle: alvási orsók. A vizsgálat időtartama (y tengely) 418 perc, ebből a teljes alvásidő: 348 perc, az alvás hatékonysága: 83,2%.

repet játszhat, de önmagában a jelen vizsgálat során észlelt gyakoriságú N2-N3 stádiumváltást nem magyarázza.

A fentiek alapján – tekintettel a benzodiazepin elhagyása után is meglévő fokozott orsózási tevékenység és az alvás instabilitására – felmerül a DBS-terápia jelentős, alvásszerkezet is befolyásoló szerepe, de ennek igazolására további vizsgálatok szükségesek.

SUDEP és alvásfüggő légzészavarok

A hirtelen epilepsziás halál (SUDEP) ritka, de fontos szövődménye az alapbetegségnek³⁶. Az esetek többségében (60–95%) alvás alatt jelentkezik, mely indokolja az esetleges alvászavarok mint elősegítő faktorok keresését.

A SUDEP kialakulásában számos rizikófaktor ismert, ilyenek a fiatal életkor, a refrakteritás, a generalizált nagyrohamok, a politerápia alkalmazása, illetve a rohamszám- és -tartamemelkedés. Az alvásfüggő légzészavarok szerepét^{37, 38} a rohamok halmozódásában, provokálásában láthattuk az előző fejezetekből. Szerepük van a rosszabb rohamkontrollban, ezen keresztül a rohamszám és tartam növekedésében.

A fiziológias alvás alatt paraszimpatikus tónus emelkedése figyelhető meg. Az alvásfüggő légzészavarok ebben az időszakban repetitív szimpatikus idegrendszeri aktiválódást hoznak létre, ennek minden következményével az ismétlődő vérnyomásváltozásoktól kezdve, az alvás alatt kialakuló ártalmatlan bradycardia-tachycardia szvingtől a malignus ritmuszavarokig, aszisztoléig, melyek a hirtelen halál alapját képezhetik.

Az alvásfüggő légzészavarok a rohamot követő két órában romlanak, illetve de novo megjelennek, potencírozva ezzel a repetitív sympathicotonia kialakulását. Az antiepileptikus terápia szerepe (a testsúlygyarapodáson keresztül) az alvásfüggő légzészavarok kialakításában ismert. Úgyisint ismert e gyógyszerek ébredési küszöbre gyakorolt hatása. Ezek a faktorok együttesen autonóm instabilitást hoznak létre, megkönnyítve a hirtelen epilepsziás halál kialakulását.

Ajánlások

A jelen összefoglalóban részletezett összefüggések és vizsgálatok felhívják a figyelmet az alvásfüggő légzészavarok szerepére és vizsgálatának fontosságára egyes epilepsziák diagnosztikájá és megfelelő terápiája során.

A célirányos alvászvizsgálatok szükségességét jelezheti az aluszékonyság megléte epilepsziás betegekben. Jól használható az úgynevezett Epworth-álmoszáskála (Epworth Sleepiness Scale), melyben nyolc egyszerű élethelyzetben a jellemző aluszékonyság foka alapján pontszámmal határozhatjuk meg a súlyossági fokot. Amennyiben ez az érték a maximális 24-ből 10 pontot vagy többet mutat, javasolt alvászvizsgálat. Használhatók még patológiáspecifikus kérdőívek az alvásfüggő légzészavarok valószínűsítésére, ilyenek a Berlin kérdőív, vagy az SA-SDQ (Sleep Apnea-Sleep Disorder Questionnaire)³⁹. Pozitivitásuk esetén javasolt vizsgálat alváslaboratóriumban.

Különösen fontos a lehetséges háttér minél pontosabb felderítése a gyógyszerrezisztens, potenciálisan műtéti kezelést igénylő esetekben, hiszen ahogy láthattuk, a betegek 33%-ában alvási apnoe betegség is jelen van. A légzészavar megfelelő kezelése az alvás stabilizálásán keresztül visszahat a rosszulletek megjelenési gyakoriságára, csökkentve azt, s esetlegesen a műtéti kezelés is elkerülhető.

Az alvásfüggő légzészavarok megfelelő kezelése (mely a felnőtt epilepsziások 10%-ában, a gyermekek 20%-ában van jelen) az irodalmi adatok alapján jobb rohamkontrollt tesz lehetővé, esetlegesen a szükséges gyógyszer mennyiség csökkentését vonhatja maga után.

Javasolt alvászvizsgálat elvégzése a vagusingerlő beültetése előtt, és azt követően, tekintettel a változó légzészavar-mintázatra, az ingerlés hatására kialakuló apnoéokra. A kontroll-alvászvizsgálat eredménye alapján lehetőség van a légszínterápia paramétereinek esetleges módosítására, ezzel a vagusingerlés légzést érintő mellékhatásai minimalizálhatók.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok megerősítik az alváslaborok szerepét az epilepsziakivizsgálás folyamatában. A poligráfias és polyszomnográfias vizsgálatot követően az alvásfüggő légzészavarok kezelésére hatásos terápiák (CPAP- és BiPAP-légszínterápia) állnak rendelkezésre. Alkalmazásuk hatására a betegek életminősége jelentősen javulhat.

IRODALOM

1. *Birkbak J, Clark AJ, Rod NH.* The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med* 2014;10(1):103-8. doi: 10.5664/jcsm.3376.
2. *Floras JS.* Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 2014;63(1):3-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.08.009. Epub 2013 Sep 29.
3. *Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A.* Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383(9918):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5. Epub 2013 Aug 2.
4. *Portela PCI, Fumadó JC, García HQ, Borrego FR.* Sleep-disordered breathing and acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 1):104-10. doi: 10.1159/000200447. Epub 2009 3.
5. *Janz D.* The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia* 1962;3:69-109. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1962.tb05235.x>.
6. *Golde EGA, Gutter Th, Weerd AW.* Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev* 2011;(15):357-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2011.01.002>.
7. *Grigg-Damberger M, Ralls F.* Primary sleep disorders and paroxysmal nocturnal nonepileptic events in adults with epilepsy from the perspective of sleep specialists. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(2):120-40. <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182120fed>.
8. *Derry CP, et al.* Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1775-91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00631.x>.
9. *Halász P.* Sleep and epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2012;107:305-22. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00019-7>.
10. *Halász P.* How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat* 2013;2013:425697.
11. *Ehrenberg B.* Importance of sleep restoration in co-morbid disease: effect of anticonvulsants. *Neurology* 2000;54(5) (Suppl 1):533-7.
12. *Shvarts V, Chung S.* Epilepsy, antiseizure therapy and sleep cycle parameters. *Epilepsy Res Treat* 2013. ID:670682.
13. *Lambert MV, Bird JM.* Obstructive sleep apnoea following rapid weight gain secondary to treatment with vigabatrin (Sabril). *Seizure* 1997;6(3):233-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311\(97\)80011-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311(97)80011-8).
14. *Kaleyias J, Cruz M, Goraya JS, Valencia I, Khurana DS, Legido A, et al.* Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008;39(3):170-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.002>.
15. *Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R.* Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55:1002-7. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.7.1002>.
16. *Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA.* Obstructive

- sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurol* 2007;69(19):1823-7.
17. Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, Selwa LM, Chervin RD, Weatherwax KJ, et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy A randomized pilot trial. *Neurol* 2008;71(19):572-7. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000323927.13250.54>.
 18. Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM, Abramson HS, Luciano D. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology* 1994;44:2060-4. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.44.11.2060>.
 19. Beran RG, Holland GJ, Yan KY. The use of CPAP in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 1997;6(4):323-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311\(97\)80081-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311(97)80081-7).
 20. Benbadis SR, Liu L. CPAP: a treatment for epilepsy? *Neurol* 2007;69(19):1814-5. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000279381.88385.e9>.
 21. Höllinger P, Khatami R, Gugger M, Hess ChW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurology* 2006;55:74-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000092306>.
 22. Oliveira AJ, Zamagni M, Dolso P, Bassetti MA, Gigli GL. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. *Clin Neurophysiol* 2000;111(Suppl 2):S141-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00415-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00415-6).
 23. Walker F, Fish DR. Recording respiratory parameters in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 11):S41-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06126.x>.
 24. Lee HW, Hong SB, Tae WS, Seo DW, Kim SE. Partial seizures manifesting as apnea only in an adult. *Epilepsia* 1999;40(12):1828-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb01606.x>.
 25. Trotti LM, Bliwise DL. Sleep apnea as a transient, post-ictal event: Report of a case. *Epilepsy Research* 2009;85:325-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.028>.
 26. Foldvary-Schaefer N, Stephenson L, Bingaman W. Resolution of obstructive sleep apnea with epilepsy surgery? Expanding the relationship between sleep and epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(8):1457-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01677.x>.
 27. Eskendari D, Zou D, Karimi M, Stenlöf K, Grote L, Hedner J. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: randomised placebo controlled study. *Eur Resp J* 2014 Mar.13.
 28. Faludi B, Kovács N, Janszky J, Komoly S. Alvás alatti kóros mozgásjelenségek és azok differenciáldiagnosztikája. Update 2013. *Ideggyógy Sz* 2015;68(5-6):165-77. <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0165>
 29. Parhizgar F, Nugent K, Raj R, F.A.A.S.M. Obstructive sleep apnea and respiratory complications associated with vagus nerve stimulators. *J of Cl Sleep Med* 2011;7(4):401-7.
 30. Marzec M, Edwards J, Sagher O, Fromes G, Malow BA. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia* 2003;44(7):930-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.56202.x>.
 31. Holmes MD, Chang M, Kapur V. Sleep apnea and excessive daytime somnolence induced by vagal nerve stimulation. *Neurol* 2003;61:1126-9. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000086812.62554.06>.
 32. Papacostas SS, Myriantopoulou P, Diets A, Papathanasiou ES. Induction of central-type sleep apnea by vagus nerve stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(1):61-3.
 33. Gschliesser V, Högl B, Frauscher B, Brandauer E, Poewe W, Luef G. Mode of vagus nerve stimulation differentially affects sleep related breathing in patients with epilepsy. *Seizure* 2009;18:339-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2008.12.003>.
 34. Ebben MR, Sethi NK, Conte M, Pollak Ch, Labar D. Vagus nerve stimulation, sleep apnea, and CPAP titration. *J of Clin Sleep Med* 2008;4(5):471-3.
 35. Fischer RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>.
 36. Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, Montano N, Didato G, Tassinari CA. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep. *Sleep Med Rev* 2011;15:237-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2010.07.006>.
 37. Andersen ML, Tufik S, Cavellheiro EA, Arida RM, Albuquerque M, Matos G, et al. Lights out! It is time for bed. Warning: obstructive sleep apnea increases risk of sudden death in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2012;23:510-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.026>.
 38. Schuele SU, Afshari M, Afshari ZS, Macken MP, Asconape J, Wolfe L, Gerard EE. Ictal central apnea as a predictor for sudden unexpected death epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2011;22:401-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.036>
 39. Weatherwax KJ, Lin X, Marzec ML, Malow BA. Obstructive sleep apnea in epilepsy patients: the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) is a useful screening instrument for obstructive sleep apnea in a disease-specific population. *Sleep Med* 2003;4:517-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2003.07.004>.

KORÁBBAN ÉS HATÉKONYABBAN: A MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ SZEREPE A MUNKAKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉBEN

DELI Gabriella¹, BALÁS István¹, KOMOLY Sámuel¹, DÓCZI Tamás^{2,3}, JANSZKY József^{1,3},
ASCHERMANN Zsuzsanna¹, NAGY Ferenc^{1,4}, BOSNYÁK Edit¹, KOVÁCS Norbert^{1,3}

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

³MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képzőközpont Kutatócsoport, Budapest

⁴Kaposi Mór Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.384> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



cikk online

EARLIER AND MORE EFFICIENTLY: THE ROLE OF DEEP BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE PRESERVING THE WORKING CAPABILITIES

Deli G, MD; Balás I, MD; Komoly S, MD; Dóczy T, MD;
Janszky J, MD; Aschermann Zs, MD; Nagy F, MD;
Bosnyák E, MD; Kovács N, MD

Ideggyogy Sz 2015;68(11–12):384–390.

Bevezetés – A közelmúltban publikált „EarlyStim” vizsgálat igazolta, hogy a Parkinson-kórban jelentkező korai fluktuáció miatt elvégzett mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) jelentősebb mértékben javítja az életminőséget és csökkenti a motoros tünetek súlyosságát, illetve hatékonyabban szolgálja a szociális helyzet megőrzését is, mint az optimális gyógyszeres kezelés önmagában. Betegeink anyagának retrospektív analízisével arra kerestük a választ, hogy a megfelelő időben elvégzett DBS-kezelés hozzájárult-e a munkaképesség megőrzéséhez.

Módszertan – A vizsgálat során 39 olyan, 60 év alatti Parkinson-kóros beteg anyagát dolgoztuk fel, akik a Pécsi Tudományegyetemen subthalamicus DBS-kezelésben részesültek, és akiknél legalább két éves nyomon követés állt rendelkezésünkre. A betegeket két csoportba soroltuk – az aktív munkát végzők csoportjába (Munka+ csoport, n=15) és az aktív munkát nem végzők csoportjába (Munka- csoport, n=24). A motoros tünetek súlyosságát (UPDRS), az életminőséget (EQ-5D) és az aktív munkavégzés tényét hasonlítottuk össze a műtétet követő 1. és 2. évben.

Eredmények – A DBS-kezelés hatására mind a két csoportban közel 50%-os tüneti javulást értünk el, azonban az aktív munkát végző betegek csoportjában az életminőség szignifikáns mértékben kedvezőbbnek bizonyult. Azon betegek döntő része, akik a műtét elvégzésekor aktív munkát végeztek, a két éves követési periódust követően is aktívan

Background – The recently published “EarlyStim” study demonstrated that deep brain stimulation (DBS) for the treatment of Parkinson’s disease (PD) with early fluctuations is superior to the optimal pharmacological treatment in improving the quality of life and motor symptoms, and preserving sociocultural position. Our retrospective investigation aimed to evaluate if DBS therapy was able to preserve the working capabilities of our patients.

Methods – We reviewed the data of 39 young (<60 years-old) PD patients who underwent subthalamic DBS implantation at University of Pécs and had at least two years follow-up. Patients were categorized into two groups based on their working capabilities: Patients with active job (“Job+” group, n=15) and retired patients (without active job, “Job-” group, n=24). Severity of motor symptoms (UPDRS part 3), quality of life (EQ-5D) and presence of active job were evaluated one and two years after the operation.

Results – As far as the severity of motor symptoms were concerned, similar (approximately 50%) improvement was achieved in both groups. However, the postoperative quality of life was significantly better in the Job+ group. Majority (12/15, 80%) of Job+ group members were able to preserve their job two years after the operation. However, only a minimal portion (1/24, 4.2%) of the Job- group members was able to return to the world of active employees (p<0.01, McNemar test).

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Norbert, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-911, e-mail: kovacsnorbert06@gmail.com

Érkezett: 2013. augusztus 21. Elfogadva: 2013. október 22.

dolgoztak (12/15, 80%). Azonban a munkaképességüket már elvesztett betegek közül csak kevesen (1/24, 4,2%) tértek vissza az aktív munka világába ($p < 0,01$, McNemarteszt).

Következtetés – Annak ellenére, hogy retrospektív vizsgálatunk alapján csak korlátozott mértékű következtetéseket vonhatunk le, eredményeink az EarlyStim vizsgálat konklúziójával összhangban arra utalnak, hogy a megfelelő időben elvégzett mély agyi stimulációs kezelés hozzájárulhat a betegek munkaképességének megőrzéséhez.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, mély agyi stimuláció, életminőség, munkaképesség

Conclusion – Although our retrospective study has several limitations, our results fit well with the conclusions of “EarlyStim” study. Both of them suggest that with optimal timing of DBS implantation we may preserve the working capabilities of our patients.

Keywords: Parkinson’s disease, deep brain stimulation, quality of life, working ability

A 26 éves múltra visszatekintő mély agyi stimulációs (deep brain stimulation, DBS) kezelésben eddig világszerte több mint 100 000 beteg részesült¹. A módszer 2001 óta társadalombiztosítási támogatással is elérhető Magyarországon a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Parkinson-kór², primer dystonia³, tremor, obsessiv-compulsiv betegség⁴, illetve a reszekatív műtétre nem alkalmas fokális epilepszia⁵ tüneti kezelésére.

A DBS-kezelések közel 80%-át a gyógyszeresen a nem, vagy pedig nem megfelelő módon kezelhető Parkinson-kór (PK) adja⁶. PK kezelésére több műtéti célpont használható (thalamicus, pallidális és subthalamicus stimuláció). A leggyakrabban alkalmazott kétoldali subthalamicus mély agyi stimuláció (STN-DBS) nemcsak a bradykinesia, a tremor és a rigor mértékét képes csökkenteni, hanem a jó mozgásteljesítménnyel töltött időszakok hosszának növelését is képes elérni^{7, 8}. Ezzel párhuzamosan a DBS-kezelés a betegek életminőségét is jelentős mértékben és tartósan képes javítani^{9, 10}.

Parkinson-kórban a mély agyi stimuláció a jelenlegi irányelvek alapján csak olyan esetekben jön szóba, amikor a betegség tünetei jól reagálnak a levodopakezelésre, de az optimális kezelés mellett is olyan súlyos fokú motoros fluktuáció vagy a tremor észlelhető, amely a betegek életvitelét már negatívan befolyásolja¹¹.

A klinikai diagnózis megerősítése mellett az STN-DBS műtéti kivizsgálás és betegszelekció egyik legfontosabb kérdése az időzítés^{2, 12}: A betegség tartam növekedésével párhuzamosan a levodoparezisztens (és éppen ezért az STN-DBS rezisztens) tünetek előfordulási gyakorisága és súlyossága is megnövekszik, illetve a betegek pszichoszociális kapcsolatai és munkaképessége is egyre kifejezettebben károsodik. Ha túl későn végezzük el a műtétet, akkor a levodopa- és STN-DBS-rezisztens tünetek (például testtartási instabilitás, kognitív teljesítményromlás, beszédzavar) a műtéti eredményességet is

jelentősen ronthatják. Ha pedig túl korán végezzük el a műtéti beavatkozást, akkor előfordulhat, hogy olyan betegeket is megoperálunk, akik optimális gyógyszeres kezeléssel is egyensúlyban tarthatók lennének és így feleslegesen tesszük ki a potenciális műtéti kockázatoknak. További ellenérv lehet a „korai” műtéti beavatkozás ellen, hogy a betegség korai fázisában a Parkinson-kór, másodlagos parkinsonizmus és a Parkinson plusz szindrómák elkülönítése nem minden esetben lehetséges.

A jelenlegi nemzetközi gyakorlatban a DBS beültetésére általában 10-15 éves betegségi tartamot követően kerül sor⁶. Azonban felmerül a kérdés, hogy ha a jelenleginél korábbi stádiumban végeznénk el a stimulációt, akkor ezáltal a betegek szociokulturális helyzetét, életminőségét és munkaképességét képesek lennének-e hatékonyabban megőrizni. Számos kisebb esetszámú vizsgálat¹³ vagy szakértői vélemény^{14, 15} jelent meg a témában, mely arra utalt, hogy a jelenlegi irányelvek ajánlásainál korábban elvégzett STN-DBS stimulációval valószínűleg jobb eredmények érhetők el. A kérdés tisztázására ezért egy randomizált, kontrollált, párhuzamos, multicentrikus vizsgálatot terveztek^{16, 17}, mely azt volt hivatott eldönteni, hogy a „korai” subthalamicus stimuláció hatékonyabb-e az optimális gyógyszeres kezelésnél.

A német és francia centrumokban elvégzett „EarlyStim” vizsgálatban 251, korai fluktuációt mutató PK-beteget random módon kizárólag optimális gyógyszerelésben, illetve STN-DBS és optimális gyógyszerelés kombinációjában részesülő csoportba válogattak be¹⁸. A beválasztási kritériumok azonban eltértek a jelenlegi STN-DBS kezelési irányelvekétől:

- fiatal betegek (életkor: 18–60 év, átlag: 52 év),
- betegségi tartam ≥ 4 év (átlag: 7,5 év, a jelenlegi irányelvek ≥ 5 évet írnak elő),
- on állapotban jó mozgásteljesítmény (Hoehn–Yahr-skála < 3 pont),

– levodopateszten $\geq 50\%$ -os javulás (Egységes Parkinson Pontozó Skála motoros része, UPDRS-3 alapján)

– korai motoros fluktuáció (a fluktuáció maximum három éve van jelen),

– mindennapi életvitelt érintő tünettan (UPDRS-2 ≥ 6 pont),

– megtartott, enyhe-közepes fokban érintett szociális és munkaképesség (51–80% a Social and Occupational Functioning Assessment Scale szerint).

A két évig tartó vizsgálat egyik újdonsága az volt, hogy elsődleges végpontként nem a PK motoros vagy nem motoros tüneteinek a súlyosságát határozták meg, hanem a betegek életminőségét¹⁸, melyet a PDQ-39 kérdőívvel¹⁹ mértek. A vizsgálat tervezése abban is úttörő volt, hogy a kivitelezés során a műtéti intervenció folyamatát, a stimulátor programozását és a gyógyszeres kezelés optimalizálását egy független munkacsoport monitorizálta. Ilyen módon biztosították a betegcsoportok a European Federation of Neurological Societies (EFNS) kezelési irányelveinek¹¹ megfelelő minőségű és koherenciájú kezelését¹⁶.

A kiindulási értékhez képest az STN-DBS kezelésben részesülő betegcsoport életminősége 26%-kal (7,8 ponttal) javult a két év nyomon követés során, míg a kizárólag optimális gyógyszeres kezelésben részesülő betegcsoporté 1%-kal (0,2 ponttal) romlott ($p=0,002$)¹⁸. Az eredményeket összefoglaló publikáció szerint az STN-DBS nemcsak az életminőséget, hanem a motoros tünetek súlyosságát, a motoros komplikációk súlyosságát, a dyskinesia nélküli ON állapot időtartamát és a betegek pszichoszociális állapotát is hatékonyabban javította, mint az EFNS-kezelési irányelveknek megfelelő, független munkacsoport által ellenőrzött minőségű „optimális” gyógyszeres kezelés¹⁸.

Az EarlyStim vizsgálatot számos kritika is érte, mivel csak két országban zajlott és csak relatíve rövid időtartamot ölelt fel, illetve nem számolt az úgynevezett „nocebo” effektussal (a konzervatív kezelési csoportba kerülő betegek negatív várakozásával). A vizsgálatból levonható következtetések

ennek ellenére egy új műtéti indikáció előtt nyithatják meg az utat, mely végeredményében az előrehaladott Parkinson-kór kezelési irányelveinek átdolgozását is eredményezheti.

Az EarlyStim vizsgálat alapján munkacsoportunk arra a kérdésre kereste a választ, hogy a saját klinikai gyakorlatunkban is hozzájárulhatott-e a DBS-kezelés betegeink munkaképességének és életminőségének megőrzéséhez.

Metodika

BETEGEK

Retrospektív vizsgálatunkban a Pécsi Tudományegyetemen 39 olyan STN-DBS beültetésben részesülő PK-beteg anyagát elemeztük, akiknek az életkora a műtét elvégzésekor megfelelt az Early Stim vizsgálat kritériumának (18–60 év), és akiknél rendelkezésünkre állt a 24 ± 3 hónap nyomon követési idő. A dementia szűrésére a Mattis Dementia Pontozó Skála magyar validált határértékét (125 pont) használtuk²⁰. Betegeinket a műtétkori munkaképességük alapján két csoportba soroltuk: (akár teljes, akár rész munkaidőben) aktívan munkát végzők csoportjába (Munka+, $n=15$), illetve az aktív munkát nem végzők csoportjába (Munka-, $n=24$). A két csoport műtét előtti demográfiai és klinikai adatait az **1. táblázat** ismerteti. Megjegyzendő, hogy a tremordomináns betegeinknél fluktuáció nem volt észlelhető a műtét időpontjában, míg a rigid-akinetikus betegek esetében a fluktuáció már jelen volt, és ez képezte a fő műtéti indikációt (**1. táblázat**).

MÓDSZEREK

A Parkinson-kór motoros tüneteinek súlyosságát a UPDRS-3²¹ skála használatával objektivizáltuk, melyet három alkalommal (preoperatív, 1. és 2. posztoperatív év) vettünk fel. A klinikai rutin és a vizsgálat retrospektív jellegéből fakadóan az egyéves nyomon követési állapotfelmérést 12 ± 3

1. táblázat. A retrospektív vizsgálatban részt vevő betegek főbb klinikai adatai

Főbb klinikai és demográfiai jellemzők	Munka+ csoport ($n=15$)	Munka- csoport ($n=24$)	Különbség
Életkor (év, medián és 25–75 percentilis)	44 (40–50)	48 (42–52)	$p>0,05$
Nem (férfi/nő)	10/5	15/9	$p>0,05$
Betegségtartam (év, medián és 25–75 percentilis)	7 (6–12)	12 (8–18)	$p<0,05$
Betegségtípus (tremordomináns/rigid-akinetikus)	6 (40%) / 9 (60%)	8 (33%) / 16 (67%)	$p>0,05$
Fluktuáció jelenléte	60%	67%	$p>0,05$

hónappal, míg a második éves állapotfelmérést 24±3 hónappal a műtétet követő intervallumban rögzítettük. A vizsgálatunk értékelésénél a rögzítési időpontok random eloszlását Mann–Whitney-próbával ellenőriztük.

A preoperatív UPDRS-3-értéket optimális gyógyszeres kezelés mellett, míg a posztoperatív értékeket gyógyszerhatásban és bekapcsolt stimuláció mellett rögzítettük.

Betegeink életminőségének nyomon követésére az EQ-5D-skála használata mellett döntöttünk. Az EQ-5D gyorsan (akár két perc alatt) felvehető, klinikai gyakorlatban licenrdíj nélkül használható és magyar nyelven²² elérhető eszköz. A skála Parkinson-kórban^{23, 24} is validált, és alkalmas az eltérő műtéti betegcsoportok (például tremor és dystonia) kezelése során elért eredmények összehasonlítására is³. Az EQ-5D első része az egészséggel kapcsolatos életminőség öt területét térképezi fel, a mozgékonytságot, az önellátást, a szokásos tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy rossz közérzet jelenlétét, illetve a szorongás vagy lehangoltság mértékét. Ezen válaszok alapján a betegek életminőségét egy -0,520 és +1,000 közötti pontszámmal jellemeztük (EQ-5D index); az előbbi a lehetséges legrosszabb, míg az utóbbi a lehető legjobb életminőséget jelenti. A skála második része egy vizuális analóg skálát tartalmaz, amin a betegnek az egészségügyi állapotát kell jellemeznie (EQ-5D-VAS skála: 0–100% értékkel, ahol 100% jelenti a tökéletes állapotot).

A betegek életvitelét a Schwab-England Activities Daily Living skálával (ADL) jellemeztük. A gyógyszeres kezelés dózisának meghatározásához levodopaekvivalens dózist (LED) számítottunk²⁵.

Az aktív munkavégzést minden esetben rákérdezőssel állapítottuk meg. Aktívan munkavégzőnek azokat a személyeket tekintettük, akik akár rész-, akár főállásban, illetve vállalkozóként rendszeresen munkát végeztek. Nem tekintettük azonban aktívan munkavégzőknek azokat, akik kizárólag csak házkörűli munkát végeztek.

Statisztika

A statisztikai számításokat az IBM SPSS szoftvercsomag 20-as verziója segítségével végeztük el (SPSS Inc, Chicago, IL). A statisztikai szignifikancia szintjét 0,05-nak határoztuk meg. Mivel számos vizsgált paraméter nem követte a normál eloszlást, ezért nem parametrikus módszereket használtunk: Mann–Whitney-próbával hasonlítottuk össze a kiindulási demográfiai adatokat, Friedman-teszt segítségével ítéltük meg stimulá-

ció mellett a PK súlyosságát, és az életminőséget mérő skálák pontértékeiben bekövetkező változásokat. A dichotom változóknál bekövetkező változásokat McNemar-teszt alkalmazásával vizsgáltuk, míg az ordinális eloszlású változóknál χ^2 -próbát használtunk.

Eredmények

KIINDULÁSI ÁLLAPOT ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Annak ellenére, hogy az aktív munkát végző csoport életkora (Mann–Whitney-teszt) és nem eloszlása (χ^2 -teszt) statisztikailag nem különbözött az aktív munkát nem végző csoporttól, a betegség-tartam átlagosan öt évvel (medián, $p < 0,05$, Mann–Whitney) rövidebb, és a motoros tünetek súlyossága 8 ponttal alacsonyabb volt ebben a csoportban. Mindkét csoport közel azonos arányban tartalmazott tremordomináns és rigid-akinetikus betegeket. **(1. és 2. táblázat).**

MOTOROS TÜNETEK SÚLYOSSÁGA

Mind a munkát végzők, mind a munkát nem végzők csoportjában a műtétet követően tartós és jelentős mértékű javulás mutatkozott a motoros tünetek súlyosságában. A műtétet követő időszakban azonban a Munka+ és Munka- csoportok között statisztikai értelemben szignifikáns különbség már nem volt észlelhető a UPDRS-3 értékben **(2. táblázat, 1. ábra).**

ÉLETMINŐSÉG

A munkát végző és a munkát nem végző betegcsoport között az életminőség tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott már a műtét előtti időszakban is. Ez a különbség a műtétet követő időszakban is fennmaradt annak ellenére, hogy az STN-DBS kezelés hatására mind a két csoportban jelentős mértékű javulás állt be. A bekövetkezett javulás nemcsak az EQ-5D összesítő indexében, hanem a skála minden egyes alpontjában is szignifikáns volt **(2. táblázat).**

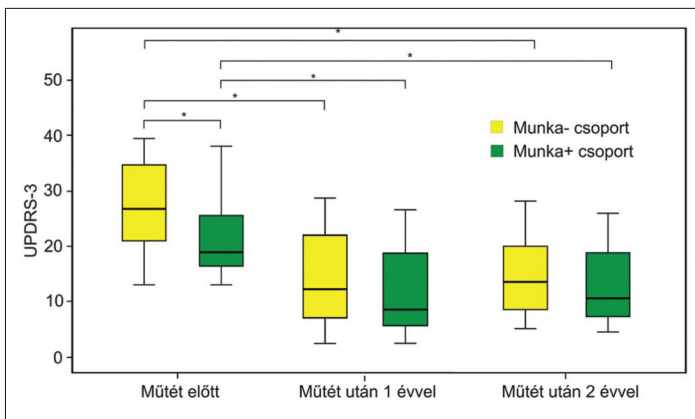
MUNKAKÉPESSÉGBELI VÁLTOZÁSOK

A műtét elvégzésekor aktív munkát végző csoport tagjai közül 12 beteg (80%) a két éves nyomon követés végén is még aktívan dolgozott. Annak ellenére, hogy a követési időszak végére a UPDRS-3-as értékek hasonló eredményt mutattak a két csoport között, a műtét elvégzésekor munkát nem

2. táblázat. Az aktív munkát végző (Munka+) és nem végző (Munka-) betegcsoportban mélyagystimulátor-kezelés hatására bekövetkező változások

Szempont	Munka+ csoport (n=15)			Munka- csoport (n=24)		
	Műtét előtt	Műtét + egy év	Műtét + két év	Műtét előtt	Műtét + egy év	Műtét + két év
UPDRS-3	19 (16–26)	9 (7–19)*	11 (8–19)*	27 (21–35) §	12 (8–22)*	13 (9–20)*
ADL	80 (70–95)	95 (80–95)*	95 (85–95)*	70 (70–80)	90 (85–95)*	90 (80–95)*
EQ-5D index (0,70–0,84)* §	0,48 (0,34–0,78)	0,91 (0,81–0,96)*	0,93 (0,86–0,98)*	0,35 (0,28–0,72) §	0,78 (0,41–0,87)* §	0,76
EQ-5D						
mozgékonyosság	1/6/8	8/5/2*	9/4/2*	3/12/9§	9/10/5*	9/9/6*
EQ-5D önellátás	5/8/2	9/3/3*	10/2/3*	7/10/7	11/9/4*	10/10/4*
EQ-5D szokásos tevékenységek	4/10/1	11/3/1*	10/4/1*	6/9/9	10/8/6*	9/9/6*
EQ-5D fájdalom/ rossz közérzet	2/6/7	8/5/2*	7/7/1*	3/9/12	8/9/7*	9/8/7*
EQ-5D szorongás/ depresszió	4/4/7	7/6/2*	7/6/2*	4/9/11	11/8/5*	10/7/7*
EQ-VAS	62 (38–81)	89 (44–92)*	85 (40–95)*	48 (22–73) §	78 (34–84)* §	73 (33–87)*§
LED	850 (400–1100)	300 (210–590)*	380 (210–680)	1220 (710–1600)§	560 (420–820)*§	610 (550–910)*§

*Szignifikáns változás a műtét előtti értékhez képest ($p < 0,05$, folyamatos változókánál Friedman-teszt, míg az ordinális változókánál χ^2 -próba)
§Szignifikáns különbség a Munka+ és a Munka- csoport eredményei között ($p < 0,05$, Mann-Whitney-teszt)



1. ábra. A Parkinson-kór motoros tüneteinek súlyossága UPDRS-3 skála alapján. Az aktív munkát nem végző betegek csoportját (Munka-) sárga, míg az aktív munkát végző betegek csoportját (Munka+) sötétzöld színnel jelöltük. A box plot grafikonokon a medián értéket vastag, fekete vonal jelzi, miközben a 25. és 75. percentilis értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. *-gal jelöltük, ha statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás következett be

végző betegcsoport tagjai közül csak egy személy (4,2%) tért vissza a munka világába.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy a saját retrospektív vizsgálatunk alapötletét a bevezető részben ismertetett EarlyStim vizsgálat adta, célunk merőben más volt.

Míg az EarlyStim vizsgálat a fiatal, még szociálisan nem izolálódott, de fluktuáció tüneteit mutató betegek körében „korán” elvégzett STN-DBS kezelés hatékonyságát vizsgálta, addig mi a munkaképesség megőrzését vagy elvesztését elemeztük.

Vizsgálatunk során olyan „fiatal” (≤ 60 év) betegek anyagát dolgoztuk fel, akiknél az EarlyStim vizsgálatához hasonló léptékű kétéves nyomon követés állt rendelkezésünkre. A vizsgált populációban nemcsak fluktuációt mutató rigid-akinetikus betegeket vontunk be, hanem gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető, tremordomináns személyeket is. Mivel a műtét elvégzésekor az aktív munkát végző és a munkát nem végző betegcsoportokban a rigid-akinetikus és tremordomináns betegek aránya hasonló volt, a két csoport esetében bekövetkező változásokat összehasonlíthatónak tekintettük.

Várakozásainknak megfelelően mind a két csoport esetében hasonló mértékű (közel 50%-os) javulást értünk el a motoros tünetek tekintetében. Az aktív munkát végzők csoportja esetében az STN-DBS kezelés mellett a betegek 80%-a megőrizte munkaképességét. Ezzel szemben a hasonló mértékű javulást mutató, de a műtét elvégzésekor aktív munkát már nem végző betegcsoportból csak kevesen (4,2%) tértek vissza a munka világába. Azaz a munkaképesség elvesztését követően elvégzett kiváló hatásfokú DBS-kezelés sem feltétlenül képes a beteg munkaképességének visszaszerzésére.

Vizsgálatunk értékelését számos tény korlátozhatja. A kiindulási állapotban az életminőség tekintetében már egyfajta különbséget észleltünk a

Munka+ és a Munka- csoport között, ami a munkaképesség korábbi elvesztésével is összefüggésben állhat. Vizsgálatunk másik nagyon fontos korlátja, hogy retrospektív jellegű. Éppen ezért nem áll módunkban számos olyan tényező hatását is megvizsgálnunk, melyek a munkaképességet befolyásolhatják, de nem kerültek rögzítésre. A pécsi DBS program kezdetén nem állt rendelkezésünkre számos olyan magyar nyelven validált skála, melyek alkalmazása a vizsgálatunkban kívánatos lett volna (például Nem Motoros Tüneteket Pontozó Skála, Parkinson Alvás Skála-2, Lilla Apátia Skála). Ezen skálák validálása részben még jelenleg is várta magára. A szerzők tisztában vannak azzal a limitációval is, hogy szerencsésebb lett volna a Parkinson-kór-specifikus PDQ-39 életminőség-pontozó skála használata az EQ-5D helyett. Ennek az oka abban keresendő, hogy az EQ-5D mindenféle licenccím nélkül használható a klinikai gyakorlatban, míg a PDQ-39 rutinszerű alkalmazásához szükséges engedélyeket csak 2011-ben tudtuk beszerezni.

A fent részletezett korlátozó tényezők ellenére eredményeink jól illeszkednek az EarlyStim vizsgálat következtetéseihez. Az EarlyStim vizsgálat „A” szintű evidenciával igazolta, hogy a fiatal (≤ 60 év), még munkaképes és szociálisan nem izolálódott, de a fluktuáció tüneteit már mutató betegek esetében az STN-DBS kezelés hatékonyabban képes az életminőség, a pszichoszociális állapot és a mozgásteljesítmény javítására és megőrzésére, mint az optimális gyógyszeres kezelés önmagában. Saját vizsgálatunk pedig arra utalhat, hogy megfelelő időzítés esetében, mikor a beteg még nem veszítette el a munkáját, a mély agyi stimuláció mellett a munka-

képesség jó eséllyel megőrizhető. Ellenben hiába érünk el hasonló mértékű tüneti javulást, ha a műtétet akkor végezzük el, amikor a beteg már elvesztette a munkaképességét. Ugyanis a munkaképesség elvesztését követően elvégzett DBS-beültetés mellett csak a betegek igen kis százalékának (4,2%) sikerült a munka világába újból visszatérnie.

A véleményünk szerint (összecsengésben az EarlyStim vizsgálat eredményével) munkaképességet veszélyeztető tünettann (tremor vagy korai fluktuáció) esetén a mély agyi stimuláció lehetőségét fel kell vetni. A betegek munkaképességének megőrzésével nemcsak a szociális izoláció kerülhető el, hanem az aktív életvitel fenntartásával a rokkantsítás indirekt költségeinek elkerülésével a társadalombiztosítás terhei is csökkenthetők.

Összefoglalás

A mély agyi stimuláció egy funkcionális gátláson alapuló, korszerű és biztonságos eljárás, ami megfelelő időzítés esetén elősegítheti a Parkinson-kóros betegek életminőségének és munkaképességének megőrzését, illetve csökkentheti a szociokulturális izoláció kialakulását.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálat kivitelezését az OTKA PD103964, a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Ösztöndíja, a Magyar Neuroimaging Alapítvány, a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017 és a Nemzeti Agykutató Program - KTIA_13_NAP-A-II/10. nyilvántartási számú pályázata támogatta.

IRODALOM

1. Aschermann Z, Kovacs N, Komoly S. Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: lehetőségek 2013-ban. *Ideggyógy Sz* 2013;66(5-6):209-10.
2. Kovacs N, Balas I, Janszky J, et al. Mélyagyi stimulátor beültetést követő beteggondozás speciális kérdései. *Ideggyógy Sz* 2008;61(1-2):4-15.
3. Deli G, Balas I, Komoly S, et al. Dystonia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. *Ideggyógy Sz* 2012;65(7-8):249-60.
4. Csígó K, Döme L, Valárik I, Harsányi A, Demeter G, Racsmány M. Terápiarezisztens kényszerbeteg kezelése mély agyi stimulációval – esetismertetés. *Ideggyógy Sz* 2010;63(3-4):137-42.
5. Janszky J, Balás I, Kovacs N. A mély agyi stimuláció szerepe az epilepszia kezelésében. *Ideggyógy Sz* 2011;64(9-10):317-20.
6. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S290-304. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20962>.
7. Fehér G, Balás I, Komoly S, et al. A kétoldali subthalamicus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszer-

- lés változtatásának tükrében. *Ideggyogy Sz* 2010;63(9-10):314-9.
8. Tamás G, Takáts A, Radics P, et al. A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegek kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2013;66(3-4):115-20.
 9. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(14):1718-28. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25214>
 10. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010;133(9):2664-76. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq221>.
 11. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1170-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01547.x>.
 12. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, et al. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. *Lege artis medicinae* 2009;19(2):119-26.
 13. Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007;68(4):267-71. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000250253.03919.fb>.
 14. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S171-96. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20955>.
 15. Lang AE. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease—living better electrically? *N Engl J Med* 2003;349(20):1888-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp038160>.
 16. Deuschl G, Schupbach M, Knudsen K, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(1):56-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.07.004>.
 17. Schnitzler A, Fuchs G, Baas H, Dillmann U, Hilker R, Oechsner M. Early deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78(Suppl 1):S37-40. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245159>.
 18. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368(7):610-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>.
 19. Fazekas G, Kulmann L. Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja. *Ideggyogy Sz* 2001;54(1-2):42-4.
 20. Kaszás B, Kovács N, Balás I, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):553-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.010>.
 21. Fahn S, Elton R, members Up. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D (eds.). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987. p.153-63 and 293-304.
 22. Szende A, Németh R. A magyar lakosság egészségi állapotához kapcsolódó életminősége. *Orv Hetil* 2003;144(34):1667-74.
 23. Bokor M, Szentesi A. A Stalevo-adagolás hatása a wearing off tüneteket mutató Parkinson-kóros betegek életminőségére. *Ideggyogy Sz* 2010;63(7-8):247-51.
 24. Klivényi P, Vécsei L. A Stalevo-kezelés magyarországi tapasztalatai és hatása a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségére. *Ideggyogy Sz* 2008;61(1-2):42-8.
 25. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(15):2649-53. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23429>.

ÚJ LEHETŐSÉG AZ AGYI ÁTTÉTEK SUGÁRKEZELÉSÉBEN: EGYÜTTESEN ALKALMAZOTT TELJESKOPONYA- BESUGÁRZÁS ÉS INTEGRÁLT SZTEREOTAXIÁS SUGÁRSEBÉSZETI ELLÁTÁS

KALINCSÁK Judit¹, LÁSZLÓ Zoltán¹, SEBESTYÉN Zsolt¹, KOVÁCS Péter¹, HORVÁTH Zsolt²,
DÓCZI Tamás², MANGEL László¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs
²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.391> | www.elitmed.hu

NOVEL STRATEGY IN THE RADIOTHERAPY OF METASTATIC BRAIN TUMORS: SIMULTANEOUS WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY AND INTEGRATED STEREOTACTIC RADIOSURGERY

Kalincsak J, MD; László Z, MD; Sebestyén Zs, MD;
Kovács P, MD; Horváth Zs, MD; Dóczy T, MD; Mangel L, MD
Ideggyogy Sz 2015;68(11–12):391–397.

Kapcsolódó



click online

Háttér és célkitűzések – A központi idegrendszeri (KIR) daganatok kezelése mindig sajátos szereppel bír, számtalan sugárterápiás technológiai újítás, mint például a precíziós betegrogzítás, a non-koplanáris mezőelrendezés, a konformitás, az ívbesugárzás, a fókuszáltan magas dózisok kiszolgáltatása, azaz a sugársebészet, a képfúzió-besugárzás tervezésbe vonása, vagy a re-irradiáció az agydaganatok gyógyítása során került elsőként a klinikai gyakorlatba.

Módszerek és beteganyag – A Pécsi Tudományegyetemen két éve indult el a klinikai üzemmód egy korszerű multifunkcionális besugárzó készülékkel, a Novalis TX rendszerrel. A „real-time” 3D képvezérlés, a dinamikus ívbesugárzás, az ultrakonformitás további fejlődési lehetőséget biztosítanak a KIR tumorok gyógyításánál is. Ilyen előrelépés lehet az agyi áttétek kezelése kapcsán alkalmazható szimultán teljeskoponya-besugárzás és frakcionált sztereotaxiás „sugársebészeti” vagy „integrált boost” ellátás, mely eljárás nemcsak szoliter vagy oligo-, hanem nagyobb számú (4–9) metasztázis és nem típusosan sugárérzékeny szövetű alaptervesség esetén is lehet az optimális kezelési forma. Ezt a módszert négy klinikai eset kapcsán mutatjuk be.

Background and purpose – Treatment of central nervous system (CNS) tumors has always played an important role in development of radiotherapy techniques. Precise patient immobilisation, non-coplanar field arrangement, conformal treatment, arc therapy, radiosurgery, application of image fusion to radiation planning or re-irradiation were first introduced into clinical routine in the treatment of brain tumors.

Methods – A modern multifunctional radiation instrument, Novalis TX has been installed at the University of Pécs two years ago. New methods, such as real time 3D image guided therapy, dynamic arc therapy and ultra-conformity offer further progress in treatment of CNS tumors. Whole brain irradiation and simultaneous fractionated stereotactic radiosurgery or integrated boost seem to be an optimal method in the treatment of not only soliter or oligo, but even a higher number (4-9) and not typically radiosensitive brain metastases. The new treatment strategy is illustrated by presentation of four case histories.

Results – Treatment protocol was completed in all cases. Treatment period of 1.5 to 3 weeks, and treatment time of only a few minutes were not stressful for the patients. A quite remarkable clinical improvement as to general condition of the patients was experienced in three cases. Follow-up images confirmed either remission or a stable disease.

Levelező szerző (correspondent): Dr. KALINCSÁK Judit, Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet;
7624 Pécs, Édesanyák útja 17. Telefon: (06-72) 536-480, fax: (06-72) 536-481, e-mail: kalincsak.judit@pte.hu

Érkezett: 2014. február 2. Elfogadva: 2014. június 16.

Eredmények – A kezelést minden esetben komplettálni tudtuk, a másfél-három hetes terápiás időszak, illetve önmagában a néhány perces kezelések a betegeknek megterhelést nem jelentettek. Három esetben látványos klinikai állapotjavulás mutatkozott, a képalkotó kontrollvizsgálatok remissziót, illetve stabil betegséget jeleztek.

Következtetések – Első tapasztalataink szerint az eljárás könnyen reprodukálható, biztonságos és eddig reménytelennek tartott kórallapotok esetén is biztosíthatunk definitív dózisu ellátást betegeknek.

Kulcsszavak: agyi áttét, dinamikus ívbesugárzás, teljeskoponya-besugárzás, sztereotaxiás sugársebészet, integrált boost

Háttér és célkitűzések

A modern onkológia kezdeti időszakában, a 70-es, 80-as években mind az elsődleges, mind az áttétes agydaganatok gyógyítása a szinte reménytelen feladat kategóriájába esett. Alacsony grádusú és rezekábilis tumorok esetében a műtéti ellátás, egyes kifejezetten radioszenzitív kórformák esetében pedig a sugárkezelés jelenthetett a betegeknek gyógyulási reményt, de összességében a terápiás eredmények nagyon szerények voltak. A 80-as évek végétől, a 90-es évek elejétől a rutin klinikai gyakorlat részévé vált az agyi sztereotaxiás vagy gammakés-sugársebészet, így a néhány gócu, kisméretű és körülírt malignomák esetében egészen új gyógyítási lehetőség terjedhetett el. Az agyi pontbesugárzás rutinszerű klinikai bevezetésében Magyarország is a legelső között volt, a 90-es évek elejétől számtalan publikáció foglalkozott a sztereotaxiás pontbesugárzás technológiai részleteivel és annak klinikai jelentőségével¹⁻⁵. A primer gliális daganatok CT-MR-követése során az igazolódott, hogy szinte kizárólagosan helyi kiújulással kell számolni, tehát abszolút létjogosultsága lett az elsődleges agytumorok esetében is az akkoriban elterjedő háromdimenziós konformális besugárzási módszereknek⁶. Mindezen technológiai és szemléleti fejlődés mellett a 90-es években – éppen a modern metszeti képalkotás és besugárzástervezés kiterjesztésének betudhatóan – reneszánszát élte az agyi brachyterápia avagy közelterápia is. Ebben a gyógyítási formában szintén komoly hagyományai voltak a hazai neuroonkológiának, a Szent János Kórház Idegsebészeti Osztályán történt implantációkkal kapcsolatban számtalan közlemény a korát meghaladó újdonságnak számított⁶⁻¹⁰.

A technológia fejlődése a gyógyítási eredmények javulását is magával hozta és megalapozta a további fejlődés lépéseit, a dóziseszkáláció lehető-

Conclusions – Simultaneous whole brain radiotherapy and integrated stereotactic radiosurgery is a reproducible, safe method that offers an effective irradiation with delivery of definitive dosage even in cases with radio-insensitive brain metastasis.

Keywords: brain metastasis, dynamic arc therapy, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery, integrated boost

ségét és azt, hogy a fokális besugárzási módszerek – és így elfogadható neurotoxicitás – mellett bátrabban lehetett alkalmazni a különböző gyógyszeres, kemoterápiás ellátási formákat. Természetesen a magyarországi gyakorlat is mindig próbálta követni ezeket az irányelveket, sőt – ahogy említettük – sok szempontból meg is előzte a korát. Erről a szemléleti, technológiai fejlődésről és hazai lehetőségekről 2000-ben közlésre került egy összefoglaló referátum⁶.

Azonban az elmúlt több mint 10 év sem múlt el nyomtalanul a neuroonkológiában, illetve az agytumorok sugárkezelésében. Megjelent a gliális tumorok ellátásában az első, prospektív, multicentrikus klinikai vizsgálat alapján is hatékony, teljes túlélési eredményeket is javító citosztatikum, a temozolamid, amely rövid idő alatt a klinikai gyakorlat részévé vált. Alkalmazásával, a radiokemoterápiás ellátásban részesülő glioblastomás betegek öt éves túlélési aránya elérte a 10%-ot, miközben e kezelési lehetőség előtti időkben ez az arány csak 1-2% volt^{11, 12}. Ezzel az eljárással kapcsolatban magyarországi közlemények is megjelentek a közelmúltban^{13, 14}. Persze a gyógyszeres onkoterápia az első lendületet követően már újabb és remélhetőleg hatékony kezelési eljárásokon dolgozik. Legújában a transzlációs kutatásokra és a molekuláris patológiai diagnosztikára alapuló különböző célzott biológiai módszerek és a reneszánszát élő immunterápia adják a legígéretesebb eredményeket¹⁵⁻¹⁷.

Az agyi sugársebészet is tovább fejlődött és a természetszerű technológiai fejlődés mellett, a precíziós betegrögzítés noninvazívva és reprodukálhatóvá válásával a frakcionált sztereotaxiás sugárterápia is a mindennapok gyakorlatává vált¹⁸⁻²⁰. A sugárterápia precízebbé vált, azonban a céltérfogot meghatározásban is előbbre lépés történt. Manapság már szinte mindennaposan felhasználjuk a CT-MR képfüzió lehetőségeit és bizonyos esetekben a

metionin vagy FDG-PET adta képi információ is segítheti a sugárterápiás orvos munkáját⁷. A konformális, sztereotaxiás módszerek fejlődésének és a céltérfogat meghatározás pontosságának betudhatóan egy régi dogma is már teljesen megdőlt és a teljes vagy közel teljes dózisu újrabesugárzásnak, a reirradiációnak is abszolút létjogosultsága lett a lassan progrediáló tumorok esetében²¹. Szintén előreléphetünk a legbonyolultabb KIR sugárterápiás technika, a teljes craniospinalis irradiáció pontosságának és reprodukálhatóságának a tekintetében²²⁻²⁴.

A technológiai fejlődés következő lépését a legújabb generációs, képvezérléssel, illetve nagy pontosságú röntgen vagy CT ellenőrzési opciókkal [image guided radiotherapy (IGRT), azaz képvezérelt sugárterápia] ellátott lineáris gyorsítók, speciális sugárterápiás készülékek (tomoterápia, cyberknife) jelentik. A szövetkímélés szempontjából messzemenő lehetőségeket biztosító ultrakonformális tervezési és besugárzási módszerek [intensity modulated radiotherapy (IMRT); intensity modulated arc therapy (IMAT), azaz intenzitásmodulált sugárterápia és ívterápia] gyakorlatba kerülése szintén új lehetőségeket nyújtanak. Teljesen természetes, hogy a funkció szempontjából sorban kapcsolt és létfontosságú központi idegrendszerben az ilyen technológiák alkalmazása különösen fontos lehet^{25, 26}.

A Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében 2010 végén került telepítésre egy IGRT-, IMRT-, IMAT-kezelések elvégzésére is alkalmas korszerű lineáris gyorsító készülék. A Varian Novalis TX mint a legkorszerűbb lineáris gyorsítók egyike a hagyományos 3D konformális és modern intenzitásmodulált (IMRT), illetve dinamikus ívbesugárzási (IMAT, illetve RapidArc) technikák mellett képes a gyorsító fejébe integrált mikromultileaf kollimátor segítségével sztereotaxiás besugárzások kivitelezésére, mind cranialis, mind extracranialis régiók esetében. Ehhez nyújt segítséget a két padlóba épített fix kV-os röntgenverifikációs eszköz – amelyek a BrainLAB ExacTrac infrakamerás pozicionáló rendszerbe integráltak –, valamint a 4D CT-alapú szintén infrakamerás légzéskapuzási lehetőség. Az IGRT-protokollok megvalósítására széles körű lehetőségeket kínál – MV&kV, kV&kV, Cone Beam CT és a már említett ExacTrac kV-os padlóröntgen-opciókkal –, amelyek hatékony használatát segíti a hat szabadsági fokban mozgó asztal, mely az alap ortogonális mozgásokon felül képes mindhárom irányú dőlésre is. A készülékkel a klinikai üzemmód 2011 végén indult meg és a klinikai alkalmazás egyik fő célpontja éppen a központi idegrendszeri tumorok ellátása lett.

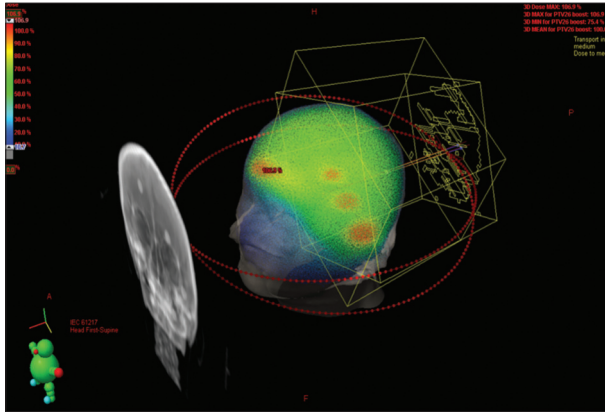
Persze bárkiben felmerülhet a kérdés, hogy a szöveti határokat nem respektáló, többnyire infiltratív primer agytumorok, vagy egy szisztémás betegség részét képező áttétes agydaganatok eseteiben ez a korszerű technika mennyire jelenthet biológiai előnyt, gyógyítási hasznot és betegeinknek túlélési nyereséget. Például előrelépés lehet az agyi áttétek kezelése kapcsán alkalmazható szimultán teljeskoponya-besugárzás (whole brain radiotherapy, WBRT) és fracionált sztereotaxiás „sugársebészeti” vagy „integrált boost” ellátás, mely eljárás nemcsak szoliter vagy oligo-, hanem nagyobb számú (4–9) metasztázis és nem típusosan sugárérzékeny szövettanú alapbetegség esetén lehet az optimális kezelési forma. Ezt a módszert néhány klinikai eset kapcsán mutatjuk be, bizonyítva azt is, hogy eddig reménytelennek tartott kórállapotok esetén is biztosíthatunk definitív dózisu ellátást betegeinknek.

Betegek és módszer

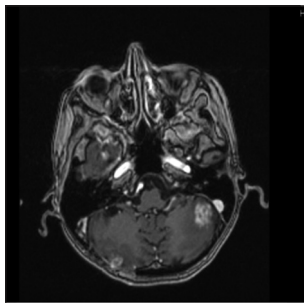
2012-ben egy, 2013-ban három agyi áttétes betegnél végeztünk szimultán teljes agyi és integrált sztereotaxiás boost besugárzást Novalis TX besugárzó készülékünkön. Az alapbetegség két esetben melanoma, egy esetben emlőrák, egy esetben nem kis-sejtes tüdőrák volt. Az áttétek száma 4–9, a méretük 5–20 mm között volt, illetve egy esetben többosztatú elváltozásról volt szó. A kezelés megkezdésekor valamennyi betegnél fennálltak neurológiai tünetek, az ECOG-státusz 1–2 volt, három esetben nagy dózisu (32–100 mg) szteroidkezelésre volt szükség nyomáscsökkentés céljából.

A betegeknél a sugárterápiás előkészítés, a tervezési CT-vizsgálat termoplasztikus maszkrogzítésben történt. A céltérfogat meghatározásához minden esetben CT-MR fúziót végeztünk. A biztonsági zóna (a tervezési céltérfogathoz) a dagانات méretétől és elhelyezkedésétől függően 2–5 mm volt. Varian Eclipse sugárterápiás tervezőrendszer és az úgynevezett VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) modul segítségével az egyes céltérfogatok dózisonormalizálása és optimalizálása külön-külön és egymás után történt. A tervezésnél, illetve a kezelések során két ívet alkalmaztunk. A dozimetriai ellenőrzés a Sun Nuclear cég által szállított „Arc Check” hengerpalást-detektor felhasználásával történt. A beteg pozíció-ellenőrzését elsősorban Cone Beam CT-vel végeztük. A kezelések időtartama 5–10 perc, a teljes kezelési időszak 1,5–3 hét volt. Három eset részletesebb kezelési algoritmusát szeretnénk ismertetni.

1. Az első esetben 62 éves, emlőcarcinomás nőbetegnél 13 évvel a primer ellátás és két évvel a



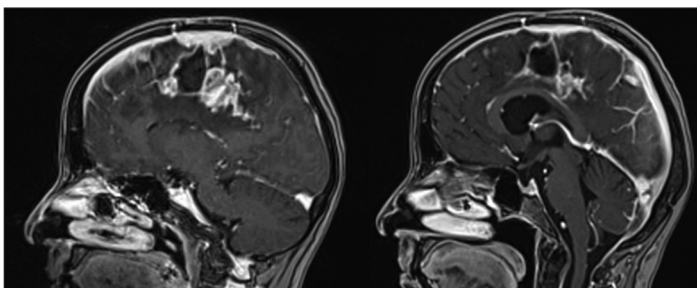
1. ábra. Kezelési terv és dóziseloszlás többgócú agyi áttétek esetében



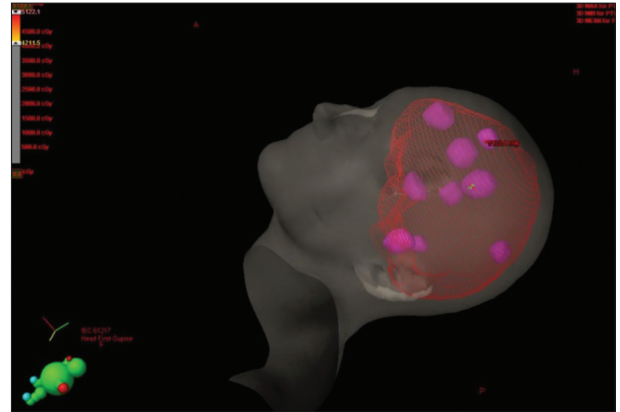
2. ábra. Közel fél évvel szimultán WBRT és integrált sztereotaxiás boost kezelés után MR-felvételén stabil betegség

metasztatikus betegséggé alakulás után négygócú cerebrális és cerebellaris propagáció igazolódott. A beteg két évvel korábban már részesült 5×4 Gy dózisú teljeskoponya-besugárzásban. Definitív ellátásként $8 \times 2,25$ Gy WBRT és $8 \times 3,25$ Gy integrált boost ellátásban részesült (**1. ábra**). Fél évvel a kezelés után elvégzett kontroll-MR stacioner állapotot jelzett (**2. ábra**), kiváló klinikai kondíció mellett. 1–2 hónappal később az alapbetegség rapid és fatális hepatikus progressziója mutatkozott, de mindvégig rendezett neuropszichiátriai státusz mellett.

2. A második esetben 37 éves, tüdőcarcinomás nőbetegnél két évvel a primer tumor műtéti ellátása



3. ábra. Sugárkezelés után regresszió MR-felvételén



4. ábra. Kilenc agyi (illetve agytörzsi) góc a sugárkezelési terv elkészítése előtt

után szoliter parafalciális agyi áttét miatt történt műtéti ellátás, utókezelésben nem részesült. A két hónappal később elvégzett kontroll-MR kiterjedt, a falx mentén elhelyezkedő, szőlőfürtszerű, többszertatú relapszust jelzett. 10×3 Gy WBRT és 10×4 Gy integrált boost kezelésben részesült a beteg, a három hónapos MR-kontroll egyértelmű regressziót jelzett (**3. ábra**), megfelelő klinikai állapot mellett.

3. A harmadik esetben 34 éves, melanomás nőbetegnél 17 évvel a primer műtéti ellátás után igazolódott kismenedencei nyirokcsomó-áttétképződés. Műtéti, sugár- és kemoterápiás ellátásban részesült. Két hónappal később neurológiai tünetek háttérben koponya-MR kilencgócú agyi áttétképződést igazolt, az egyik metasztázis a nyúltvelő-híd határon volt (**4. ábra**). $15 \times 2,5$ Gy WBRT és $15 \times 3,25$ Gy integrált boost kezelésben részesült valamennyi manifesztációra. A súlyos klinikai kép rendeződött, a szteroiddependencia gyakorlatilag megszűnt, a kezelés után egy hónappal kiváló fizikai és mentális állapotban jelentkezett. Az ellátás után két hónappal elvégzett koponya-MR parciális regressziót, egésztest-FDG-PET vizsgálat valamennyi góc helyén hipometabolizmust jelzett.

Eredmények

A tervezett kezelést valamennyi esetben véghezvitük, egy esetben azonban a kezelés közben komoly neurológiai státuszromlás következett be, MR-kontroll a klinikai tünetek háttérben meningitis carcinomatosa-t igazolt. A tervezett terápiát itt is komplettálni tudtuk. Kezelés utáni metszeti képalkotás eredménye három esetben áll rendelkezésre, egy esetben stabil betegség, két esetben parciális regresszió következett be.

Eseteink azt bizonyítják, hogy nem típusosan sugárérzékeny daganatok (és viszonylag gyors progresszió) mellett, az előzetes sugárkezelés, az áttétek mérete, szabálytalan alakja, vagy azok elhelyezkedése miatt a legcélszerűbb és remélhetőleg a leghatékonyabb kezelési forma a szimultán WBRT-kezelés és az integrált sztereotaxiás boost sugárterápia.

Megbeszélés

A központi idegrendszeri (KIR) daganatok kezelése mindig sajátos szerepet töltött be a sugárterápiás ellátáson belül, az életfontos működés miatt a fokozott pontosság mindig is elvárás volt. Számtalan technológiai újítást éppen az agydaganatok gyógyítása során ismertünk meg. A precíziós betegregisztráció, a non-koplanáris mezőelrendezés használata, a konformalitás, az ívbesugárzás, a fókuszáltan magas dózisok kiszolgáltatása (azaz a sugársebészet), vagy éppen a képfúzió rutinszerűen besugárzás tervezésbe vonása, a szubmilliméteres pontosságú mezőillesztés és a reirradiáció gyakorlata szinte mind a neuroonkológiai betegellátás kapcsán kerültek bevezetésre és alkalmazzuk ezeket fokozatosan más szervi daganatos betegségek sugárterápiás ellátása során.

Egy korszerű multifunkcionális besugárzó készülék, mint a Novalis TX rendszer, a „real-time” 3D képvezérlés, a dinamikus ívbesugárzás, és az integrált boost kezelési technikák opcióival, úgy gondoljuk, további fejlődési lehetőséget biztosítanak a KIR tumorok gyógyításánál, a szintén rendkívül dinamikus fejlődő gyógyszerterápiás alternatívák mellett is. Ilyen előrelépés lehet az agyi áttétek kezelése kapcsán alkalmazható szimultán teljeskoponya-besugárzás és frakcionált sztereotaxiás „sugársebészeti” ellátás. Ez az eljárás nemcsak szoliter vagy oligo-, hanem nagyobb számú (4–9) metasztázis és nem típusosan sugárérzékeny szövettanú alapbetegség esetén lehet az optimális kezelési forma.

Az agyi áttétek ellátása mindig a neuroonkológiai ellátás sarokköve volt. Az egyre pontosabb diagnosztikai algoritmusok, az onkológiában egyre javuló terápiás eredmények és a többéves sikeres gyógyszeres kezelések miatt egyre gyakrabban találkozunk agyi metasztázisok megjelenésével. A legújabb közlések alapján már minden 3–4. áttétes daganatos betegnél lehet számítani idegrendszeri áttétképződésre. Azaz mindennapos klinikai kihívással állunk szemben. A műtéti lehetőség korlátai, a szisztémás kezelések korlátozott effektusa és a gyakori multiplicitás miatt a sugárterápiának mindig elsődleges szerepe volt az agyi metasztázisok

ellátásában. Egy- vagy kétgócú reszekábilis metasztázisok esetében a posztoperatív teljeskoponya-besugárzás a progressziómentes túlélést és lokoregionális kontrollt javítja, de nem befolyásolja a teljes túlélést. Hasonlóak, de nem ilyen nyilvánvalóak a megfigyelések a sztereotaxiás sugársebészet és a WBRT vonatkozásában is^{3, 26–31}.

Nem műthető áttétek esetében mindig kérdés az egyes terápiás modalitások sorrendje is, ennek eldöntése mindig egyedi mérlegelést igényel, ilyenkor figyelembe kell venni a betegség biológiáját és dinamikáját, a tünettant, a szövettani típust stb. A mindennapos gyakorlatban sokszor hetek telnek el a WBRT-kezelés és sugársebészeti beavatkozás között, többnyire megvárva az első képalkotás eredményét.

Többszörös metasztázisok esetében értelemszerűen az első terápiás modalitás a teljeskoponya-besugárzás és az effektus függvényében jön szóba a sugársebészeti beavatkozás. Sajnos a klinikai gyakorlatban már ritkán kerülhet sor a sugársebészeti boost elvégzésére, a sugárérzékenyebb daganatok (kissejtes tumorok, laphámcarcinomák) általánosságban agresszívebb biológiai viselkedése, illetve a kevésbé sugárérzékeny tumorok (melanoma, különböző adenocarcinomák, sarcomák) gyakran elégtelen reakciója miatt. A rutinszerűen alkalmazott WBRT-dózisok (10×3 Gy, 20×2 Gy stb.) általában nem elégségesek látványos regresszió elérésére, ugyanakkor a további jelentős dóziseszkalációnak határt szab az agyállomány sugárérzékenysége.

Mindezen dilemmákra adhat megoldást a szimultán WBRT és az integrált sztereotaxiás boost vagy a frakcionált sztereotaxiás sugársebészet alternatívája (a frakcionált „sugársebészeti” eljárásokat definíció szerint frakcionált sztereotaxiás sugárterápiának hívjuk, azonban itt talán plasztikusabb a nemzetközi szakirodalomban is használt „sugársebészeti boost” kifejezés). Így a profilaktikus teljes agyi dózis mellett a makroszkópos daganatos gócot illetően definitív sugárdózist biztosíthatunk, érdemi és hosszú távú regressziót remélve. Az időfaktor pedig szintén nem játszik szerepet, nem kell a két kezelés között esetleg heteket várni, ezzel is rontva a terápia effektusát. Persze az eljárásnak is lehetnek korlátai, 8–10 áttét esetében már kérdéses az alkalmazásuk, nagyon piciny, 1–2 mm-es gócek esetében pedig a kezelés gyakorlati kivitelezése ütközhet akadályokba.

A hazai szakirodalomban 2009–2013 között *Hideghéty, Dobi, Gaál* és munkatársaik közöltek hasonló besugárzási technika alkalmazása esetén tapasztalt eredményeket. Teljeskoponya-besugárzást kombináltak kis volumenű azonnali, késleltetett, illetve integrált boost besugárzással, 3D kon-

formális állómezős technikát alkalmazva³²⁻³⁵. A nemzetközi szakirodalomban az általunk használt intenzitásmodulált ívterápiás kezeléssel is mindössze csak pár éve találkozhatunk. Az egyik első közleményben, 2009-ben *Lagerwaard* és munkatársai a módszer dozimetriai elemzését írták le nyolc beteg sugárterápiás terve kapcsán³⁶. 2010-ben *Hsu* az integrált sztereotaxiás boost besugárzás elvi alkalmazása mellett a memóriavesztés szempontjából legfontosabbnak tartott hippocampus régió szimultán védelmének lehetőségét elemezte³⁷. *Rodrigues* és munkatársai 2012-ben helicalis tomoterápiát használva 10×3 Gy WBRT és 10×6 Gy integrált sztereotaxiás boost kezelést javasoltak Fázis I–II. vizsgálatuk ismertetése során³⁸. *Lee* 2012-ben kilenc betegnél közel egyéves medián teljes túlélést ért el, 67–68 Gy medián boost dózissal³⁹. *Awad* 2013-as közleményében 30 agyi áttétes, főleg melanómás beteg kezeléséről számolt be, 15 frakcióban elvégzett, átlagosan 31 Gy WBRT és 50 Gy boost dózissal. A kezelést a betegek jól tolerálták és multiplex agyi áttétes betegeknél a medián túlélés több mint kilenc hónap volt⁴⁰.

A fentiekből is következtethető, hogy ígéretes és új módszerről van szó, megfelelő technológiai és dozimetriai háttér és korrekt minőségbiztosítás mellett a módszer biztonságos, gyorsan kivitelezhető és a betegeknek egyáltalán nem megterhelő. Az intézetünkben elvégzett négy eset során a betegek a kezelést jól tolerálták, állapotrosszabbodás egy esetben következett be. Három betegünkél a klinikai és radiológiai kontrollvizsgálatok igen jó terápiás effektust jeleztek. Az első kezdeményezéseket mindenképpen további klinikai vizsgálatoknak kell követni. Úgy gondoljuk, hogy a szimultán teljeskoponya-besugárzás és az integrált sztereotaxiás boost lehetősége sok esetben jelenthet definitív és reményteli megoldást betegeinknek a tartós koponyaűri kontroll biztosítása céljából. Mi a saját beteganyagunkban a fent említetteknél alacsonyabb dózisokat alkalmaztunk, figyelembe véve az előző kezeléseket, a betegek általános állapotát és az áttétek lokalizációját. A közeljövőben a saját tapasztalataink és irodalmi hivatkozások alapján óvatos dóziseszkalációt és klinikai vizsgálatot tervezünk.

IRODALOM

1. *Fedorcsák I, Sipos L, Horváth A, et al.* Multiple intracranial melanoma metastases treated with surgery and radiosurgery with long term control. A case report. *J Neurooncol* 1993;16(2):173-6. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01324705>.
2. *Horváth A.* Stereotaxic brain radiosurgery in Hungary 1991-2009. *Magy Onkol* 2010;54(2):93-8. <http://dx.doi.org/10.1556/MOnkol.54.2010.2.1>.
3. *Horváth A, Gáspár A, Bajcsay A, et al.* Therapy of brain metastasis based on the RPA classification. *Magy Onkol* 2005;49(2):129-34.
4. *Kontra G, Fedorcsák I, Bajcsay A.* Improvement of the first cerebral stereotactic radiosurgery system of Hungary. *Magy Onkol* 2005;49(3):229-33.
5. *Kovács P, Sebestyén Z, Farkas R, et al.* Conformal stereotactic radiosurgery therapy: plan evaluation methods and results. *Magy Onkol* 2011;55(2):85-90.
6. *Mangel L, Julow J, Major T, et al.* CT- and MRI-guided conformal interstitial and external beam radiotherapy of primary brain tumors: prospects in Hungary. *Orv Hetil* 2000;141(31):1703-9.
7. *Julow J.* Image fusion guided brachytherapy of brain tumors. *Ideggyogy Sz* 2010;63:164-9.
8. *Julow J, Major T, Mangel L, et al.* Image fusion analysis of volumetric changes after interstitial low-dose-rate iodine-125 irradiation of supratentorial low-grade gliomas. *Radiat Res* 2007;167(4):438-44. <http://dx.doi.org/10.1667/RR0725.1>.
9. *Julow J, Viola A, Major T, et al.* Brachytherapy of brainstem tumors. *Ideggyogy Sz* 2004;57:30-5.
10. *Julow J, Viola A, Major T, et al.* 125-I brachytherapy of pineal parenchymal tumours in two patients and review of the literature. *Ideggyogy Sz* 2005;58(7-8):254-62.
11. *Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).
12. *Hart MG, Garside R, Rogers G, et al.* Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007415. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007415.pub2>.
13. *Daróczi B, Szántó E, Tóth J, Barzó P, Bognár L, Bakó Gy, et al.* Post-operative management of primary glioblastoma multiforme in patients over 60 years of age. *Ideggyogy Sz* 2013;66(11-12):391-8.
14. *Lövey J, Fedorcsák I, Bajcsay A, Sipos L, Mangel L, Kásler M, Bagó A.* Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme. *Magy Onkol* 2013;57(4):232-9.
15. *Pikó B, Bassam A, Nagy ÁK, et al.* Use of angiogenesis inhibitor monoclonal antibody following standard therapy in recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Magy Onkol* 2012;56(3):166-70.
16. *Soffiatti R, Trevisan E, Rudà R.* Targeted therapy in brain metastasis. *Curr Opin Oncol* 2012;24(6):679-86. <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283571a1c>.
17. *Polivka J Jr, Polivka J, Rohan V, et al.* New molecularly targeted therapies for glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 2012;32(7):2935-46.
18. *Clavier JB, Voirin J, Kehrli P.* Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas. *Cancer Radiother* 2010;14(8):739-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2010.03.021>.
19. *Milano MT, Usuki KY, Walter KA, et al.* Stereotactic radio-

- surgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: normal tissue dose constraints of the central nervous system. *Cancer Treat Rev* 2011;37(7):567-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.04.004>.
20. *Wowra B, Muacevic A, Tonn JC*. CyberKnife radiosurgery for brain metastases. *Prog Neurol Surg* 2012;25:201-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000331193>.
 21. *Mangel L, Sipos L, Fedorcsák I, et al*. The possibilities of fractionated external beam repeat irradiation of relapsed primary brain tumours: the first Hungarian experience. *Orv Hetil* 2007;148(39):1843-9. <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.28149>.
 22. *Dobi A, Hideghety K, Gaál Sz, Fodor E, Kahán Zs, Thurzó L*. Succesfull palliative treatment of extended multiplex brain metastases. *Magy Onkol* 2009;53(2):192.
 23. *Pesznyák C, Póti Z*. New radiotherapeutic technique for application of craniospinal target volume. *Magy Onkol* 2006;50(4):341-4.
 24. *Sebestyén Z, Kovács P, Gulybán A, et al*. Modern three-dimensional conformal craniospinal radiotherapy. *Magy Onkol* 2011;55(3):187-92.
 25. *Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, et al*. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol* 2010;97(3):361-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.018>.
 26. *Levivier M, Gevaert T, Negretti L*. Gamma knife, cyberknife, tomotherapy: gadgets or useful tools? *Curr Opin Neurol* 2011;24(6), 616-25. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834cd4df>.
 27. *Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al*. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:17-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0060-9>.
 28. *Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al*. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:71-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0062-7>.
 29. *Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al*. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:45-68. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0073-4>.
 30. *Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al*. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-41. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>.
 31. *Scoccianti S, Ricardi U*. Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 2012;102(2):168-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2011.08.041>.
 32. *Hideghety K, Cserhati A, Groh F, Fodor E, Mózes P, Borzasi E, et al*. Evaluation of treatment technics in case of brain metastases. *Magy Onkol* 2013;57(2):120.
 33. *Dobi A, Hideghety K, Gaál Sz, Fodor E, Kahán Zs, Thurzó L*. Succesfull palliative treatment of extended multiplex brain metastases. *Magy Onkol* 2009;53(2):192.
 34. *Gaál Sz, Dobi Á, Nagy Z, Fodor E, Varga Z, Fazekas O, et al*. Comparison of immediately or delayed boost after whole brain irradiation. *Magy Onkol* 2009;53(2):196.
 35. *Dobi A, Groh F, Cserhádi A, Gaál Sz, Szántó E, Együd Zs, et al*. Treatment of brain metastases with supplementary small volume irradiation. *Magy Onkol* 2011;55(2):141.
 36. *Lagerwaard FJ, van der Hoorn EA, Verbakel WF, et al*. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):253-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.029>.
 37. *Hsu F, Carolan H, Nichol A, et al*. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1-3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1480-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.032>.
 38. *Rodrigues G, Zindler J, Warner A, et al*. Propensity-score matched pair comparison of whole brain with simultaneous in-field boost radiotherapy and stereotactic radiosurgery. *Radiother Oncol* 2012;167:471-9.
 39. *Lee SH, Lee KC, Choi J, et al*. Clinical application of RapidArc volumetric modulated arc therapy as a component in whole brain radiation therapy for poor prognostic, four or more multiple brain metastases. *Radiat Oncol J* 2012;30(2):53-61. <http://dx.doi.org/10.3857/roj.2012.30.2.53>.
 40. *Awad R, Fogarty G, Hong A, et al*. Hippocampal avoidance with volumetric modulated arc therapy in melanoma brain metastases - the first Australian experience. *Radiat Oncol* 2013;8:62. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-62>.

A NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEK FIZIOTERÁPIÁS ELLÁTÁSÁNAK EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI VONATKOZÁSAI A JÁRÓBETEG-SZAKELLÁTÁSBAN

MOLICS Bálint^{1,2}, BONCZ Imre¹, LEIDECKER Eleonóra², Cs. HORVÁTH Zoltán^{1,3}, SEBESTYÉN Andor^{1,4}, KRÁNICZ János², KOMOLY Sámuel⁵, DÓCZI Tamás⁶, OLÁH András⁷

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi, Kar Fiziotherápiás és Táplálkozástudományi Intézet, Pécs

³Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI), Térségi Egészség-szervezési Központ (TESZK), Pécs

⁴Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), Dél-Dunántúli Területi Hivatal, Pécs

⁵Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Pécs

⁶Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Pécs

⁷Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Ápolás és Betegellátás Intézet, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.399> | www.elitmed.hu

HEALTH INSURANCE ASPECTS OF PHYSIOTHERAPEUTIC CARE OF NEUROLOGY DISORDERS IN OUTPATIENT CARE

Molics B, MSc; Boncz I, MD, PhD; Leidecker E, MSc; Cs. Horváth Z, MSc; Sebestyén A, MD, PhD, MBA; Kráncz J, MD, PhD; Komoly S, MD, PhD, DSc; Dóczy T, MD, PhD, DSc; Oláh A, MSc, PhD
Ideggyógy Sz 2015;68(11–12):399–408.

Háttér és célkitűzés – Tanulmányunk célja a járóbeteg-szakellátásban neurológiai kórképekkel megjelenő betegek rehabilitációs ellátásának és gondozásának elemzése a fiziotherápiás területen.

Módszerek – Az elemzésben szereplő adatok az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) finanszírozási adatbázisából származnak (2009. év). Az elemzésbe a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) szerinti „G00–G99 Az idegrendszer betegségei” kórképekkel megjelenő és fiziotherápiás ellátásban részesült betegek kerültek bevonásra.

Eredmények – 2009-ben neurológiai panaszokkal 190 986 beteg került a fiziotherápiás ellátásra a járóbeteg-szakrendelőkhöz, akik 1 331 675 esetszámmal 388,215 millió forint társadalombiztosítási támogatást vettek igénybe. Az „Ideg, ideggyök- és plexus-rendellenességek” alcsoport betegszámainak átlagértéke férfiaknál 39 beteg/10 000 lakos, nőknél pedig 66 beteg/10 000 lakos. Az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” betegsége férfiaknál 49 beteg/10 000 lakos, nőknél pedig 35 beteg/10 000 lakos. Az „Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” évi betegszámok 10 000 lakosra vetítve férfi nemnél 33, női nemnél pedig 52.

Background and purpose – The aim of our study is to analyse the ambulatory rehabilitation care of patients with neurological disorders in the field of physiotherapy.

Methods – Data derive from the database of the Hungarian National Health Insurance Fund Administration (year 2009). The analyses covered patients with diagnosis „G00–G99 Diseases of the nervous system” according to the International Classification of Diseases and underwent physiotherapy treatment.

Results – In 2009 altogether 190986 patients with neurological disorders received physiotherapy treatment in outpatient care, representing 1331675 cases and got 388.215 million Hungarian Forint health insurance reimbursement. The number of patients with nerve, nerve root and plexus disorders was 39 patients/10 000 population for males and 66 patients/10000 population for females. The number of patients with cerebral palsy and other paralytic syndromes was 49 patients/10000 population for males and 35 patients/10000 population for females. The number of patients with episodic and paroxysmal disorders was 33 patients/10000 population for males and 52 patients/10000 population for females.

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. BONCZ Imre, Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet; 7621 Pécs, Mária u. 5–7. Telefon: (06-72) 224-593, fax: (06-72) 513-671, e-mail: imre.boncz@etk.pte.hu

Érkezett: 2014. február 3. Elfogadva: 2014. augusztus 7.

Következtetés – A járóbeteg-ellátások betegszámaiban a három leggyakoribb neurológiai alcsoport közül a női nem magasabb igénybevételi mutatói az „Ideg, ideggyök- és plexus-rendellenességek”, valamint az „Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” alcsoportban figyelhető meg, míg az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” csoportnál a férfiak igénybevételi mutatói a magasabbak. A neurológiai betegek rehabilitációja és gondozása során a fizioterápiás ellátások igénybevételében jelentős nemek és korcsoportok közötti eltéréseket találtunk.

Kulcsszavak: fizioterápia, neurológia, egészségbiztosítási, finanszírozás

Az egészségügyi ellátások különböző szempontokból történő elemzéseinek elvégzése nélkülözhetetlen, a még célzottabb, még hatékonyabb és gazdaságosabb ellátások megtervezéséhez, elvégzéséhez, monitorizálásához. Az egészségügyi technológiák elemzése az orvosi, gyógyszerészeti vonalon széles körű hazai és nemzetközi hagyományokkal rendelkezik. Az újonnan megjelent módszereknek, kezeléseknél eredményesebb alkalmazásairól szóló összehasonlító elemzések listája minden szakterületre nézve terjedelmes.

Az agyi megbetegedések okozta betegség teher feltérképezésében meghatározó jelentőségű a European Brain Council (EBC) által végzett kutatás, melynek eredményeit 2005-ben publikálták tanulmányorozatokban^{1, 2}. Ezt követte 2011-ben egy utánkövetéses vizsgálat³. Ezen nemzetközi felmérések általában szakirodalmi áttekintés alapján gyűjtöttek adatokat az egyes országokról.

Hazai viszonylatban is találunk érdemi előzményeket a neurológiai rehabilitáció történetéről⁴, a neurológiai rehabilitáció rendszeréről⁵, továbbá a neurológiai betegségek ellátórendszeri igénybevételi vonatkozásainak statisztikai vizsgálatáról⁶⁻⁹. Egyéb klinikai kórképek fizioterápiás ellátásainak elemzésére is találunk példát¹⁰⁻¹².

A szakirodalomban azonban nem rendelkezünk elemzésekkel a neurológiai betegek ambuláns rehabilitációjának jellegzetességeiről. Jelen tanulmányunk célja a járóbeteg-szakellátásban neurológiai kórképekkel megjelenő betegek rehabilitációs ellátásának elemzése a fizioterápiás területen.

Vizsgálati anyag és módszer

Vizsgálatunk alapja adatbázis elemzés, melynek során a járóbeteg-szakellátást nyújtó intézmények által az Országos Egészségbiztosítási Pénztár felé küldött adatokat elemeztük, mely adatok az Egészségügyi Stratégiai Kutató Intézet (ESKI), Tételes Egészségügyi Adattáron (TEA) keresztül kerültek

Conclusion – In the outpatient physiotherapy care the utilization indicators of females were higher in nerve, nerve root and plexus disorders and episodic and paroxysmal disorders, while in cerebral palsy and other paralytic syndromes the utilization of male was higher. There are important age and gender inequalities in the utilization of physiotherapy care of patients with neurological disorders.

Keywords: physiotherapy, neurology, health insurance, financing

lekérdezésre¹³. A lekérdezések a járóbeteg-szakellátáson belüli 2009-es naptári év betegszámaira és esetszámaira vonatkoztak.

Az elsődleges beválogatási szempont a betegek esetében a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) szerinti „G00–G99 Az idegrendszer betegségei” kórképek, mint fődiagnózis jelenléte volt az intézményi jelentésekben. Lekérdezésünk BNO-kód szerint eljárását indokolta, hogy a főcsoportba tartozó betegségek ellátásai nem csak neurológiai, hanem más szakrendelések, szakambulanciáin is előfordulnak.

Másodlagos beválogatási szempont volt a fizioterápiás jellegű tevékenységek jelenléte az intézményi jelentésekben. A fizioterápiás jellegű tevékenységek Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása (OENO) szerinti tevékenységi listáját a Járóbeteg-szakellátásról szóló 2009-es évi Szabálykönyv tartalmazta¹⁴. A Szabálykönyv J17-es bekezdése terjed ki a „Gyógytornász, gyógymasszőr, konduktor és fizioterápiás szakdolgozó által végezhető eljárások” listájára, mely a 2009-es évben 151 darab fizioterápiás jellegű tevékenységből állt. Ezen tevékenységek közül egy beteg részére egy megjelenés alkalmával legfeljebb három különböző eljárás számolható el. A járóbeteg-szakellátás tevékenységeinek pontértékei 2009. január 1-jétől hatályos törzslista alapján lettek figyelembe véve¹⁵.

A két beválogatási szempont együttes alkalmazásával tehát az idegrendszeri megbetegedésekben szenvedő betegek (BNO: G00–G99) közül azok kerültek bevonásra elemzésünkre, akik ambuláns fizioterápiás ellátásban (OENO J17 bekezdés) részesültek.

„Az idegrendszer betegségei” kórképeknél a német pontok szerint jelentett fizioterápiás jellegű beavatkozásoknak éves egészségbiztosítási kiadását a 2009. évben a teljesítmény-volumen korlát (TVK) és az előre meghatározott alapdíjjal finanszírozott teljesítmény (EMAF) éves átlagos Ft/pont érték alapján számoltuk el. A járóbeteg-

1. táblázat. Beteg-, és esetszámok a BNO 21 főcsoportjában a fizioterápiás jellegű tevékenységek alapján a járóbeteg-szakellátásokban (2009)

BNO-kódok	BNO-csoportok	Betegszám	Betegszám- megoszlás (%)	Esetszám	Esetszám- megoszlás (%)	Eset/beteg szám
A00-B99	Fertőző és parazitózis betegségek	33 101	0,50	68 535	0,21	2,07
C00-D48	Daganatok	77 930	1,19	250 731	0,78	3,22
D50-D89	A vér és a vérbéltartó szervek betegségei és az immunrendszert érintő bizonyos rendellenességek	16 066	0,24	40 725	0,13	2,53
E00-E90	Endokrin, táplálkozási és anyagcsere-betegségek	262 943	4,00	698 141	2,16	2,66
F00-F99	Mentális és viselkedési zavarok	78 531	1,20	367 622	1,14	4,68
G00-G99	Az idegrendszer betegségei	190 986	2,91	1 331 675	4,12	6,97
H00-H59	A szem és függelékeinek betegségei	290 527	4,42	341 549	1,06	1,18
H60-H95	A fül és a csicsnyúlvány megbetegedései	54 923	0,84	130 862	0,40	2,38
I00-I99	A keringési rendszer betegségei	437 918	6,67	1 698 132	5,25	3,88
J00-J99	A légzőrendszer betegségei	512 562	7,80	1 049 842	3,25	2,05
K00-K93	Az emésztőrendszer betegségei	68 912	1,05	177 456	0,55	2,58
L00-L99	A bőr és a bőr alatti szövet betegségei	75 436	1,15	266 485	0,82	3,53
M00-M99	A csont-izomrendszer és kötőszövet betegségei	2 959 795	45,05	19 095 614	59,09	6,45
N00-N99	Az urogenitális rendszer megbetegedései	40 151	0,61	112 036	0,35	2,79
O00-O99	Terhesség, szülés és a gyermekágy	14 048	0,21	45 915	0,14	3,27
P00-P96	A perinatális szakban keletkező bizonyos állapotok	24 075	0,37	123 147	0,38	5,12
Q00-Q99	Veleszületett rendellenességek, deformitások és kromoszóma abnormitások	67 193	1,02	238 924	0,74	3,56
R00-R99	Máshova nem osztályozott tünetek, jelek és kóros klinikai és laboratóriumi leletek	130 369	1,98	375 126	1,16	2,88
S00-T98	Sérülés, mérgezés és a külső okok bizonyos egyéb következményei	617 228	9,39	3 401 411	10,52	5,51
V01-Y98	A morbiditás és a mortalitás külső okai	433 729	6,60	2 038 386	6,31	4,70
Z00-Z99	Az egészségi állapotot és az egészségügyi szolgáltatással való kapcsolatot befolyásoló tényezők	183 645	2,80	466 099	1,44	2,54

2. táblázat. Beteg- és esetszámok az idegrendszer betegségeinek alcsoportjaiban a fizioterápiás jellegű tevékenységek alapján a járóbeteg-szakellátásokban (2009)

BNO-kódok	BNO-csoportok	Betegszám (distinct TAJ)	Betegszám (TAJ)	Betegszám-megoszlás (%)	Esetszám	Esetszám-megoszlás (%)	Eset/beteg szám
G00–G09	A központi idegrendszer gyulladással betegségei	–	375	0,18	3 584	0,26	9,56
G10–G13	A központi idegrendszert elsődlegesen érintő szisztémás sorvadások	–	689	0,34	7 265	0,52	10,54
G20–G26	Extrapyramidalis és mozgási rendellenességek	–	13 720	6,77	82 923	5,96	6,04
G30–G32	Az idegrendszer egyéb degeneratív betegségei	–	3 608	1,78	15 717	1,13	4,36
G35–G37	A központi idegrendszer demyelinisatiós betegségei	–	4 053	2,00	30 300	2,18	7,48
G40–G47	Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek	–	43 850	21,62	191 909	13,80	4,38
G50–G59	Ideg-, idegyök- és plexus-rendellenességek	–	54 702	26,97	438 780	31,56	8,02
G60–G64	Polyneuropathiák és a perifériás idegrendszer egyéb rendellenességei	–	28 482	14,05	96 871	6,97	3,40
G70–G73	A myoneurális junctio és az izomzat betegségei	–	2 558	1,26	21 276	1,53	8,32
G80–G83	Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák	–	42 347	20,88	434 550	31,26	10,26
G90–G99	Az idegrendszer egyéb rendellenességei	–	8 404	4,14	67 024	4,82	7,98
Összesen:		116 000	202 788	100,00	1 390 199	100,00	–

szakellátásban 2009-ben ennek értéke 1,27 Ft/pont volt.

A fizioterápiás tevékenységek alapján az eset-, és betegszámoknak nemek, illetve korcsoportos bontás szerinti kimutatásánál a lakosság szám adatait a 2009. január 1-jei állapotnak megfelelően a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatbázisából vettük. A korcsoportos bontása szerinti lekérdezések öt éves időszakok megadásával történt, ez eredményeket 10 000 lakosra vetítve számítottuk. Az egy betegre jutó esetszámokat a kapott esetszámok és betegszámok hányadosának értéke jelentette. Egy betegnek az azonos TAJ számmal megjelent természetes személyek számítanak: egy személy egy évben egy betegként jelenik meg. Egy esetben az azonos TAJ számmal megjelent természetes személyek éven belüli többszöri ambuláns ellátáson történő megjelenése számít. Ugyancsak külön jelenik meg ugyanazon beteg több BNO diagnózissal kódolt kórképe.

Első lépésben meghatározásra került „Az idegrendszer betegségei” főcsoportnak a járóbeteg-szakellátásban lejelentett fizioterápiás eljárásoknak az együttes eset-, és betegsége a többi főcsoporttal együtt (**1. táblázat**).

A G00–G99 főcsoporton belül alkalmazásra került 151 darab fizioterápiás tevékenység esetszámainak ismeretében történt a 2009-es év egészségbiztosítási kiadásának a meghatározása, a beavatkozásokonkénti értékek – OENO tevékenység esetszáma, a tevékenységhez tartozó pontérték, valamint az 1,27 Forint/pont érték szorzata – összesítésével.

„Az idegrendszer betegségei” főcsoportján belül az alcsoportok BNO kódjaira vetített eset-, és betegszámok lekérdezései alapján kaptuk az alcsoportok előfordulásainak gyakoriságát eset-, és betegszámok, valamint az egy betegre jutó esetszámok alapján is (**2. táblázat**).

A utolsó lépésben a három leggyakoribb eset-, és betegszámú alcsoportnak határoztuk meg a fizioterápiás tevékenységek oldaláról vizsgálva a korcsoportos és a nemek szerinti előfordulásait, betegszámok (**1–3. ábra**), esetszámok (**4–6. ábra**), valamint az egy betegre jutó esetszámok (eset/betegszámok) vonatkozásában 10 000 lakosra vetítve (**3. táblázat**). A három alcsoport a következő volt: „Ideg-, idegyök- és plexus-rendellenességek” (G50–G59), „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” (G80–G83), „Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” (G40–G47).

A magyar egészségügyi rendszer strukturális, működési és finanszírozási jellemzőinek elemzésünk témájának szempontjából releváns részletesebb bemutatása máshol megtalálható^{16–23}.

Eredmények

A járóbeteg-szakellátásokban a dokumentáltan megvalósuló fizioterápiás kezelések alkalmával a BNO főcsoportok szerinti bontásban vizsgálva 2009-ben az éves betegszám 6 570 068 volt. „Az idegrendszer betegségei” (G00–G99) főcsoportjába tartozó kórképeknél a fizioterápiás tevékenységekkel történt kezelések alapján 190 986 neurológiai beteg jelent meg a járóbeteg-szakellátásokon. A kezeléseken megjelent betegek száma alapján a neurológiai betegségeket tartalmazó G00–G99 főcsoport az összes főcsoport közül a 8. leggyakoribbnak tekinthető 190 986 betegszámával, mely így 2,91%-os előfordulást mutat.

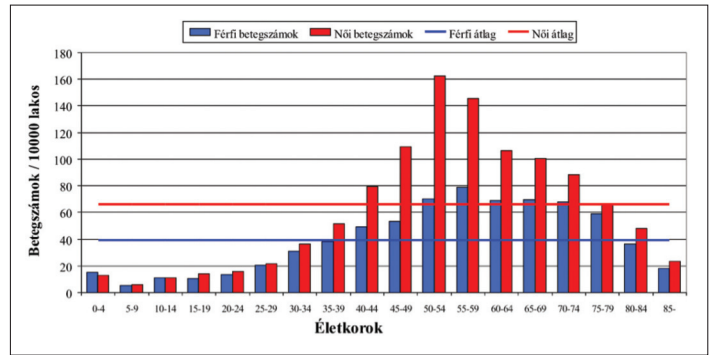
A 2009-es év esetszámainak vonatkozásában „Az idegrendszer betegségei” főcsoportjának 1 331 675 esete az összes BNO főcsoport teljes éves esetszáma alapján (32 318 413) 4,12%-os gyakoriságú. Az esetszámok alapján a BNO főcsoportok közül a G00–G99 főcsoport az 5. leggyakoribbnak tekinthető.

Az egy betegre jutó esetszámok viszonylatában az „Az idegrendszer betegségei” főcsoportja 6,97 eset/beteg értékkel azonban a legmagasabb értéket mutatja (1. táblázat).

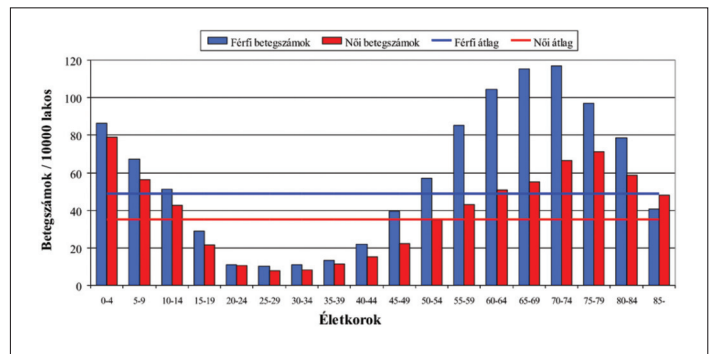
„Az idegrendszer betegségei” főcsoporton belüli alcsoportok közül betegszám és esetszám alapján is a legmagasabb értékek az „Ideg, ideggyök- és plexus-rendellenességek” (G50–G59) alcsoportnál található, melyet az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” (G80–G83), valamint az „Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” (G40–G47) alcsoportjai követnek.

Egy betegre jutó esetszámok alapján azonban az alcsoportoknak eltérő sorrendje figyelhető meg. A legmagasabb érték 10,54 eset/betegszámmal „A központi idegrendszert elsődlegesen érintő szisztémás sorvadások” (G10–G13) alcsoportnál található. A 2. és a 3. leggyakoribb alcsoport az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” (G80–G83), és az „A myoneuralis junctio és az izomzat betegségei” (G70–G73) alcsoportjai 10,26 illetve 8,32 eset/betegszámmal. A legalacsonyabb eset/betegszám 4,36 értékkel „Az idegrendszer egyéb degeneratív betegségei” (G30–G32), valamint 3,4 eset/betegszám értékkel a „Polyneuropathiák és a perifériás idegrendszer egyéb rendellenességei” (G60–G64) alcsoportoknál figyelhető meg (2. táblázat).

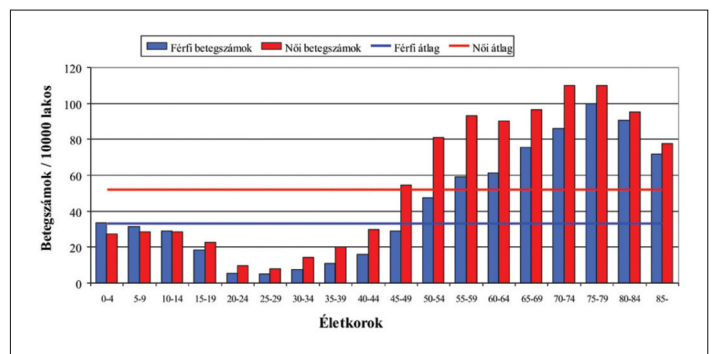
A gyógytornász, gyógymasszőr, konduktor és fizioterápiás szakdolgozók által elvégzett 32 318 413 esetszámú tevékenység teljes OEP finanszírozása a járóbeteg-szakellátásban 2009-ben 8 551 424 193 Forint volt. „Az idegrendszer betegségei” főcsoport kórképeinek 1 331 675 kezelési esetszámának költ-



1. ábra. A fizioterápiás jellegű tevékenységek 10 000 lakosra jutó betegszámai korcsoportok és nemek szerinti bontásban az „Ideg-, ideggyök- és plexus-rendellenességek” kórképeknél a járóbeteg-szakellátásban (2009)



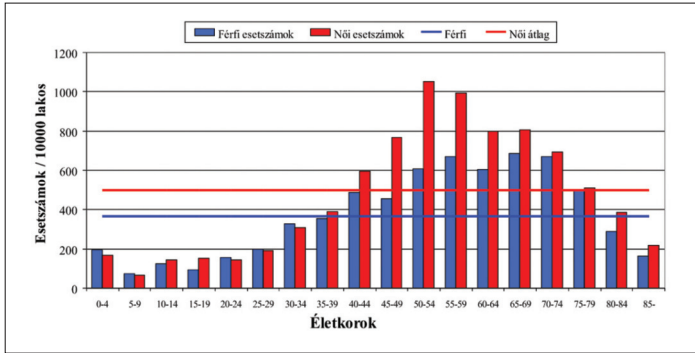
2. ábra. A fizioterápiás jellegű tevékenységek 10 000 lakosra jutó betegszámai korcsoportok és nemek szerinti bontásban az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” kórképeknél a járóbeteg-szakellátásban (2009)



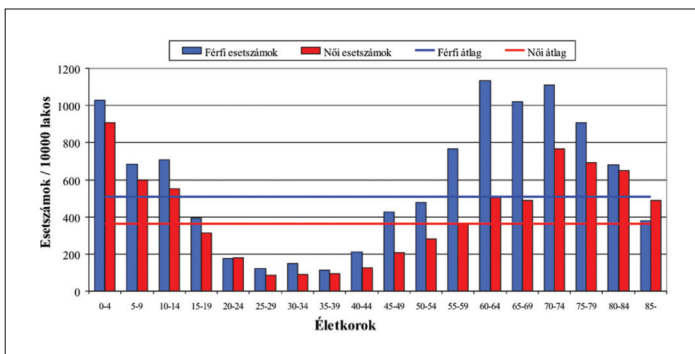
3. ábra. A fizioterápiás jellegű tevékenységek 10 000 lakosra jutó betegszámai korcsoportok és nemek szerinti bontásban az „Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” kórképeknél a járóbeteg-szakellátásban (2009)

sege 388 215 164 Forint, mely a teljes ráfordítás 4,54%-a.

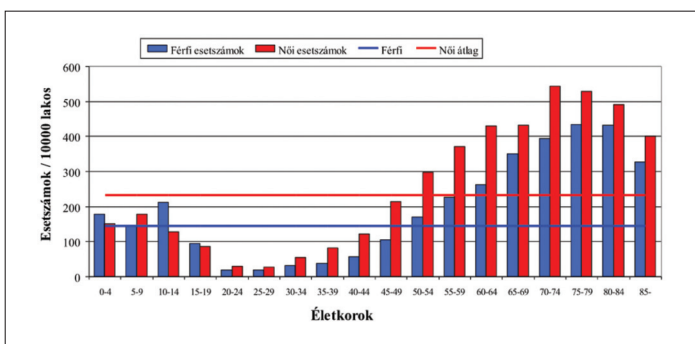
„Az idegrendszer betegségei” főcsoport költsége



4. ábra. A fizioterápiás jellegű tevékenységek 10 000 lakosra jutó esetszámai korcsoportok és nemek szerinti bontásban az „Ideg-, ideggyök- és plexus-rendellenességek” körképénél a járóbeteg-szakellátásban (2009)



5. ábra. A fizioterápiás jellegű tevékenységek 10 000 lakosra jutó esetszámai korcsoportok és nemek szerinti bontásban az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” körképénél a járóbeteg-szakellátásban (2009)



6. ábra. A fizioterápiás jellegű tevékenységek 10 000 lakosra jutó esetszámai korcsoportok és nemek szerinti bontásban az „Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” körképénél a járóbeteg szakellátásban (2009)

részesedése (4,54%) hasonló, mint ugyanezen körképnek esetszám részesedése az összes körképen belül esetek számához mérve (4,12%).

IDEG-, IDEGGYÖK- ÉS PLEXUS-RENDELLENESÉGEK (G50-G59)

Az „Ideg, ideggyök- és plexus-rendellenességek” alcsoport betegszámainak nemek és korcsoportok szerinti bontását mutatja be a **1. ábra**, a járóbeteg-szakellátásokon megvalósult fizioterápiás tevékenységek igénybevétele alapján. Nemek szerinti betegszámok átlagértéke férfiaknál 39 beteg/10 000 lakos, nőknél pedig 66 beteg/10 000 lakos. A legmagasabb betegszámú korcsoportokban míg a férfiak értékei egyenletesebb megjelenésűek, addig a nők értékei nagy változásokat mutat. A legmagasabb betegszám női nemnél az 50–54, férfi nemnél pedig az 55–59 éves korcsoportnál található 163, illetve 79 beteg/10 000 lakos értékkel. A 30–34 éves korcsoportig a férfiak és nők igénybevételei mutatói nem térnek el egymástól jelentősen. Ezt követően azonban a nők igénybevételei mutatói sokkal meredekebben emelkednek, mint a férfiaké és az 45–49, valamint a 50–54 éves korcsoportban a női igénybevétel már kétszerese a férfiakénak (109 vs. 53, illetve 163 vs. 70).

Az „Ideg, ideggyök- és plexus-rendellenességek” alcsoportban a fizioterápiás tevékenységek esetszámainak átlagértéke férfiaknál 368 eset/10 000 lakos, nőknél 499 eset/10 000 lakos (**4. ábra**). A legmagasabb esetszámok nőknél míg az 50–54 és az 55–59 éves korcsoportoknál figyelhető meg, addig a férfiaknál később, az 65–69 és 70–74 éves korcsoportoknál. A férfiak és nők igénybevételei mutatóinak eltérése a 45–69 éves korcsoportok között a legjelentősebb.

Az „Ideg, ideggyök- és plexus-rendellenességek” alcsoportban átlagosan az egy betegre jutó fizioterápiás tevékenységek esetszáma férfiaknál 9,35 eset/beteg, nőknél 7,5 eset/beteg (**3. táblázat**). Női nemnél az átlag feletti egy betegre jutó esetszámok alkalmazására a 0–4 és a 35–39, valamint a 65–69 és a 85– korcsoportok között kerül sor, míg férfiaknál 0–4. és 40–44 (kivéve 15–19, 35–39) korcsoportok között, valamint a 65–69 és 70–74 korcsoportnál.

AGYI BÉNULÁS ÉS EGYÉB BÉNULÁSOS SZINDRÓMÁK (G80-G83)

Az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” nemek és korcsoportok bontása szerinti betegszámainak ismerteti a **2. ábra**, a járóbeteg-szakellátások fizioterápiás tevékenységeinek igénybevétele alapján. A G80–G83 alcsoportnak átlag betegszáma férfiaknál 49 beteg/10 000 lakos, nőknél pedig 35 beteg/10 000 lakos. A legmagasabb betegszám férfi nemnél az 70–74, női nemnél pedig az 75–79. korcsoportnál található 117, illetve 71 beteg/10 000

3. táblázat. Az idegrendszeri megbetegedések leggyakoribb BNO alcsoportjaiban egy betegre jutó esetszám (eset/beteg) értékek korcsoportos bontása a fizioterápiás jellegű tevékenységek alapján a járóbeteg-szakellátásokban 2009-ben

Korcsoport	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	Átlag
<i>„Ideg-, idegyök- és plexus-rendellenességek” (G50-G59)</i>																			
Férfi	12,79	13,53	11,05	8,81	11,85	9,65	10,51	9,27	9,84	8,55	8,66	8,51	8,77	9,91	9,92	8,43	8,02	9,10	9,35
Női	12,98	11,08	12,65	10,67	9,33	8,83	8,52	7,58	7,47	7,03	6,48	6,82	7,49	8,03	7,82	7,70	8,03	9,35	7,50
<i>„Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” (G80-G83)</i>																			
Férfi	11,88	10,13	13,85	13,59	16,29	12,07	13,48	8,62	9,67	10,73	8,32	8,99	10,88	8,83	9,48	9,35	8,65	9,41	10,35
Női	11,50	10,63	12,97	14,52	17,42	10,83	11,19	8,34	8,04	9,21	8,06	8,44	9,90	8,85	11,53	9,73	11,10	10,22	10,36
<i>„Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” (G40-G47)</i>																			
Férfi	5,29	4,65	7,23	5,14	3,42	3,77	4,10	3,56	3,53	3,59	3,58	3,83	4,29	4,65	4,59	4,35	4,77	4,57	4,39
Női	5,54	6,19	4,45	3,83	3,12	3,56	3,84	4,04	4,10	3,91	3,66	3,97	4,77	4,48	4,94	4,81	5,15	5,17	4,43

lakos értékkel. A nemek közötti igénybevétel a 40–44 éves korcsoporttól változik meg, a férfi nem igénybevételi mutatói emelkednek meredekebben. Az 55–69 éves korcsoportok között a férfiak igénybevétele meghaladja a kétszeresét a nőknek (85 vs. 43, 104 vs. 51, 115 vs. 55). A korcsoportok éveinek további emelkedésével a betegszámok ismét csökkennek, mely változás a férfi nemnél szembetűnőbb, ahol a betegszám a legmagasabb értékéről közel harmadára esik vissza. A legidősebb korcsoportban a nők értéke meg is haladja a férfiakét, mely egyetlen korcsoportnál sem volt megfigyelhető.

Az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” alcsoportban a járóbeteg-szakellátásokon belüli fizioterápiás tevékenységek esetszámainak átlagértéke 10 000 lakosra számítva férfiaknál 508 eset, nőknél 364 eset (**5. ábra**). A férfiak legmagasabb esetszámú korcsoportjai a 60–74 közöttiek, melyet a 0–4 éves korcsoport követ. Női nemnél a korcsoportok sorrendisége felcserélődik, a legfiatalabb, 0–4 éves korcsoport a legmagasabb esetszámú, követve azt az idősebb, 70–84 év közötti korcsoportok. Az idősebb korcsoportokban mindkét nemnél az esetszámok értékeiben csökkenés látható. A férfiak és nők igénybevételi mutatóinak eltérése a 45–79 éves korcsoportok között a legjelentősebb.

Az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” alcsoportban férfiaknál 10,35 eset/beteg, nőknél 10,36 eset/beteg az átlagosan egy betegre jutó fizioterápiás tevékenységek esetszáma (**3. táblázat**). Mindkét nemnél az átlag feletti egy betegre jutó esetszámok alkalmazására a 0–4 és a 30–34 éves korcsoportok között kerül sor. Női nemnél további magasabb értékű a 45–49, és a 60–64, férfiaknál pedig a 70–74, és a 80–84 éves korcsoport.

EPIZODIKUS ÉS PAROXYSMALIS RENDELLENESÉGEK (G40-G47)

Az „Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek” betegségeit mutatja be nemek és korcsoportok szerinti bontásában a járóbeteg-szakellátások fizioterápiás tevékenységeinek igénybevétele alapján az **3. ábra**. Az alcsoport körképeihez tartozó 2009-es évi betegszámok 10 000 lakosra vetítve férfi nemnél 33, nő nemnél pedig 52. A legmagasabb betegszámok az idősebb korcsoportokban találhatóak, férfi nemnél átlag feletti előfordulásuk az 50–54, női nemnél az 45–49 éves korcsoporttól következik be. A betegszámok emelkedett értékei a legfiatalabb korosztályoknál is megfigyelhetők, ahol csak a férfiak értékei az átlag közeliek. A 25–29 éves korcsoporttól az értékek folyamatosan emelkednek férfiaknál a 75–79, nőknél pedig a

70–74 és 75–79 éves korcsoportokig, ahol legmagasabb értékek lesznek 100, illetve 110 eset/10 000 lakossal. A nem közötti igénybevételi mutatók nagyobb eltérései a 20–24 éves korosztálytól a 70–74 éves korosztályig figyelhető meg, ahol a nők értékei magasabbak.

Az „*Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek*” alcsoportban az esetszámok átlagértéke férfiaknál 508 eset/10 000 lakos, nőknél 364 eset/10 000 lakos a járóbeteg-szakellátások fizioterápiás tevékenységeinek igénybevétele alapján (6. ábra). Mindkét nemnél magasabb esetszámok a legfiatalabb és az idősebb korcsoportoknál találhatók, a 20–24 és az 45–49 év közötti korcsoportoknál az értékek pedig a legalacsonyabbak. A férfiak és nők igénybevételi mutatóinak eltérése a 20–24 korcsoporttól folyamatosan megfigyelhető.

Az „*Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek*” alcsoportban az egy főre jutó fizioterápiás tevékenységek átlagos esetszáma férfiaknál 4,39 eset/beteg, nőknél 4,43 eset/beteg (3. táblázat). Mindkét nemnél átlag feletti eset/beteg értékeket találunk a legfiatalabb és a legidősebb korcsoportoknál. Nőknél ez a 0–4 és a 15–19 év közötti, valamint a 60–64. korcsoporttól, férfiaknál a 0–4 és a 10–14 év közötti, valamint a 65–69 év korcsoporttól (kivéve a 75–79 évesek) figyelhető meg.

Megbeszélés

A neurológiai betegek orvosi ellátásai bizonyos egészségügyi rendszeri igénybevételi mutatói a szakirodalomban már dokumentáltak, azonban az orvosi ellátásokat követő gondozási, rehabilitációs ellátások tekintetében a hazai irodalom szegényes. Jelen tanulmányunk célja így a járóbeteg-szakellátásban neurológiai kórképekkel megjelenő betegek rehabilitációs ellátásának elemzése volt a fizioterápiás területen.

Bereczki és Ajtay²⁴ eredményei alapján Magyarországon az országos egészségügyi ellátórendszer 2009-es naptári év betegforgalma szerint a lakosságának megközelítőleg 10%-a, közel egy millió beteg jelent meg neurológiai szakellátásban az év során, közülük 442 356 beteg tartozott a BNO betegcsoportjainak G00–G99 főcsoportjába. Saját elemzésünk eredményei alapján láthatjuk, hogy a fizioterápiás módszerekkel történt utókezelések miatt ugyanezen évben a járóbeteg-ellátásokon a megjelent betegeknek száma 190 986, vagyis a neurológiai betegek mintegy 43%-a fizioterápiás ellátásban (is) részesül. Bereczki és munkatársai betegforgalmi elemzésében a neurológiai járóbeteg-ellátásban a gondozás hiányosságának mutatójaként

csak 1,6-szeres visszatérési arányt találtak, vagyis egy betegre ennyi átlagos ismételt megjelenés történt éven belül (1,6 eset/beteg)²⁵. Ezzel párhuzamosan saját elemzésünk azt mutatja, hogy az általános trendektől eltérően, az egy betegre jutó esetszám érték a neurológiai betegek fizioterápiás ellátásainál igen magas (6,97 eset/beteg). Kétségkívül ezen betegkör nem feltétlenül a dedikált neurológiai szakrendelésen jut hozzá fizioterápiás ellátáshoz, hanem fizioterápiás, mozgásszervi vagy rehabilitációs szakrendeléseken.

„Az idegrendszer betegségei” főcsoporton belüli alcsoportok közül betegszám és esetszám alapján is a legmagasabb értékek az „*Ideg-, ideggyök- és plexus-rendellenességek*” (G50–G59) „*Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák*” (G80–G83), valamint az „*Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek*” (G40–G47) alcsoportjaiiban találhatóak.

Az egy betegre jutó 10 feletti esetszámok azonban „*A központi idegrendszert elsődlegesen érintő szisztémás sorvadások*” (G10–G13) „*Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák*” (G80–G83) alcsoportjaiban hívja fel a figyelmet a betegségek utókezeléseire.

A járóbeteg-ellátások betegszámaiban a három leggyakoribb neurológiai alcsoport közül a női nem magasabb igénybevételi mutatói az „*Ideg-, ideggyök- és plexus-rendellenességek*”, valamint az „*Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek*” alcsoportban figyelhető meg, míg az „*Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák*” csoportnál a férfiak igénybevételi mutatói a magasabbak.

Tekintettel arra, hogy a neurológiai gondozás és rehabilitáció területén kevés szakirodalmi vonatkozás tárgyalja a fizioterápiás vonatkozásokat, munkánk eredményét a megfelelő BNO alcsoportokba tartozó kórképek epidemiológiai eredményeivel hasonlíthatóak.

„*Epizodikus és paroxysmalis rendellenességek*” alcsoportba tartozó epilepszia európai prevalenciája párhuzamba állíthatóak betegszámainkkal, ahol a legmagasabb érték szintén az idősebb életkoroknál található, követve azt a fiatal és serdülőkor, legkisebb előfordulással pedig a felnőttkor²⁶. A gyermekkorban előforduló magasabb betegszámainkat az epilepszia magas incidenciája éppúgy alátámasztja²⁷, ahogy időskorban a betegség incidenciája és prevalenciája is²⁸.

A migrénnel, fejfájással foglalkozó nemzetközi irodalmak a nemek közötti különbség elemzéseinél a női nemnél magasabb előfordulását publikálnak^{29, 30}, mely különbség a fiatal életkorban azonban még nem számottevő³¹. A betegségek megjelenései pedig leginkább a felnőttkort jellemzik³².

„Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” alcsoportjában az átlagot meghaladó betegszámainak hátterében gyermekkorban a cerebral paresis állhat^{33, 34}, idősebb korban pedig a hemiplegia, melynek leggyakoribb oka a férfi nemnél nagyobb előfordulást mutató stroke³⁵.

Nemzetközi irodalmakban a betegségek fizioterápiás eljárásokkal történt kezeléseknél eredményei széles körben kutatott és publikált. Vizsgált alcsoportjaink kórképei közül kiemelten terjed ki ez a spasticus és petyhüdt hemi-, para- és tetraplegiákra, valamint a cerebral paresis megbetegedésekre. Bénulással járó megbetegedések különböző kezeléseinek összehasonlítása a nemzetközi irodalmak visszatérő tárgya, folyamatosan célozva meg a jobb és sikeresebb rehabilitáció elérését³⁶⁻³⁹.

A cerebral paresis kezelésének eredményes szervezése^{40, 41}, a különféle kezelések létjogosultsága szintén megalapozott az irodalmakban⁴². Az ideg, ideggyök és plexus érintettségei esetében az irodalmak nagyobb terjedelme pedig a fizioterápia alkalmazására is kitérnek^{43, 44}.

A csoportok esetszámait nézve a nemek közötti előfordulások hasonlóan jellemezhetőek. A férfi és a női nem betegszám- és esetszámértékeinek szét-

válása a 40. életévtől figyelhető meg. A neurológia betegségeknek fiatal korcsoportokban való magasabb megjelenése mindhárom csoportnál látható, azonban az „Agyi bénulás és egyéb bénulásos szindrómák” kórképeinél mutatnak a betegszám és esetszám értékek is magasan átlag feletti értéket.

Az egy betegre jutó esetszámok mindhárom csoportnál a fiatal korcsoportokban mutatnak egységesen átlag feletti értékeket.

A WHO állásfoglalása szerint⁴⁵ a szakirányú képzettséggel rendelkező szakemberek által végzett fizioterápiás ellátás számos neurológiai betegség (stroke, sclerosis multiplex, Parkinson-kór stb.) esetén a kezelési stratégia, a rehabilitáció és gondozás fontos része. A relaxációs technikák, hidroterápia és gyakorlatok sokat segítenek a musculosceletalis háttérrel rendelkező fájdalmas állapotok menedzselésében.

A nemzetközi irodalomban jól dokumentált, hogy a neurológiai kórképek ellátásában nagy jelentősége van a fizioterápiás ellátásoknak, azonban ez jelentős eltéréseket mutat az egyes kórházak között⁴⁶. További vizsgálat tárgya lehet hazánkban is az egyes kórházak helyi gyakorlatában mutatkozó esetleges eltérések azonosítása és elemzése.

IRODALOM

1. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12(Suppl 1):1-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x>.
2. Sobocki P, Lekander I, Berwick S, Olesen J, Jönsson B. Resource allocation to brain research in Europe (RABRE). *Eur J Neurosci* 2006;24(10):2691-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05116.x>.
3. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology* 2005;15(4):357-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>.
4. Fazekas G, Dénes Z, Fáy V, Urbán E, Szél I. Organization of rehabilitation for people with disabilities as a consequence of neurological conditions in Hungary. *Ideggyogy Sz* 2011;64(1-2):67-70. [Hungarian].
5. Urbán E, Szél I, Fáy V, Dénes Z, Lippai Z, Fazekas G. Neurorehabilitation, neurology, rehabilitation medicine. *Ideggyogy Sz* 2013;66(5-6):148-54. [Hungarian].
6. Himmelmann K. Epidemiology of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:163-7. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00015-4>.
7. Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García-Merino A, de Sá J, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring. *BMC Neurol* 2013;13:58. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-58>.
8. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;381:2016-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60221-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60221-4).
9. Kozák N, Szabó S, Ajtay A, Bereczki D. Subarachnoid hemorrhage in Hungary: analysis based on the 2009 hospital reports. *Ideggyogy Sz* 2011;64(11-12):394-98. [Hungarian].
10. Molics B, Hanzel A, Nyárády J, et al. Utilization indicators of physiotherapy in musculoskeletal and connective tissue disorders for outpatient care. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet* 2013;56(4):199-209. [Hungarian].
11. Molics B, Kránicz J, Schmidt B, Sebestyén A, Nyárády J, Boncz I. Utilization of physiotherapy services for traumatic disorders of the lower extremity in ambulatory care. *Orv Hetil* 2013;154(25):985-92. [Hungarian] <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29655>.
12. Khiaocharoen O, Pannarunothai S, Riewpaiboon W, Ingsrisawang L, Teerawattananon Y. Economic Evaluation of Rehabilitation Services for Inpatients with Stroke in Thailand: A Prospective Cohort Study. *Value Health Regional* 2012;1(1):29-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2012.03.021>.
13. Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet, GYEMSZI. <http://www.eski.hu>.
14. 8007/2008. (HÉ 40.) EüM tájékoztató az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV.2) NM rendelet 2. számú mellékletében foglalt járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódlistájának alkalmazásáról szóló Szabálykönyvet tartalmazó 8005/2002. (EüK. 23) ESZCSM tájékoztató módosításáról. *Egészségügyi Közlöny* 2008;LVII(20):4746-48.
15. Az egészségügyi miniszter 48/2008. (XII.31) EÜM rendelete az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet módosításáról. *Magyar Közlöny* 2008;192:25557-67.

16. *Boncz I, Nagy J, Sebestyén A, Korosi L.* Financing of health care services in Hungary. *Eur J Health Econ* 2004;5(3): 252-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-004-0228-3>.
17. *Kaló Z, Bodrogi J, Boncz I, et al.* Capacity building for HTA implementation in middle-income countries: The case of Hungary. *Value Health Regional* 2013;2(2):264-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2013.06.002>.
18. *Boncz I, Dozsa C, Kalo Z, et al.* Development of health economics in Hungary between 1990-2006. *Eur J Health Econ* 2006;7(S1):4-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-006-0364-z>.
19. *Boncz I, Kaló Z, Mohamed Ibrahim MIB, Greenberg D.* Further steps in the development of pharmacoeconomics, outcomes research, and health technology assessment in Central and Eastern Europe, Western Asia, and Africa. *Value Health Regional* 2013;2(2):169-170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2013.07.007>.
20. *Agoston I, Sándor J, Kárpáti K, Péntek M.* Economic considerations of HPV vaccination. *Prev Med* 2010;50(1-2):93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2009.12.006>.
21. *Gondocs Z, Olah A, Marton-Simora J, Nagy G, Schaefer J, Betlehem J.* Prehospital emergency care in Hungary: what can we learn from the past? *J Emerg Med* 2010;39(4): 512-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2009.09.029>.
22. *Betlehem J, Kukla A, Deutsch K, Marton-Simora J, Nagy G.* The changing face of European healthcare education: the Hungarian experience. *Nurse Educ Today* 2009;29(2):240-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2008.08.015>.
23. *Boncz I, Sebestyén A.* Financial deficits in the health services of the UK and Hungary. *Lancet* 2006;368(9539):917-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69369-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69369-0).
24. *Berezki D, Ajtay A.* Neurology 2009: a survey of Hungarian neurology capacities, their utilization and of neurologists, based on 2009 institutional reports in Hungary. *Ideggyogy Sz* 2011;64(5-6):173-85. [Hungarian].
25. *Berezki D, Csiba L, Komoly S, Vécsei L, Ajtay A.* The carrier model of neurology in Hungary: a proposal for the solution until 2020. *Ideggyogy Sz* 2011;64(11-12):377-84. [Hungarian].
26. *Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M.* The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>.
27. *Cowan LD.* The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):171-81. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.10035>.
28. *Cloyd J, Hauser W, Towne A, et al.* Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl 1):S39-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.07.016>.
29. *Genizi J, Gordon S, Kerem NC, Srugo I, Shahar E, Ravid S.* Primary headaches, attention deficit disorder and learning disabilities in children and adolescents. *J Headache Pain* 2013;14(1):54. <http://dx.doi.org/10.1186/1129-2377-14-54>.
30. *Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al.* Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features Of Migraine, Probable Migraine And Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013;53(8):1278-99. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12150>.
31. *Jensen R, Stovner LJ.* Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7(4):354-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70062-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0).
32. *Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J.* Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(4):333-45. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x>.
33. *Odding E, Roebroek ME, Stam HJ.* The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006;28(4):183-91. <http://dx.doi.org/10.1080/09638280500158422>.
34. *Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T.* Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(1):4-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.05.001>.
35. *World Health Organization (WHO).* Neurological disorders: public health challenges. Switzerland: WHO Press; 2006. p.155.
36. *Teeter L, Gassaway J, Taylor S, et al.* Relationship of physical therapy inpatient rehabilitation interventions and patient characteristics to outcomes following spinal cord injury: the SCIREhab project. *J Spinal Cord Med* 2012; 35(6):503-26. <http://dx.doi.org/10.1179/2045772312Y.0000000058>.
37. *Ozelie R, Gassaway J, Buchman E, et al.* Relationship of occupational therapy inpatient rehabilitation interventions and patient characteristics to outcomes following spinal cord injury: the SCIREhab project. *J Spinal Cord Med* 2012;35(6):527-46. <http://dx.doi.org/10.1179/2045772312Y.0000000062>.
38. *Viana R, Pereira S, Mehta S, Miller T, Teasell R.* Evidence for therapeutic interventions for hemiplegic shoulder pain during the chronic stage of stroke: a review. *Top Stroke Rehabil* 2012;19(6):514-22. <http://dx.doi.org/10.1310/tsr1906-514>.
39. *McIntyre A, Viana R, Janzen S, Mehta S, Pereira S, Teasell R.* Systematic review and meta-analysis of constraint-induced movement therapy in the hemiparetic upper extremity more than six months post stroke. *Top Stroke Rehabil* 2012;19(6):499-513. <http://dx.doi.org/10.1310/tsr1906-499>.
40. *Martin L, Baker R, Harvey A.* A systematic review of common physiotherapy interventions in school-aged children with cerebral palsy. *Phys Occup Ther Pediatr* 2010;30(4): 294-312. <http://dx.doi.org/10.3109/01942638.2010.500581>.
41. *Larsson I, Miller M, Liljedahl K, Gard G.* Physiotherapists' experiences of physiotherapy interventions in scientific physiotherapy publications focusing on interventions for children with cerebral palsy: a qualitative phenomenographic approach. *BMC Pediatr* 2012;12:90. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-12-90>.
42. *Damiano DL.* Rehabilitative therapies in cerebral palsy: the good, the not as good, and the possible. *J Child Neurol* 2009;24(9):1200-4. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073809337919>.
43. *Alajbegovi A, Hadziahmetovi N, Alikadi A, Sulji E.* Bell's palsy. *Med Arh* 2002;56(3):175-7.
44. *van den Dool J, Visser B, Koelman JH, Engelbert RH, Tjissen MA.* Cervical dystonia: effectiveness of a standardized physical therapy program; study design and protocol of a single blind randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2013;13(1):85. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-85>.
45. *World Health Organization (WHO).* Neurological disorders: public health challenges. Switzerland: WHO Press; 2006. p.135.
46. *Freburger JK, Heatwole Shank K, Knauer SR, Montmeny RM.* Delivery of physical therapy in the acute care setting: a population-based study. *Phys Ther* 2012;92(2):251-65. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20100337>.

ATTACHMENT AS A PREDICTOR OF RISK FOR EATING DISORDERS ON A REPRESENTATIVE HUNGARIAN ADULT SAMPLE

Tamás Dömötör SZALAI, Edit CZEGLÉDI

Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences, Budapest



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.409> | www.elitmed.hu

KÖTŐDÉS MINT AZ EVÉSZAVAROK KOCKÁZATI TÉNYEZŐJE – VIZSGÁLAT REPREZENTATÍV FELNŐTT MAGYAR MINTÁN

Szalai TD, MA; Czeglédi E, MA, PhD
Ideggyogy Sz 2015;68(11–12):409–416.

Background and purpose – Many studies confirm the relationship between attachment disturbances and (the severity of) eating disorders, however among them only one Hungarian study can be found. The exact predisposing traits of attachment and the strength of relationship is still unclear. Our aim was to explore these aspects.

Methods – Study was based on a cross-sectional nationally representative survey, called „Hungarostudy 2013” (N=2000, 46.9% males, mean age 46.9 years, SD=18.24 years). Measures: Sociodemographic and self-reported anthropometric data (weight and height), short Hungarian version of Relationship Scale Questionnaire, SCOFF questionnaire and short Hungarian version of Beck Depression Inventory.

Results – The frequency of risk for eating disorders (anorexia or bulimia nervosa) was 3.9% (N=76) among the respondents (N=1860). Attachment anxiety was significantly higher in the risk for eating disorders group ($t_{(1888)}=-3.939$, $p<0.001$), and significantly predicted the risk for eating disorders after adjusting for the potential background variables (OR=1.09, $p=0.040$). Detachment was not a significant predictor of risk for eating disorders (OR=0.98, $p=0.515$). Younger age (OR=0.97, $p<0.001$), higher level of depression (OR=1.09, $p<0.001$) and higher body mass index (OR=1.08, $p<0.001$) were also significant cross-sectional predictors of risk for eating disorders. The explained variance of the model was 10.7%.

Conclusion – The study supported, that higher attachment anxiety is associated with the increased risk of eating disorders, with a possible therapeutic relevance. Assessment of attachment’s further aspects and creating multivariable models are required for more thorough understanding and optimising of intervention points.

Keywords: anxiety, attachment, eating disorder, risk

Háttér és célkitűzés – Számos vizsgálat támasztja alá a kötődés zavarai és az evészavarok (súlyosságának) kapcsolatát, köztük mindössze egy magyar vizsgálat. A kötődés pontos hajlamosító aspektusai, és az összefüggések erőssége mindazonáltal tisztázatlan. Kutatásunk az utóbbiak feltárására irányult.

Módszer – Vizsgálatunkat a „Hungarostudy 2013” reprezentatív, keresztmetszeti, kérdőíves kutatás keretében végeztük (n=2000; 46,9% férfi; átlagéletkor: 46,9 év; SD=18,24 év). Méréseszközök: szociodemográfiai és önbevallásos antropometriai adatok (testmagasság, testtömeg), a Kapcsolati Kérdőív rövidített változata, SCOFF kérdőív, a Beck Depresszió Kérdőív rövidített változata.

Eredmények – Az evészavarok (anorexia vagy bulimia nervosa) kockázatának előfordulási gyakorisága a válaszadók (n=1860) körében 3,9% (n=76) volt. A kötődési aggodalmaskodás szignifikánsan magasabb volt az evészavar által veszélyeztetett csoportban [$t_{(1888)}=3,939$; $p<0,001$], és a potenciális háttérváltozók kontrollja mellett szignifikáns kapcsolatot mutatott evészavarok kockázatával (OR=1,09; $p=0,040$). A kötődési függetlenség nem jelezte előre az evészavarok kockázatát (OR=0,98; $p=0,515$). A fiatalabb életkor (OR=0,97; $p<0,001$), a magasabb depressziószint (OR=1,09; $p<0,001$), és a magasabb testtömegindex (OR=1,08; $p<0,001$) szintén az evészavar-kockázat szignifikáns keresztmetszeti prediktorainak bizonyultak. A modell által megmagyarázott variancia 10,7%.

Konklúzió – Az eredmények megerősítették a nagyobb mértékű kötődési aggodalmaskodás és az evészavarok emelkedett kockázatának kapcsolatát, amelynek terápiás relevanciája lehet. A kötődés további aspektusainak felmérése és a többváltozós modellek alkotása elősegítheti az összefüggések teljesebb megértését és az intervenciók pontok optimalizálását.

Kulcsszavak: szorongás, kötődés, evészavar, kockázat

Correspondent (levelező szerző): Tamás Dömötör SZALAI, Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Phone: (06-70) 524-7157, e-mail: szalai.domotor@gmail.com

Érkezett: 2014. augusztus 5. Elfogadva: 2014. november 4.

Introduction

ATTACHMENT AND MENTAL HEALTH

„Attachment is held to characterize human beings from the cradle to the grave”¹ (p.129). As an evolutionary grounded, motivational-behavioural system and complex representation about self and significant others^{2, 3} the „internal working model¹” almost determines emotions, expectations, perceptions and defences in interpersonal interactions^{3, 4}. Characteristics of childhood attachment infiltrate the personality and provide patterns for later social interactions^{5, 6}, serving as a prototype of relationship dynamics⁷ throughout the lifespan^{8, 9}. It plays a crucial role also in everyday interactions, just as in psychological problems and psychiatric disorders¹⁰. „Attachment-based mental representations can mediate between the parental care and later psychopathological symptoms”¹¹ (p.27.). Insecure, anxious attachment may lead to increased stress, higher depression, emotional problems and social conflicts^{5, 12, 13}. It also increases the possibility of psychopathological symptoms¹⁴, highlighting the harmful effect of attachment anxiety.

ATTACHMENT AND EATING DISORDERS

The relationship of attachment quality and mental problems has been supported in case of eating disorders as well, which are among the most frequent and serious psychiatric disorders of young women¹⁵. When investigating reasons of eating disorders we should never isolate their correlates¹⁶, as a common problem of studies is to stand one putative factor into the focus, and overemphasize it without mentioning others. To solve this bias and define the actual role of attachment in eating disorders, we shall insert it into a comprehensive, multi-causal, biopsychosocial framework¹⁶. Within this frame, it is crucial to determine the extent of attachment’s influence, just as its interactions with other relevant variables. In the aetiology of eating disorders predisposing, trigger and maintaining factors are distinguished¹⁷. The characteristics of personality and family can be found among their most important predisposing factors¹⁸.

When considering attachment as a system mediating between interpersonal actions and intrapersonal experiences, attention is drawn to its role in eating disorders. According to *Orzolek-Kronner*¹⁹, attachment quality is among the most determining factors of eating disorders. Eating disorder patients report about more anxious and insecure attachment, than the normal population^{20, 21}. Severity of eating

disorders and attachment quality are in strong connection²², their severity can be dependent from the security of attachment²³. When attachment style was assessed as a precipitating factor of eating disorders, secure attachment positively related to body satisfaction, insecure attachment correlated with bulimia at women²⁴. Women with eating disorders suffered from severe childhood separation anxiety and were characterised by insecure adult attachment, confirming the relationship of insecure attachment and eating disorders²⁵. *Ward, Ramsay and Treasure*²⁶ directly states, that attachment is insecure and abnormal in all types of eating disorders.

When investigating the specific relationship of attachment characteristics and certain types of eating disorders, *Latzer* and colleagues²⁰ found anxious avoidant, as the most prevalent attachment style, most of all in case of anorexia. *Ringer* and *Crittenden*²⁷ found all subjects with anorexia and bulimia anxiously attached, half of them was extreme anxious-ambivalent, while most of the others had dismissing attachment. In case of bulimia or bulimic symptoms preoccupied attachment, in anorexia dismissive attachment was the most prevalent¹⁰. According to the author’s best knowledge, in the only Hungarian study²⁸, proximity meant strong tension for ones with anorexia, although they were less anxious in their relationships, and were less afraid about being abandoned, than bulimic subjects. Subjects with bulimia were characterised with strong distrust in their partners, increased fear from separation, anger and wish for uniting. However, these results did not show an explicit, specific relationship between the type of eating disorder and attachment style, features of anorectic respondents were close to anxious avoidant attachment, while bulimic respondents showed almost perfect overlap with anxious ambivalent attachment style.

Noticably, attachment anxiety seems to emerge as the central trait of diverse findings. However, the exact extent of its impact on eating disorders is still unclear, although there is an urgent need to search for new risk factors to build multivariate models²⁹. Despite of the massive international background referring on the relationship of attachment and eating disorders, to the best of our knowledge, there was only one Hungarian study concerning the topic with several yet unanswered questions²⁸.

Therefore, the aim of the present study was to examine the relationship between two attachment traits: detachment and attachment anxiety with the risk of “classical eating disorders”, namely anorexia nervosa and bulimia nervosa.

Methods

PARTICIPANTS AND PROCEDURE

The assessed database originated from a cross-sectional, nationally representative survey called „Hungarostudy 2013”, aimed to assess the most important biopsychosocial health-related variables to get a detailed picture about the Hungarian adult population. The survey was designed and implemented by the Institute of Behavioural Sciences at Semmelweis University, Budapest. The data collection was conducted with interviewers. The method of the study is described by *Susánszky and Székely*³⁰.

The sample consisted of 2000 adults (46.9% males). Mean age was 46.9 years (SD=18.24 years, range: 18–91 years). Level of education was elementary in 56.8%, 29.5% had intermediate and 13.7% higher qualification. Altogether 17.2% lived in Budapest, 17.8% in chief towns of the counties, 33.6% in other cities, 31.4% in villages. Mean of body mass index (BMI) was 26.0 (SD=4.97, range: 13.2–48.3). According to the World Health Organization criteria (WHO, 2000) 3.6% of the respondents were underweight, 43.8% were normal weight, 33.1% were overweight and 19.5% were obese.

MEASURES

Sociodemographic and anthropometric data: Gender, age, residence, education, self-reported weight (kg) and height (cm) of the respondents were asked, and BMI was calculated (kg/m²).

SCOFF questionnaire is a brief and highly effective screening tool for diagnosing eating disorders^{15, 31}. It consists of 5 questions assessing the main symptoms of “classical” eating disorders (anorexia nervosa and bulimia nervosa). Every question can be answered with yes or no. Each yes counts as one point, no as zero. When setting the cut-off at two points, SCOFF detected anorexia nervosa and bulimia nervosa cases with 78–100% sensitivity, compared to DSM-IV clinical interviews and other eating disorder screening tests as well^{15, 32, 33}. Accordingly, when respondents score two or more points in total, a current period of anorexia nervosa or bulimia nervosa is highly probable^{31, 32}. The type of eating disorder could not be distinguished on the basis of the SCOFF scores. As clinical diagnoses were not available in this study, respondents who scored two points or above, are referred as having “risk for eating disorders”. Probably the heterogeneity of bulimic and anorectic symptoms caused the scale’s low internal consistency on this sample,

Cronbach’s alpha was 0.42 [95% CI (0.38, 0.46)], similarly to other studies (0.44–0.57)^{34–36}.

Short Hungarian version of Relationship Scale Questionnaire^{8, 37} (RSQ) was used to measure the quality of attachment. The seven items questionnaire contains two dimensions: 1. Detachment scale measures autonomy and independency in attachment pattern, assessing the determining traits of dismissing attachment style. 2. Attachment anxiety scale measures the determining traits of anxious preoccupied attachment style. Items can be rated on a 5-point Likert-type scale between „not at all like me” (1) and „very much like me” (5). Higher scores reflect higher level of independency in relationship, on the other scale higher level of attachment anxiety. Internal consistency of the measure was acceptable in this study. Cronbach’s alpha on Attachment anxiety scale was 0.76 [95% CI (0.74, 0.78)], on the Detachment scale was [0.83 95% CI (0.82, 0.84)].

Short Hungarian version of Beck Depression Inventory^{38–40} (BDI) was used to measure depressive symptoms. Its nine items can be rated on a 4-point Likert-type scale between „not at all like me” (1) and „very much like me” (4). Higher score reflects higher level of depression. Internal consistency of the measure was acceptable on this sample: Cronbach’s alpha was 0.92 [95% (CI 0.91, 0.92)].

STATISTICAL ANALYSES

To estimate the internal consistency of the questionnaires, Cronbach’s alphas were calculated with their 95% confidence interval. To compare the frequencies of categorical variables, chi-square test was conducted. For continuous variables independent samples T-test, when normal distribution was damaged, Mann-Whitney’s U-test was used. Effect size was estimated using Cohen’s *d*. “Small” effect size is 0.20, “medium” effect size is 0.50 and “large” effect size is 0.80⁴¹. Cross-sectional predictors of risk for eating disorders were tested with hierarchical multiple binary logistic regression analysis. Analyses were performed with IBM SPSS 22.0 statistical program package.

Results

DESCRIPTIVES

According to their own admission, 0.5% (N=9) of all respondents (N=1965) have been treated with eating disorder, and 0.5% (N=10) of them have already suffered in it without having a treatment.

The selection of respondents with risk for eating

Table 1. Comparison of the not at risk and the at risk for eating disorders groups

Variables	Not at risk for eating disorders (N=1860)	At risk for eating disorders (N=76)	Comparison of the two groups
Age Mean (SD)	47.0 (18.31)	42.1 (16.16)	$t_{(1934)}=2.331^{**}$ (Cohen's $d=0.27$)
BMI Mean (SD)	25.9 (4.96)	27.8 (4.95)	$t_{(1880)}=-3.301^{***}$ (Cohen's $d=0.39$)
BMI category (WHO, 2000) N (%)			$\chi^2_{(3)}=13.498^{**}$
underweight	67 (3.7%)	0 (0%)	
normal weight	803 (44.5%)	29 (38.7%)	
overweight	596 (33.0%)	20 (26.7%)	
obese	340 (18.8%)	26 (34.7%)	
Education N (%)			$\chi^2_{(2)}=2.606$
elementary	1047 (56.4%)	45 (58.4%)	
secondary	548 (29.5%)	26 (33.8%)	
higher	261 (14.1%)	6 (7.8%)	
Gender N (%)			$\chi^2_{(1)}=3.412^+$
male	886 (47.6%)	28 (36.8%)	
female	974 (52.4%)	48 (63.2%)	
Attachment anxiety (RSQ) Mean (SD)	6.7 (3.08)	8.1 (3.11)	$Z=4.031^{***}$ (Cohen's $d=0.46$)
Detachment (RSQ) Mean (SD)	14.7 (4.13)	14.7 (4.20)	$Z=-0.317$ (Cohen's $d=0.00$)
Depression (BDI) Mean (SD)	12.5 (5.11)	15.8 (6.90)	$Z=4.712^{***}$ (Cohen's $d=0.64$)

+ $p<0.10$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

disorders was based on their symptoms, measured by the SCOFF questionnaire (mean=0.2, SD=0.50, range: 0–3, N=1936). Scores were dichotomized according to the official cut-off point of the questionnaire^{15, 31, 32}. First group was *not at risk for eating disorders* (scored 0 or 1 points in total, N=1860, 96.1%). Second group were *at risk of eating disorders* (at least two main eating disorder symptoms, N=76, 3.9%).

According to the results of the bivariate analyses, respondents with risk for eating disorders were significantly younger, had higher BMI, higher level of depression and higher attachment anxiety, than ones without. Frequency of risk for eating disorders was higher among women at a tendency level (detailed results: **Table 1**).

PREDICTORS OF RISK FOR EATING DISORDERS

The previous (either treated or untreated) eating disorder significantly increased the odds of the current risk for eating disorders. [OR=11.79, $p<0.001$, 95% CI (4.28, 32.49), Nagelkerke $R^2=3.0\%$].

To test the cross-sectional predictors of risk for eating disorders, a hierarchical multiple binary logistic regression analysis was conducted. In the *first model* exclusively the attachment quality was involved. Detachment was proved not to be a significant predictor of risk for eating disorders. While attachment anxiety served as a significant (OR=

1.17; $p<0.001$) cross-sectional predictor of risk for eating disorders. The explained variance of the model was 2.9%.

The *second model* was adjusted for the potential background variables such as age, gender, education, BMI and depression. Detachment did not show a significant relationship with the risk of eating disorders. Higher degree of attachment anxiety was associated with the increased odds of risk for eating disorders (OR=1.09, $p=0.040$). Younger age, higher level of depression and higher BMI were also significant cross-sectional predictors of risk for eating disorders. The explained variance of the model was 10.7% (detailed results: **Table 2**).

Discussion

Many studies confirmed the relationship of attachment disturbances and (the severity of) eating disorders^{23–27}. However, the exact predisposing traits of attachment and the strength of the relationship between attachment disturbances and eating disorders are yet obscure. Our aim was to explore these aspects. Present study was based on a cross-sectional survey, representative for the Hungarian adult population, called Hungarostudy 2013³⁰.

The SCOFF questionnaire^{15, 31} was used as the mean of detecting the risk for eating disorders. For the first impression, the reliability of the SCOFF

Table 2. Cross-sectional predictors of risk for eating disorders

Variables		OR (OR 95% CI)	Nagelkerke R ²
Model 1	Attachment anxiety (RSQ)	1.17*** (1.08, 1.26)	2.9%
	Detachment (RSQ)	0.96 (0.97, 1.03)	
Model 2	Attachment anxiety (RSQ)	1.09* (1.00, 1.18)	10.7%
	Detachment (RSQ)	0.98 (0.92, 1.04)	
	Gender (ref.: male)	1.46 (0.89, 2.42)	
	Age	0.97*** (0.95, 0.98)	
	Education (ref.: elementary)	1.14 (0.66, 1.96)	
	intermediate qualification	0.71 (0.28, 1.77)	
	higher qualification	1.09*** (1.04, 1.13)	
	BMI	1.08*** (1.05, 1.14)	

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

The risk of eating disorders was defined with the SCOFF questionnaire, the cut-off point was 2.

(and with that the reliability of the results) can be questioned based on the questionnaire's low Cronbach's alpha value on this sample. The SCOFF contains heterogeneous items, referring to the symptoms of both anorexia nervosa and bulimia nervosa. Beside the similarities, these have distinctive qualities as well, therefore they cannot be considered as one construct. Other studies found similar Cronbach's alphas^{34–36}. In this case, the strength of applicability is rather based on the questionnaire's sensitivity to detect eating disorders. Studies compared the results received with SCOFF using its cut-off of two points to the diagnosis gained with DSM-IV clinical interviews and longer questionnaires (Eating Disorder Inventory, BITE self-rating bulimia scale), the SCOFF showed high sensitivity (78–100%) and specificity for detecting anorexia nervosa and bulimia nervosa^{15, 32, 33}. In the studies of Luck et al.³² as well as Morgan, Reid and Lacey¹⁵, the SCOFF detected all cases of anorexia and bulimia nervosa [all cases 95% CI (0.97, 1.00); bulimic cases 95% CI (0.93, 1.00); anorectic cases, 95% CI (0.95, 1.00)], therefore this questionnaire was proved to be a suitable and efficient tool to measure the risk of eating disorders, serving reliable results.

According to the self-admitted data, the prevalence of previous treated or untreated eating disorder was 1.0%, while on account of the questionnaire-based assessment, measured with SCOFF, the risk for classical eating disorders (anorexia nervosa or bulimia nervosa) was present at 3.9% of the respondents. A major disease feature of eating disorders, primarily in anorexia nervosa is the lack of recognition of the disease, which fundamentally impairs getting a realistic picture about the frequency of eating disorders, when relying only on self-admission. Also, as answers were received through interviewers and eating disorders especially buli-

mia is often covered by shame, self-admission would hide cases. Accordingly, relying on self-admission would underestimate the real frequency in the population. The presumable underestimation could be compensated through the symptom-based assessment of the risk of for eating disorders, and this could be reflected in present findings.

The previously diagnosed, either treated or untreated eating disorders 12-times increased the risk of a current one, referring to the high vulnerability of subjects with a lifetime eating disorder period, and the frequent recurrence of eating disorder symptoms or episodes.

Body mass index of the risk group was higher compared to the ones without risk. BMI gradually increases with age⁴². In Hungary, the frequency of overweight is 20% among school-aged children⁴³, while in the adult population it is 60%⁴⁴, well reflected in the slight overweight of the respondents in general. From the five measured symptoms, two refers on bulimia. One of these reflects the loss of control over the eating, which is a key feature of binge eating disorder⁴⁵ as well, rather associated with normal or overweight⁴⁶. This presumes, that the risk for eating disorder group was rather characterized by bulimic (or binge) symptoms, than anorexia, which would rather occur at teenagers or young adults, than at this age group¹⁷. This supports findings about the predictive value of higher body mass index for the risk of eating disorders in case of this adult sample.

Consonantly with earlier data⁴⁷ younger age was a significant predictor of risk for eating disorders. This can be explained through the importance of body image. Although body dissatisfaction increases across life span, the personal importance of physical appearance decreases with age in woman and also perhaps in men. With the less crucial role of physical appearance, a greater self-acceptance is gained with a positive protective value⁴⁸.

The altering gender patterns of eating disorders appeared in the present study as well, for the risk among males was only at a tendency level lower than among females. This is congruent with recent global trends about the gradually growing frequency of eating disorders among males^{45, 49, 50}, suggesting the growing importance of body image for males as well.

According to our results, depression was significantly higher in the risk for eating disorder group. Additionally, it was significantly associated with the increased risk of eating disorders, referring on their frequent comorbidity^{51, 52}, which suggests a strong association between the severity of depression and eating disorders.

Detachment was proved to be independent from the eating disorder symptoms, suggesting that autonomy, wish for independence and aversion from being dependent does not pose a risk for eating disorders. When considering the enmeshment and overprotectiveness of families with eating disorders⁵³, the separation-individuation problems¹⁹, or that autonomy negatively correlates with bulimia and weight concerns⁵⁴, this result can be underlined. It would be informative to measure independence as a protective factor of eating disorders.

Attachment anxiety was a significant cross-sectional predictor of risk for eating disorders. This result is congruent with most international data^{10, 23, 25, 26}, and also with the fact, that the predictive values of individual risk factors of eating disorders are generally low²⁹. The relatively low explained variance emphasizes the highly complex phenomenon of eating disorders. Beside the association with attachment anxiety this underlines the role of further factors as well, when investigating the development of eating disorders.

Higher attachment anxiety effects depressive symptoms as well^{13, 55}, suggesting that attachment may not only directly increases the risk for eating disorders, but also can influence other risk factors or comorbid states of eating disorders, like depression⁵⁶. Attachment anxiety also could be conceptualized as a mediator and non-specific risk factor between early experiences and many psychological syndromes in adulthood^{11, 57}. Congruently, *Orzolek-Kronner*¹⁹ did not find difference between the attachment characteristics of an eating disorder and a clinical control group, but both groups significantly differed from the *sine morbo* controls.

These results suggest that insecure, disturbed attachment is a general vulnerability factor for psychiatric disorders, but it does not specify the type of disorder. Moreover, attachment not only influences the development of eating disorders, but determines

the recovery²⁸. The resolution of eating disorders without solving psychological and familial problems might leave the patient vulnerable for somatic problems or personality disorders^{26, 58}. As attachment is one of the most determining mediators between intrapersonal and familial actions, working on the internal working model and alleviating of attachment anxiety might play an important role in the treatment of eating disorders. It leads our attention to the urgent need of studies concerning this field.

Authors of present paper acknowledge certain limitations of the study to consider. As the results are based on a cross-sectional study, causal conclusions cannot be drawn. Under the term of “prediction” a “cross-sectional prediction” is meant: if the attachment anxiety is higher, the risk of eating disorders is increased as well. Longitudinal studies are needed for refined answers about attachment’s causal impact on eating disorders, opening a new pathway of research. Although the SCOFF questionnaire is a valuable screening tool to detect anorexia nervosa and bulimia nervosa, the diagnosis should be supported by other questionnaires and structured interviews³³. Consequently, findings are confirmed for the *risk* of eating disorders. New types of eating disorders, like binge eating disorder⁴⁶ were not investigated, just as well as some important symptoms, such as body image disorder or laxative use, therefore certain types of eating disorders could not be distinguished. In further studies the use of exact diagnosis is recommended. Assessment of the relationship between new types of eating disorders and attachment quality serves as an interesting field of further investigations. The assessment of attachment could have been more accurate, as the short RSQ identifies only two aspects of attachment. Therefore, measurement of secure attachment as a protective factor and controlling disorganised attachment are suggested. Finally, mean age of respondents was high compared to the average of eating disorder patients. This and other sociodemographic features of the sample could have influenced the picture received.

Despite the above mentioned limitations, as a representative study, Hungarostudy 2013 opens a unique opportunity to measure their relationship of attachment and the risk for eating disorders, first to be published in Hungary. When testing their relationship, bivariate analysis was overstepped by using multivariate analysis adjusted for the potential background variables. Nevertheless, authors would like to emphasize, that the phenomenon of eating disorders is highly complex, and exclusively can be understood by thinking within the interplay

of several factors. It should be underlined, that the cross-sectional predictive value of attachment itself was 2.9%, while the multifactor model also explained only 10.7% of the variance of eating disorder symptoms. Beside the significant association between attachment anxiety and the risk of eating disorders, this suggests a far more complex phenomenon, thus it cannot be explained simply through attachment (and the applied model).

FINAL CONCLUSIONS AND OUTLOOK

In summary, the relationship of attachment and risk for eating disorders was confirmed on a representative Hungarian adult sample. While detachment was independent from the symptoms, higher attachment anxiety was associated with the increased risk for eating disorders. This finding may have theoretical and therapeutic relevance as well. Therapists

should tailor the treatment of eating disorders according to the attachment patterns, with a special attention to attachment anxiety, preoccupation with relationships, need for approval and affect regulation⁵⁵. Our results support that the effects of attachment should be taken into account in treatment of eating disorders.

Assessment of attachment's further aspects, longitudinal studies, and creating multivariable models are required for the more thorough understanding of attachment's therapeutic utilization to optimise intervention points.

ACKNOWLEDGEMENT

Authors would like to express special thanks to professor Dr. Ferenc Túry for the professional support and kind advices concerning the study.

The authors received no financial support to prepare this work.

REFERENCES

1. Bowlby J. The making and breaking of affectional bonds. *Br J Psychiat* 1977;130(3):201-10. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.130.3.201>.
2. Ainsworth MS. Attachments across the lifespan. *Bull NY Acad Med* 1985;61(9):792-812.
3. Bartholomew K, Shaver PR. Methods of assessing adult attachment. In: Simpson JA, Rholes WS (eds.). *Attachment theory and close relationships*. New York: The Guilford Press; 1998. p. 25-45.
4. Vankó T. The examination of attachment and early maladaptive schemas in certain psychic disorders. Ph.D. Dissertation. Pécs: University of Pécs; 2012 [Hungarian].
5. Bowlby J. *Attachment and loss: Separation: anger and anxiety*. London: Pimlico; 1973.
6. Griffin D, Bartholomew K. Models of the self and others: fundamental dimensions underlying measures of adult attachment. *J Pers Soc Psych* 1994;67(3):430-45. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.67.3.430>.
7. Fraley RC. Attachment stability from infancy to adulthood: meta-analysis and dynamic modeling of developmental mechanisms. *Pers Soc Psych Rev* 2002;6(2):123-51. http://dx.doi.org/10.1207/S15327957PSPR0602_03.
8. Bartholomew K, Horowitz L. Attachment styles among young adults: a test of four-category model. *J Pers Soc Psych* 1991;61:226-44. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.61.2.226>.
9. Scharfe E, Bartholomew KIM. Reliability and stability of adult attachment patterns. *Pers Relat* 1994;1(1):23-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-6811.1994.tb00053.x>.
10. Zachrisson HD, Skarderud F. Feelings of insecurity: review of attachment and eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2010;18(2):97-106. <http://dx.doi.org/10.1002/erv.999>.
11. Unoka Zs. Identifying personality traits, symptom dimensions, bad early parental treatment and latent vulnerability dimensions in certain psychic disorders. Ph.D. Dissertation. Budapest: Semmelweis University; 2007 [Hungarian].
12. Riggs SA, Jacobvitz D. Expectant parents' representations of early attachment relationships: associations with mental health and family history. *J Cons Clin Psych* 2002;70(1):195-204. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.70.1.195>.
13. Oliviera P, Costa ME. Interrelationships of adult attachment orientations, health status and worrying among fibromyalgia patients. *J Health Psych* 2009;14(8):1184-95. <http://dx.doi.org/10.1177/1359105309342471>.
14. Mickelson KD, Kessler RC. Adult attachment in a nationally representative sample. *J Pers Soc Psych* 1997;73.5:1092-106. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.73.5.1092>.
15. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ* 1999;319:1467. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.319.7223.1467>.
16. Polivy J, Herman CP. Causes of eating disorders. *Ann Rev Psych* 2002;53(1):187-213. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135103>.
17. Túry F, Szabó P. Disorders of eating behaviour. Budapest: Medicina; 2000 [Hungarian].
18. Túry F, Pászthy B (eds.). *Eating disorders and body image disorders*. Budapest: Pro Die; 2008 [Hungarian].
19. Orzolek-Kronner C. The effect of attachment theory in the development of eating disorders: can symptoms be proximity-seeking? *Child Adolesc Soc Work J* 2002;19(6):421-35. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1021141612634>.
20. Latzer Y, Hochdorf Z, Bachar E, Canetti L. Attachment style and family functioning as discriminating factors in eating disorders. *Contemp Fam Ther* 2002;24(4):581-99. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1021273129664>.
21. Kaye WK, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiat* 2004;161(12):2215-21. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2215>.
22. Becker B, Bell M, Billington R. Object relations ego deficits in bulimic college women. *J Clin Psych* 1987;43(1):92-5. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-4679\(198701\)43:1<92::AID-JCLP2270430113>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/1097-4679(198701)43:1<92::AID-JCLP2270430113>3.0.CO;2-Z).
23. Broberg AG, Hjalms I, Nevenon L. Eating disorders, attachment and interpersonal difficulties: a comparison between 18- to 24-year-old patients and normal controls. *Eur Eat Disord Rev* 2001;9(6):381-96. <http://dx.doi.org/10.1002/erv.421>.
24. Elgin J, Pritchard M. Adult attachment and disordered eating in undergraduate men and woman. *J Coll Student Psychother* 2006;21(2):25-40. http://dx.doi.org/10.1300/J035v21n02_05.
25. Troisi A, Massaroni P, Cuzzolaro M. Early separation and

- adult attachment style in women with eating disorders. *B J Clin Psych* 2005;44(1):89-97. <http://dx.doi.org/10.1348/014466504X20053>.
26. Ward A, Ramsay R, Treasure J. Attachment research in eating disorders. *Br J Med Psych* 2010;73(1):35-51. <http://dx.doi.org/10.1348/000711200160282>.
 27. Ringer F, Crittenden PM. Eating disorders and attachment: the effects of hidden family processes on eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2007;5:119-30. <http://dx.doi.org/10.1002/erv.761>.
 28. Kövesdi A, Haraszti I, Csenki L, Pászthy B, Gallai M. Examination of eating disorders in teenagerhood with Szondi test. In: Conference book of the XXIII. congress of the Hungarian Psychological Association. Marosvásárhely; 2014 [Hungarian].
 29. Stice E. Risk and maintenance factors for eating pathology: a meta-analytic review. *Psych Bull* 2002;128(5):825-48. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.128.5.825>.
 30. Susánszky É, Székely A. The methodology of the Hungary-rostudy 2013 survey. In: Susánszky, Szántó (eds.). *Magyar Lelkiállapot* 2013. Budapest: Semmelweis; 2013, p. 13-21 [Hungarian].
 31. Túry F, Güleç H, Kohls E. Assessment methods for eating disorders and body image disorders. *J Psychosom Res* 2010;69(6):601-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.012>.
 32. Luck AJ, Morgan JF, Reid F, O'Brien A, Brunton J, Price C, et al. The SCOFF questionnaire and clinical interview for eating disorders in general practice: comparative study. *BMJ* 2002;325(755):6. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7367.755>.
 33. Cotton MA, Ball C, Robinson P. Four simple questions can help screen for eating disorders. *J Gen Intern Med* 2003; 18:53-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20374.x>.
 34. Siervo M, Boschi V, Papa A, Bellini O, Falconi C. Application of the SCOFF, Eating Attitude Test 26 (EAT 26) and Eating Inventory (TFEQ) questionnaires in young women seeking diet-therapy. *Eat Weight Disord* 2005;10(2):76-82. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03327528>.
 35. Fragkos KC, Frangos CC, Sotiropoulos I, Giovanis AN, Tilikidou I, Manolopoulos I. Prevalence and risk factors of eating disorders in Greek undergraduate students. *Eur Psychiat* 2011;26(1):717.
 36. Leung SF, Lee KL, Lee SM, et al. Psychometric properties of the SCOFF questionnaire (Chinese version) for screening eating disorders in Hong Kong secondary school students: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2009; 46(2):239-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.09.004>.
 37. Csóka Sz, Szabó G, Sáfrány E, Rochlitz E, Bódizs R. Attempt to measure adult attachment – the Hungarian version of Relationship Scale Questionnaire. *Pszichol* 2007; 27(4):333-55 [Hungarian].
 38. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 1961;4(6):561-71. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
 39. Kopp M, Skrabski Á, Szedlmák S. Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology and sickness absence rate in the Hungarian population. *J Psychosom Res* 1995;39(8):1019-29. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3999\(95\)00513-7](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3999(95)00513-7).
 40. Rózsa S, Szádóczky E, Füredi J. Characteristics of the short version of Beck Depression Inventory on a Hungarian sample. *Psychiat Hung* 2001;16(4):384-402. [Hungarian].
 41. Cohen J. A power primer. *Psych Bull* 1992;112:155-9. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>.
 42. Szalai TD. The connections of body mass index with relationship, sexuality, friendship and substance use among Hungarian youth. In: Székely, Nagy (eds.). *Másodkézből – Magyar Ifjúság* 2012. Budapest: Kutatópont; 2014. p. 113-48 [Hungarian].
 43. Németh Á. Body image, nutritional status, body weight-control. In: Németh Á, Költő A (eds.). *Serdülőkorú fiatalok egészsége és életmódja*. Budapest: Országos Gyermek-egészségügyi Intézet; 2011. p. 77-82. [Hungarian].
 44. KSH. Health Survey (ELEF). *Stat Tükör* 2009. Budapest; 2010;4(50):1-7. [Hungarian].
 45. Nussbaum AM. The pocketbook of DSM-5 diagnostic examination. Budapest: Oriold és Társai; 2013 [Hungarian].
 46. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey replication. *Biol Psychiat* 2007;61(3):348-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.040>.
 47. Krizbai T. Epidemiological and psychological concerns in particular autobiographical remembrance. Ph.D. Dissertation. Debrecen: University of Debrecen; 2011 [Hungarian].
 48. Tiggemann M. Body image across the adult life span: stability and change. *Body Im* 2004;1:29-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S1740-1445\(03\)00002-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1740-1445(03)00002-0).
 49. Woodside DB, Garfinkel, PE, Lin E, et al. Comparisons of men with full or partial eating disorders, men without eating disorders, and women with eating disorders in the community. *Am J Psychiat* 2001;158(4):570-4. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.570>.
 50. Fichter M, Krenn H. Eating disorders in males. In: Treasure J, Schmidt U, Van Furth E (eds.). *Handbook of eating disorders*. West Sussex: John Wiley & Sons; 2003. p. 369-84. <http://dx.doi.org/10.1002/0470013443.ch23>.
 51. Szumska I. The prevalence of eating disorders among young Hungarian women. Psychosocial background features, comorbidity with other mental health problems. Ph.D. Dissertation. Budapest: Semmelweis University; 2004 [Hungarian].
 52. Blinder BJ, Cumella EJ, Sanathara VA. Psychiatric comorbidities of female inpatients with eating disorders. *Psychosom Med* 2006;68(3):454-62. <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000221254.77675.f5>.
 53. Minuchin S, Rosman BL, Baker BL. *Psychosomatic families: Anorexia nervosa in context*. USA: Harvard University Press; 1978. <http://dx.doi.org/10.4159/harvard.9780674418233>.
 54. Kenny ME, Hart K. Relationship between parental attachment and eating disorders in an inpatient and a college sample. *J Counsel Psychol* 1992;39(4):521-6. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-0167.39.4.521>.
 55. Roberts JE, Gotlib IH, Kassel JD. Adult Attachment Security and Symptoms of Depression: The mediating roles of dysfunctional attitudes and low self-esteem. *J Pers Soc Psych* 1996;70(2):310-20. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.70.2.310>.
 56. Keating L, Tasca, GA, Bissada H. Pre-treatment attachment anxiety predicts change in depressive symptoms in women who complete day hospital treatment for anorexia and bulimia nervosa. *Psych Psychother* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/papt.12028>.
 57. Wilkinson RB. The role of parental and peer attachment in the psychological health and self-esteem of adolescents. *J Youth Adolesc* 2004;33(6):479-93. <http://dx.doi.org/10.1023/B:JOYO.0000048063.59425.20>.
 58. Gillberg IC, Råstam M, Gillberg C. Anorexia nervosa 6 years after onset: part I-II. *Compr Psychiat* 1995;36(1):61-76. [http://dx.doi.org/10.1016/0010-440X\(95\)90100-A](http://dx.doi.org/10.1016/0010-440X(95)90100-A).

HYPERGLYCAEMIC HEMIBALLISMUS: IMPLICATIONS FROM CONNECTIVITY ANALYSIS FOR COGNITIVE IMPAIRMENTS

Zsigmond Tamás KINCSES^{1, 2*} Dávid VADÁSZ^{1*} Dezső NÉMETH³, Karolina JANACSEK³,
Nikoletta SZABÓ^{1, 2}, Livia DÉZSI¹, Magor BABOS^{4, 5}, Erika VÖRÖS⁴, László VÉCSEI¹

¹Department of Neurology, University of Szeged, Szeged, Hungary

²International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

³Institute of Psychology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

⁴Department of Radiology, University of Szeged, Szeged, Hungary

⁵Euromedic Diagnostics Szeged Kft, Szeged, Hungary



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.417> | www.elitmed.hu

HYPERGLYKAEMIÁS HEMIBALLISMUS: IMPLIKÁCIÓK A HÁLÓZATANALÍZISBŐL A KOGNITÍV KÁROSODÁSRA

Kincses ZT, MD; Vadász D, MD; Németh D, MD;
Janacsek K, MD; Szabó N, MD; Dézsi L, MD;
Babos M, MD; Vörös E, MD; Vécsei L, MD
Ideggyogy Sz 2015;68(11–12):417–421.

Hyperglycaemia induced movement disorders, such as hemiballism are rare disorders. The syndrome is characterised by the triad of hemiballism, contralateral T1-hyperintense striatal lesion and non-ketotic hyperglycaemia. Here we report a patient with untreated diabetes presenting with acute onset of hemiballism. MRI revealed T1 hyperintensity of the head of the caudate nucleus and the anterior putamen. The patient also had acantocytosis. Based on the detailed examination of the neuroradiological results and earlier findings we will imply on the pathomechanism. Based on previous findings microhemorrhages, extensive mineralisation, gemistocytic astrocytosis might play role in the development of the imaging signs. The connectivity pattern of the striatal lesion showed extensive connections to the frontal cortex. In coexistence with that the most severe impairment was found on the phonemic verbal fluency task measuring frontal executive functions.

Keywords: hyperglycaemia, hemiballism, frontal executive functions

A hyperglykaemia indukálta hemiballismus a mozgászavarok olyan ritka formája, melyet a hemiballismus, az MR-felvételeken a kontralaterális T1 striatalis hiperintenzitás és nonketotikus hyperglykaemia triászja jellemez. Kéziratunkban egy beteg esetét mutatjuk be, akinek hirtelen kezdettel jelentkezett hemiballismusa és az MR-vizsgálat T1 hiperintenz laesiót igazolt a nucleus caudatus fejében és a anterior putamenben. A részletes vizsgálatok kimutatták, hogy a betegnek acanthocytosisa is volt. A fentiek alapján hyperglykaemiás hemiballismust véleményeztünk és a lehetséges patomechanizmust is végiggondoljuk. A korábbi publikációk felvetik a mikrovérzések, mineralizáció és a gemistocytás astrocytosis lehetőségét az MRI-jelek kialakulásában. A traktográfiás vizsgálat azt találta, hogy a laesiók leginkább a frontális lebenyhez kapcsolódnak. Ennek megfelelően a leginkább érintett neuropszichológiai teszt a frontális végrehajtó funkciókat mérő fonemikus fluencia volt.

Kulcsszavak: hyperglykaemia, hemiballismus, frontális végrehajtó funkciók

Correspondent (levelező szerző): Dr. Zsigmond Tamás KINCSES, Department of Neurology, University of Szeged; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Email: kincsesz@nepsy.szote.u-szeged.hu

*These authors contributed equally to this work.

Érkezett: 2014. október 16. Elfogadva: 2015. január 20.

Hemiballismus is a rare disorder with various causes. By far the commonest cause is vascular lesion of the basal ganglia with or without lesion of the subthalamic nucleus¹. Since the original description of² hemiballismus presented with non-ketotic hyperglycaemia is frequently reported and currently the second most frequent reported cause of hemiballismus.

In the classic view the subthalamic nucleus provide excitatory input to the globus pallidus internus, which in turn inhibits the motor thalamus. Lesions at different points of this circuitry, particularly in the subthalamic nucleus may cause movement disorders such as ballismus and chorea¹. It is also well known that several parallel cortico-striatal loops exists that connect basal ganglia to non-motor frontal regions also^{3,4}. However, non-motor associative functions were not evaluated so far in hyperglycaemic hemiballismus.

Here we report the clinical and neuroradiological findings of a patient with acute onset hemiballismus. We will review the literature, specially focusing on the imaging characteristics of the disease. We also report analysis of connectivity of the striatal lesions and relate these results to the impairments found on neuropsychological tests.

Case report

A 43 years old right handed man was referred to our outpatient clinic because of involuntary movements of his right side. Two weeks before presentation while driving the patient noticed involuntary, jerky movements of his right hand that subsequently involved his right leg. The involuntary movements were continuously present and aggravated by stress, but subsided at night. The patient had had type II diabetes for four years, but had declined medica-

tion. His blood glucose level was checked occasionally and was sometimes above 20 mmol/l. He had no other known complications of diabetes. He had no significant past medical history and was on no regular medication. There was no family history of movement disorders. He was a non-smoker and did not consume alcohol regularly. He also denied illicit drug use.

On neurological examination there was reduced muscle tone on the right side and distally reduced reflexes on the lower extremities with flexor plantars. He had prominent hemiballismus of his right side. No other abnormality of neurological examination was detected. On admission his blood glucose level was 20.4 mmol/l, glycolysated haemoglobin A1C was 16.6%, cholesterol level was 5.97 mmol/l and LDL cholesterol was elevated also (4.26 mmol/l). The estimated serum osmolarity was normal (284 mOmol/l). Urinalysis was positive for glucose and ketones. The anti-streptolysin-O titer was normal. Other routine blood tests were normal. Despite normoglycaemia was reached with fractionated subcutaneous insulin therapy no improvement in hemiballismus was found. Neither tiapride nor tetrabenazine therapy improved the symptoms, however spontaneous improvement was seen two months after the drugs were ceased. Three months after discharge only distal chorea was present in the right hand. A blood film taken at this occasion was positive for acanthocytes.

NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING

Results of neuropsychological testing carried out during week one of hospitalisation are shown in **Table 1**. The patient's performance was significantly impaired in phonemic verbal fluency task; the score was close to the pathologic range. The patient also reached significantly lower scores than

Table 1. Results of the psychological tests and age and education characteristics of the patient and control group. In the last row the probability of patient result being part of the distribution of the control group is given

		Patient	Control (n=4) Mean±(SD)	
Age		43	42±(2.88)	p<0.360
Education		12	12±(2.88)	p<0.500
Verbal Short-term-Memory	Digit span	5	6.25±(0.5)	p<0.006*
	Nonword	6	7±(1)	p<0.158
Spatial-Visual Short-term-Memory	Corsi	8	5±(0.81)	p<0.001*
Working Memory	Counting span	3,66	4.66±(1.89)	p<0.298
	Listening span	3,66	3.91±(1.29)	p<0.423
Executive functions	Letter fluency	14	25.3±(2.4)	p<0.001*
	Semantic fluency	24	34.25±(4.6)	p<0.013*

the controls on the semantic fluency and the digit span part of the phonological short-term memory test, but these scores were still well within the normal range. The patient's implicit sequence learning (measured by Alternating Serial Reaction Time task; ASRT) was also impaired [$F(1,4) < 0$, $p = 0.99$], but there was normal general motor learning [$F(3,2) = 32.45$, $p = 0.03$].

IMAGING RESULTS

The initial MRI scans at the day of his admission showed T1 hyperintense lesion of the right putamen, head of the caudate nucleus and in the region of the subthalamic nucleus (**Figure 1D**). No contrast enhancement was detected. The head of the left caudate nucleus was hypointense on the T2 weighted and FLAIR images (**Figure 1B**). Gradient echo images also showed hypointensity in the same regions. The diffusion weighted images showed hyperintensity in the anterior part of the left putamen. ADC map showed significantly lower values to the corresponding region on the right within the left putamen (mean and SD: $680 \times 10^{-6} \pm 110 \times 10^{-6}$ and $780 \times 10^{-6} \pm 140 \times 10^{-6}$ left and right respectively) (**Figure 1C, F**). The T2 hypointense and DWI hyperintense lesion was medial to the T1 hyperintense putaminal lesion. The T1 hyperintense putaminal lesion was isointense on the T2 weighted images. The T1 hyperintensity in the caudate nucleus corresponded well with the hypointense lesion on the T2 weighted images.

The CT scans taken on the second day of admission showed hyperdense lesions in similar location as on the T1 hyperintensities (not shown). On the control CT examination done in two weeks the density of the striatal lesion reduced (not shown). No sign of perifocal oedema, or mass lesion was present on either the CT or the MR scans.

Three months after presentation T1 weighted images showed hyperintensity of the head of the left caudate nucleus and the anterior putamen. There was apparent atrophy of the caudate nucleus (**Figure 1E**).

We also have analysed the DTI based connectivity of the basal ganglia lesions. Diffusion tensor images (TE/TR/FA: 100 ms/10000 ms/90 degree, b: 1000s/m², in-plane resolution: 1.4x1.4mm slice thickness: 3 mm) were processed using FMRIB's

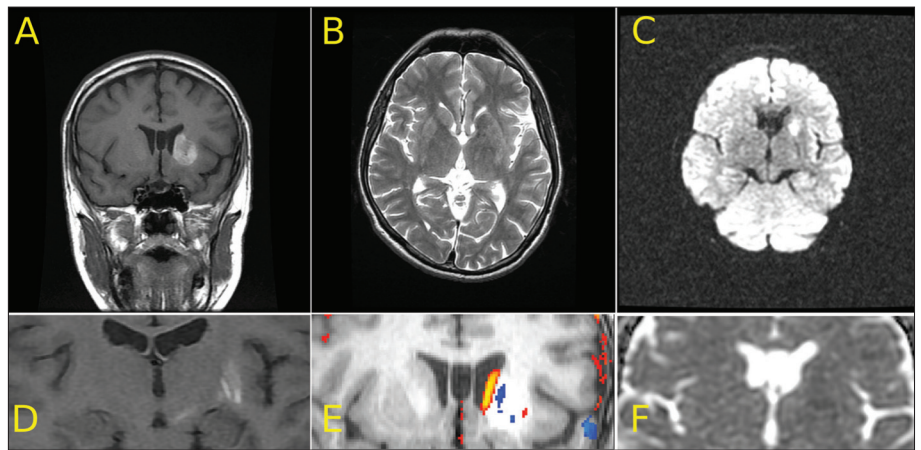


Figure 1. MR images acquired on the day of the admission. (A) Coronal T1, (B) axial T2, (C) axial diffusion weighted images. D: Hyperintense lesion of the putamen and the subthalamic nucleus. E: Standardised T1 image of the second MR session was subtracted from the registered standardised T1 image of the first session. Significant atrophy was identified in the left caudate nucleus (red). F: ADC map

Diffusion Toolbox^{5, 6} (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Seed masks were drawn on the head of the caudate nucleus and anterior portion of the putamen according to the hyperintensity on the T1 weighted image acquired on the second MR session. Probabilistic tractography showed the hyperintense part of the head of the left caudate nucleus and the anterior putamen to be connected to the ventrolateral prefrontal cortex and the frontal pole (**Figure 2A**) via the anterior thalamic radiation. Less prominent connections were detected from the caudate to the thalamus and to the middle temporal gyrus; and from the putamen to the precentral gyrus and to the subthalamic nucleus (**Figure 2B**).

Discussion

Here we present, for the first time, detailed evaluation of neuroimaging and neuropsychological data of a patient with hemiballismus associated with untreated hyperglycaemia.

Hyperglycaemic hemiballismus/chorea is a rare disorder presenting with triad of non-ketotic hypoglycaemia, hemiballismus/chorea and hyperintense basal ganglia lesion on the T1 weighted images. Hemichorea is known to be associated with the lesion of the subthalamic nuclei most frequently of vascular origin. However, in the reported cases of hyperglycaemic hemiballismus/chorea only a couple of cases were reported with lesion extending to the midbrain and probably involving the subthalam-

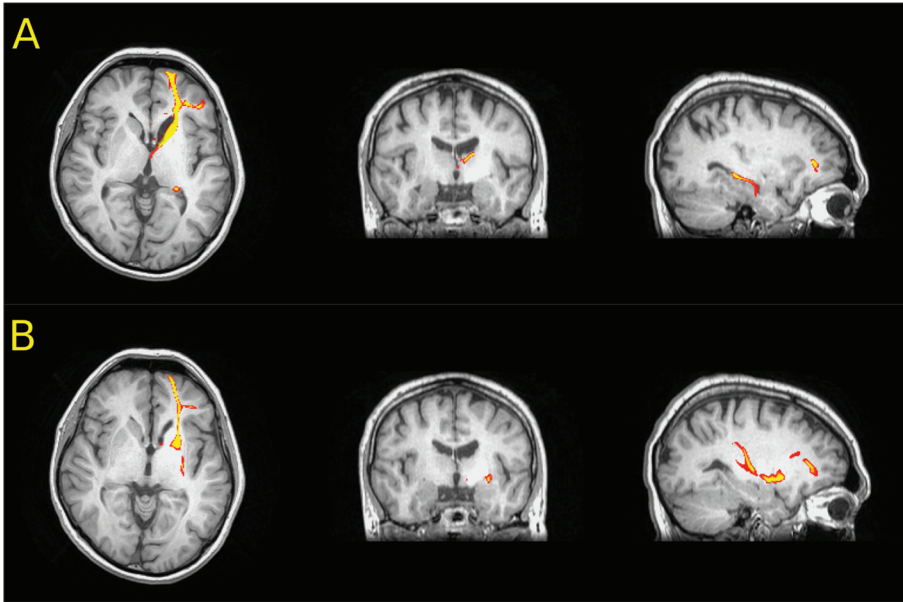


Figure 2. Probabilistic tractography from the lesioned left head of the caudate nucleus (A) and from the anterior putamen (B). Images are thresholded at 500 particles and overlaid on the T1 weighted structural image

ic nucleus⁷⁻⁹. In our patient next to the caudate and the putaminal lesion the region of the subthalamic nucleus was also hyperintense on the T1 weighted images (**Figure 1D**).

The precise pathomechanism with which hyperglycaemia can cause the characteristic symptoms and imaging markers remains unclear. Microhemorrhages¹⁰, extensive mineralisation¹¹, paramagnetic substance deposition^{12, 13}, gemistocytic astrocytosis⁷ shift of the GABA metabolism⁸ and inflammation¹⁴ have been proposed in the pathogenesis. It was also suggested that acanthocytosis might render patients prone to develop hemichorea-hemiballismus¹⁵. In our patient the negative family history, the sudden onset and the characteristic imaging signs exclude the possibility of hereditary neuroacanthocytosis.

In our case the hyperdense lesion on the CT scans that showed reducing density over two weeks and the hypointensity on the T2* GRE images are consistent with haemorrhage. However, the lack of mass lesion and oedema might support microhemorrhages as reported in pathological studies¹⁰. The slightly reduced ADC values might be compatible with pseudonormalisation after ischaemic lesion.

From the striatal lesions probabilistic tractography showed prominent connectivity to the ventro-

lateral prefrontal cortex and to the frontal pole. From the caudate a less significant connection was mapped to the middle temporal gyrus and to the thalamus. From the putamen major fibre bundles were found to the precentral gyrus.

Similar fronto-striatal connectivity pattern was described in healthy men by *Leh et al.*¹⁶. With a connectivity-based seed classification analysis, the authors found the dorsolateral prefrontal areas to be mainly connected to the dorsal-posterior caudate nucleus while the ventrolateral prefrontal areas to the ventral-anterior caudate nucleus. They described connections between the supplementary motor area and dorsal-posterior putamen and between the premotor area projects to medial putamen, and the primary motor area to the lateral putamen¹⁶. Similar results were found in histological studies^{17, 18}.

Such connectivity pattern is especially interesting considering the results of the neuropsychology tests. The most affected cognitive function was the phonemic verbal fluency task measuring frontal executive functions. Similar frontal regions as indicated by our connectivity analysis have been implicated in verbal fluency task by several other functional imaging studies (for meta-analysis see:¹⁹). Phonemic fluency is also known to be impaired in basal ganglia disorder Huntington's disease (HD)^{20, 21}. The result of our patient on the semantic fluency task was also significantly lower than in the control group, but still well within the normal range. Semantic fluency was related to temporal lobe structures²². Relatively lower scores might be due to the fact that seeding points of tracks leading to mesial temporal structures were affected also (**Figure 2**).

One further interesting finding of the neuropsychology tests was that implicit sequence learning was impaired in our patient. An earlier report of *Ghilardi* and co-workers showed preclinical HD patients to be impaired in both explicit and implicit sequence learning²³. These results indicate that hyperglycaemic hemiballismus is similar to HD not only in the arrangement of the structural lesion, pattern of hypoperfusion in SPECT studies²⁴, in motor symptoms, but in the pattern of impaired cognitive functions also.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr. Johannes Klein for the kind help with the DTI analysis and Dr. Rose Bosnell for the helpful discussion.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflict of interest. Karolina Janacsek was supported by Janos Bolyai Research Fellowship of the Hungarian Academy of Sciences. Dezső Németh was supported by the Hungarian National Research Fund (OTKA NF 105878). The

study was supported by the “Neuroscience Research Group of the Hungarian Academy of Sciences and University of Szeged”, project FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional Development Fund, project “Telemedicine-focused research activities in the field of Mathematics, Informatics and Medical Sciences” (TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073), the National Brain Research Program (Grant No. KTIA_13_NAP-A-II/20.) and an OTKA [PD 104715] grant.

REFERENCES

1. Postuma RB, Lang AE. Hemiballism: revisiting a classic disorder. *Lancet Neurol* 2003;2:661-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00554-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00554-4).
2. Bedwell SF. Some observations on hemiballismus. *Neurology* 1960;10:619-22. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.10.6.619>.
3. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007;64:20-4. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.1.20>.
4. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266-271. [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L).
5. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2003;50:1077-88.
6. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23(Suppl 1):S208-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>.
7. Shan DE, Ho DM, Chang C, Pan HC, Teng MM. Hemichorea-hemiballism: an explanation for MR signal changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 19:863-70.
8. Lee EJ, Choi JY, Lee SH, Song SY, Lee YS. Hemichorea-hemiballism in primary diabetic patients: MR correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:905-11. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200211000-00009>.
9. Kim HJ, Moon WJ, Oh J, et al. Subthalamic lesion on MR imaging in a patient with nonketotic hyperglycemia-induced hemiballism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:526-27. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A0927>.
10. Mestre TA, Ferreira JJ, Pimentel J. Putaminal petechial haemorrhage as the cause of non-ketotic hyperglycaemic chorea: a neuropathological case correlated with MRI findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:549-50. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.105387>.
11. Nath J, Jambhekar K, Rao C, Armitano E. Radiological and pathological changes in hemiballism-hemichorea with striatal hyperintensity. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:564-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20548>.
12. Fujioka M, Taoka T, Matsuo Y, Hiramatsu KI, Sakaki T. Novel brain ischemic change on MRI. Delayed ischemic hyperintensity on T1-weighted images and selective neuronal death in the caudoputamen of rats after brief focal ischemia. *Stroke* 1999;30:1043-6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.5.1043>.
13. Ohara S, Nakagawa S, Tabata K, Hashimoto T. Hemiballism with hyperglycemia and striatal T1-MRI hyperintensity: an autopsy report. *Mov Disord* 2001;16:521-5. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.1110>.
14. Wang JH, Wu T, Deng BQ, et al. Hemichorea-hemiballismus associated with nonketotic hyperglycemia: A possible role of inflammation. *J Neurol Sci* 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.04.005>.
15. Pisani A, Diomedei M, Rum A, et al. Acanthocytosis as a predisposing factor for non-ketotic hyperglycaemia induced chorea-ballism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1717-9. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.067033>.
16. Leh SE, Pitto A, Chakravarty MM, Strafella AP. Frontostriatal connections in the human brain: a probabilistic diffusion tractography study. *Neurosci Lett* 2007;419:113-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.049>.
17. Petrides M, Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* 2002;16:291-310. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.02090.x>.
18. Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999;11:1011-36. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x>.
19. Indefrey P, Levelt WJ. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 2004;92:101-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2002.06.001>.
20. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology* 2005;19:243-52. <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.243>.
21. Larsson MU, Almkvist O, Luszcz MA, Wahlin TB. Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology* 2008;22:596-605. <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.596>.
22. Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:896-900. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617706061078>.
23. Ghilardi MF, Silvestri G, Feigin A, et al. Implicit and explicit aspects of sequence learning in pre-symptomatic Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:457-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.11.009>.
24. Chang MH, Li JY, Lee SR, Men CY. Non-ketotic hyperglycaemic chorea: a SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:428-30. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.60.4.428>.

THE DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT CHALLENGES FOR POSTERIOR REVERSIBLE LEUCOENCEPHALOPATHY SYNDROME

Eda KILIÇ ÇOBAN¹, Sedat GEZ¹, Batuhan KARA², Aysun SOYSAL¹

¹Department of 3rd Neurology, Bakırköy Research & Training Hospital of Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey

²Department of Neuroradiology, Bakırköy Research & Training Hospital, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.423> | www.elitmed.hu

A POSTERIOR REVERZIBILIS ENCEPHALOPATHIA SZINDRÓMA DIAGNOSZTIKAI ÉS KEZELÉSI KIHÍVÁSAI

Kılıç Çoban E, MD; Gez S, MD; Kara B, MD; Soysal A, MD
Idegyogy Sz 2015;68(11–12):423–427.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinico-radiological entity characterized by epileptic seizures, headaches, altered mental status and focal neurological signs. Hypertension is the second most common condition associated with PRES. The 50-year-old-male patient with right-sided hemiparesis and speech disturbances admitted to our clinic. His blood pressure at the emergency service was 220/140 mmHg. A left putaminal hematoma was seen in his CT and MRI. In his brain MRI, FLAIR and T2-weighted sequences showed bilateral symmetric diffuse hyperintensities in the brain stem, basal ganglia, and occipital, parietal, frontal, and temporal lobes. After the intense anti-hypertensive drug treatment, his blood pressure came to normal limits within a week. During his hospitalisation he had a recurrent speech disturbance lasting an hour. His electroencephalography was normal. In his repeated diffusion weighted MRI, an acute lacunar infarct was seen on right centrum semiovale. Two months later, the control MRI showed only the previous lacunar infarcts and the chronic putaminal hematoma. We presented a case developing either a cerebral hemorrhage or a lacunar infarction due to PRES. The main reason of the following complications of the disease was delayed diagnosis. Uncontrolled hypertension was guilty for the events.

Keywords: posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, diffusion weighted MRI, cerebrovascular disease, emergency hypertension

A posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) egy klinikoradiológiai entitás, melyre epileptikus események, fejfájás, módosult mentális állapot és fokális neurológiai tünetek jellemzőek. A magas vérnyomás a második leggyakoribb állapot a PRES kapcsán. Az 50 éves férfi beteg jobb oldali hemiparesissel, beszédzavarral jelent meg klinikánkon. Vérnyomása a sürgősségi ellátáson 220/140 Hgmm volt. Bal putaminalis haematoma volt látható a CT-jén és az MRI-jén. Agyi MRI-jén a FLAIR és a T2-súlyozott szekvenciák bilaterális szimmetrikus diffúz hiperintenzitásokat mutattak az agytörzsön, a bazális ganglionban és az occipitalis, parietalis, frontális és temporális lebenyekben. Az intenzív antihipertenzív gyógyszeres kezelés után vérnyomása a normális határok közé ment egy héten belül. Hospitalizációja alatt egy alkalommal egy órán át tartó rekurrens beszédzavara volt. Elektroencefalográfiája normális volt. Az ismételt diffúziósúlyozott MRI-n egy akut lacunaris infarktus volt látható a jobb oldali centrum semiovalén. Két hónappal később a kontroll-MRI csak a korábbi lacunaris infarktust és a krónikus putaminalis haematomát mutatta. Írásunkban bemutatunk egy esetet, ahol a PRES-nek megfelelően vagy cerebrális haemorrhagia, vagy lacunaris infarktus jelenik meg. A betegség következményes szövődésének fő oka a megkésett diagnózis. A kontrollálatlan magas vérnyomás felelt az eseményekért.

Kulcsszavak: posterior reverzibilis leukoencephalopathia szindróma, diffúziósúlyozott MRI, agyi vérkeringési rendellenesség, hipertenzív krízis

Correspondent (levelező szerző): Dr. Eda KILIÇ ÇOBAN, Department of 3rd Neurology, Bakırköy Research & Training Hospital of Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey. Email: eda_coban@yahoo.com

Érkezett: 2014. augusztus 11. Elfogadva: 2014. november 13.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiological entity characterized by epileptic seizures, headaches, altered mental status and focal neurological signs^{1,2}. Exposure to toxic agents is the most commonly reported condition associated with PRES, ranging between 11 to 61% of cases. Various agents have been associated with PRES including antineoplastics, cytotoxic agents (cisplatin, carboplatin), anti-metabolites (cytarabine), mitotic inhibitors (vincristine), monoclonal antibodies (rituximab, infliximab), intravenous immunoglobulins, immunosuppressive agents (cyclosporine A, tacrolimus), high dose corticosteroid therapy, antiretroviral agents, erythropoietin, cocaine, carbamazepine and intravenous caffeine^{1,3}.

Hypertension is the second most common condition, observed in 6 to 72% of cases^{1,4}. Moderate to severe hypertension is seen in approximately 75% of patients with PRES. MRI findings might sometimes be challenging, PRES may present with deep white matter changes however in patients with hypertension, lacunar lesions might also be a comorbidity.

Clinical presentation in PRES patients include seizures (74%) and headache (26%)⁵. Visual symptoms are also common in PRES ranging from cortical blindness, homonymous hemianopia, visual neglect, to blurred vision. A large retrospective study of PRES in diverse clinical situations revealed the occurrence of visual symptoms in 20% of cases and these symptoms are considered to be the result of cerebral edema⁵.

The mechanism of PRES is not yet to be determined, however, it is thought to be related to endothelial cell dysfunction and injury leading to blood-brain barrier leakage, with resultant cortical and subcortical vasogenic edema⁶⁻⁸.

In computerized tomography (CT) or magnetic resonance (MRI) imaging studies, the brain typically demonstrates focal regions of symmetric vasogenic edema, which usually completely reverses, in the parietal and occipital regions. Focal/patchy areas may also be seen in the frontal lobes, basal ganglia, brain stem, and deep white matter^{3, 9-11}. Cerebral infarction may also occur and is among the early signs of non-reversible damage associated with adverse outcomes, however intracranial hemorrhage is uncommon in PRES (5 to 17% of cases)¹¹. Sometimes diagnosing this condition might be a challenge and caution is warranted when a patient presents with MRI lesions that might also be explained with PRES.

In this case report we aim to present a patient with PRES whose diagnosis was initially challeng-

ing and further discuss management strategies to warrant accurate diagnosis in early stages and treat the underlying causes in order to prevent ischemia, bleeding, and even death.

Case

The 50-year-old male patient initially developed diplopia 20 days ago and was referred to a neurologist. At that time, MRI was performed and he was diagnosed with a possible tumor in the brain stem and was recommended radiotherapy. His medical history included a coronary artery disease and insufficiently managed hypertension. However the patient refused radiotherapy and was referred to our emergency unit with right-sided hemiparesis, speech disturbance for the last two days. Initial blood pressure evaluation at the emergency service was 220/140 mmHg and medical therapy with anti-hypertensive therapies including a calcium channel blocker, angiotensin converting enzyme and a beta blocker was initiated. His neurological examination revealed dysarthria, lateral gaze palsy on both eyes (OU) and right-sided hemiparesis (MRC 4/5). Routine laboratory examination showed that leukocyte count was 16300/mm³, blood urea concentration was 79 mg/dL and serum creatinine was 2.11 mg/dL (**Table 1**). A left putaminal hematoma was seen in his cranial tomography (CT). Later brain MRI was performed and FLAIR and T2-weighted sequences showed bilateral symmetric diffuse hyperintensities in the brainstem, basal ganglia, and occipital, parietal, frontal, and temporal lobes (**Figure 1**). Vasogenic edema was observed in bilateral centrum semiovale, corona radiata and periventricular white matter in the diffusion weighted (DW) images. His electroencephalography (EEG) was evaluated and was within normal limits. On follow-up, blood pressure levels returned to normal limits. A week after his initial symptoms, the patient developed speech problems and control DW MRI showed an acute lacunar infarction on the right centrum semiovale.

Follow-up MRI two weeks after his admission, the lesion in the brainstem had resolved completely and the supratentorial lesions had regressed (**Figure 2**). His neurological examination also improved with mild right-sided hemiparesis and dysarthria.

Discussion

Up to date, the incidence of PRES still remains to be unknown. Previous literature has reported PRES

Table 1. Conditions at risk for PRES

Toxemia of pregnancy (preeclampsia/eclampsia)
Posttransplantation
Immunosuppression
Cyclosporine
Tacrolimus
Infection/sepsis/shock
Systemic inflammatory response syndrome
Multiorgan dysfunction syndrome
Autoimmune diseases
Systemic lupus erythematosus
Systemic Sclerosis
Wegener's
Polyarteritis nodosa
Status postcancer chemotherapy
Bevacizumab
Cisplatin and other platinum-based agents
Combination high dose chemotherapy
Cyclosporine A
Cytarabine
Gemcitabine
Miscellaneous reported associations
Hypomagnesemia
Hypercalcemia
Hypocholesterolemia
Intravenous immunoglobulin
Guillain-Barre syndrome
Ephedra overdose
Dislysis/erythropoietin
Triple-H therapy
Tumor lysis syndrome
Hydrogen peroxide

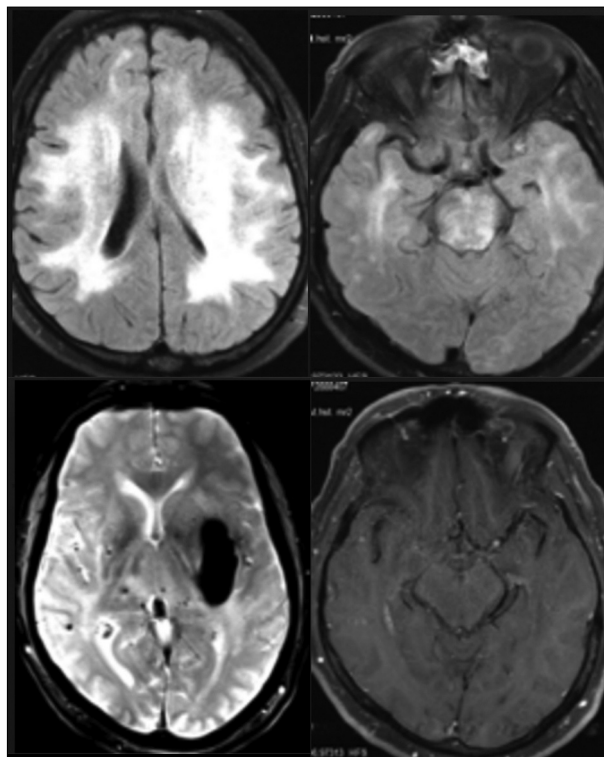


Figure 1. Brain MRI

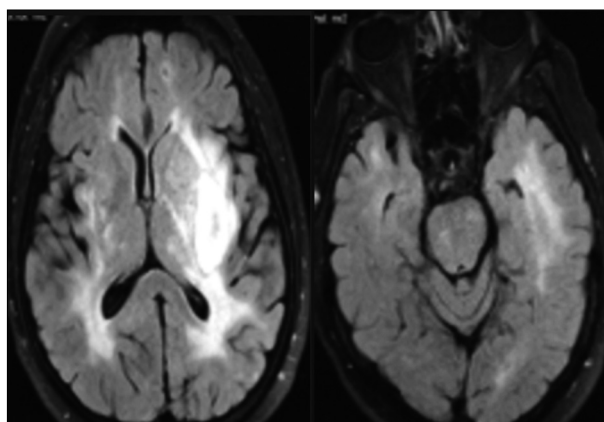


Figure 2. Follow-up brain MRI

in young to middle-aged adults with a marked female predominance. Patients with PRES might have comorbidities some of which may be severe conditions, such as bone marrow transplantation, chronic renal failure, and chronic hypertension^{1, 2, 12, 13}. Patients with a high risk for PRES include toxemia of pregnancy, posttransplantation, immunosuppression, Infection, sepsis, autoimmune diseases (SLE, Scleroderma, Wegener's, PAN) and chemotherapy (Table 1)⁶.

Many theories have been suggested for PRES. The earliest theory suggested that reversible vasospasm would lead to potentially reversible brain ischemia to the brain in vascular borderzone territories¹³. Another theory suggested that autoregulation maintained a constant blood flow to the brain, despite systemic blood pressure alterations, by means of arteriolar constriction and dilatation. In case of increased systemic blood pressure, constricted arterioles would dilate resulting in brain hyperperfusion. This increased perfusion pressure would overcome the blood-brain barrier, allowing

extravasation of fluid, macromolecules, and even red blood cells into the brain parenchyma. This suggested that PRES was vasogenic rather than cytotoxic edema in the majority of cases¹⁴.

Recently another theory suggested that at intravascular pressures just below those that could rupture the capillary wall, permeability through the endothelium increased markedly, which was most likely due to increased pinocytotic activity through the capillary wall. The active passage of fluid through the capillary wall would act to relieve

intravascular pressure, forestalling the development of large hemorrhages¹⁵. Hemorrhage may also be seen in approximately 15% of patients with PRES^{3, 9, 16}. Three distinct types of hemorrhage were noted in patients, including focal minute hemorrhages, larger and more typical focal hematomas, and sulcal-based subarachnoid hemorrhage. These hemorrhages were observed both alone and in combination¹⁷.

Our patient developed a left putaminal hematoma due to severe hypertension. He was receiving no medical therapy and had renal failure findings, suggesting uncontrolled blood pressure levels. He had visual disturbances before visiting a neurologist and MR findings were interpreted as brain tumor and even radiation therapy was considered. He developed a cerebral hemorrhage two weeks after his initial complaints. Our patient was not diagnosed with PRES until developing a cerebral hemorrhage. However, his MRI revealed the typical characteristics of PRES, including bilateral and symmetric regions of edema located in the white matter and predominating in the posterior parietal and occipital lobes. It also revealed brainstem involvement. As stated in the literature, cerebral hemorrhage may be more common among patients with allogeneic bone marrow transplantation or anticoagulant treatment, whereas blood pressure levels may have no influence on the bleeding risk¹⁷. On the other hand, *Brubecker* et al. documented the vasoconstriction of medium and large size vessels in patients with PRES. Vasoconstriction coupled with blood pressure instability could be the reason predisposing to reperfusion injury in our patient, as it was shown in an earlier study¹⁸.

Cerebral ischemia is also a complication of PRES. Cerebral infarction is revealed as high DW imaging signal intensity with a decrease in the apparent diffusion coefficient below 20%. It is the early sign of non-reversible damage associated with adverse outcomes¹¹. This complication was present at the acute phase of PRES in nine of the 82 patients

in one study¹⁶. In our patient, a lacunar infarction occurred two weeks after his hospitalization. The mechanism of ischemia is the conversion of vasogenic edema to cytotoxic edema. It is characterized by induction of swelling of all cellular elements of the brain. Cells in both white and gray matter are affected. Compensatory mechanisms induce calcium overload and activation of enzymes leading to necrosis and apoptosis and result in mitochondrial damage leading to ischemia^{19, 20}.

Patients with PRES may need hypertensive emergency precautions. The aim is not to normalize the blood pressure, but rather to decrease the mean arterial pressure (MAP) by 20-25% within the first two hours and to bring the blood pressure down to 160/100 mmHg within the first 6 hours. More rapid blood pressure reduction is not recommended since it can aggravate the cerebral perfusion pressure alterations and promote ischemia²¹. In our patient, blood pressure was reduced by using oral antihypertensive agents as recommended, but still a new ischemia could not be prevented.

As blood pressure is controlled, the increased capillary pressure due to hypertension also becomes normal and the associated signs due to associated edema in the parenchyma also return. The following MR in the second week of our patient's hospitalization showed the reduction of the parenchymal lesions. His neurological examination had also improved respectively.

We presented a case developing either a cerebral hemorrhage or a lacunar infarction due to PRES within a month. The main reason of the subsequent complications was delayed diagnosis. Uncontrolled hypertension was responsible for the events. PRES must be diagnosed early and investigations must be performed to identify the underlying factors. Antihypertensive treatment should be initiated immediately. Delays in the diagnosis and treatment may lead to ischemic and hemorrhagic lesions and subsequently permanent neurological damage or even death.

REFERENCES

1. *Lee VH, Wijidicks EF, Manno EM, Rabinstein AA*. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:205-10. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2007.46>.
2. *Burnett MM, Hess CP, Roberts JP, Bass NM, Douglas VC, Josephson SA*. Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:886-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.07.023>.
3. *McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:904-12. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.2024>.
4. *Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J*. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179-90.
5. *Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA*. Posterior reversible encephalopathy syndrome:

- Associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010;85:427-32.
<http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2009.0590>.
6. *Bartynski WS*. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Part 1. Fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1036-42.
<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A0928>.
 7. *Trommer BL, Homer D, Mikhael MA*. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;19:326-9.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.19.3.326>.
 8. *Toole JF*. Lacunar syndromes and hypertensive encephalopathy. In: *Toole JF*, ed. *Cerebrovascular Disorders*. 5th ed. New York: Raven; 1999. p. 342-55.
 9. *Bartynski WS, Grabb BC, Zeigler Z, et al*. Watershed imaging features and clinical vascular injury in cyclosporin A neurotoxicity. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:872-80.
<http://dx.doi.org/10.1097/00004728-199711000-00005>.
 10. *Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al*. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:627-31.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.165.3.7645483>.
 11. *Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG*. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1038-48.
 12. *Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al*. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602223340803>.
 13. *Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL*. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1199-206.
 14. *Kahana A, Rowley HA, Weinstein JM*. Cortical blindness: clinical and radiologic findings in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2005;112(2):7-11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.07.036>.
 15. *Schwartz RB*. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8(1):22-34.
<http://dx.doi.org/10.1097/00127893-200201000-00003>.
 16. *Bartynski WS, Boardman JF*. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1320-7.
<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A0549>.
 17. *Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D*. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1371-9.
<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1588>.
 18. *Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, et al*. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:825-30.
 19. *Wang X, Lo EH*. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Mol Neurobiol* 2003;28:229-44. <http://dx.doi.org/10.1385/MN:28:3:229>.
 20. *Szabo C*. Mechanisms of cell necrosis. *Crit Care Med* 2005;33(12 Suppl):S530-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000187002.88999.CF>.
 21. *Varon J, Marik PE*. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Crit Care* 2003;7:374-84.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc2351>.

A RARE COMPLICATION OF A RARE DISEASE; STROKE DUE TO RELAPSING POLYCHONDritis

Eda KILIÇ ÇOBAN, Elmir XANMEMMEDOV, Melek ÇOLAK, Aysun SOYSAL

Department of 3rd Neurology, Bakırköy Research & Training Hospital of Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.429> | www.elitmed.hu

RITKA KOMPLIKÁCIÓ RITKA BETEGSÉGBEN: STROKE RELAPSZUSOS POLYCHONDritis KÖVETKEZTÉBEN

Kiliç Çoban E, MD; Xanmemmedov E, MD; Çolak M, MD;
Soysal A, MD
Ideggyogy Sz 2015;68(11–12):429–432.

Relapsing polychondritis (RP) is an episodic and progressive inflammatory disease of cartilaginous structures. Its diagnosis is based primarily on clinical features such as laboratory parameters, biopsy. Neurological complications occur in 3% of the cases and are classified as an important cause of death. The cranial nerve disorders are most common but hemiplegia, ataxia, myelitis, polyneuritis, seizures, confusion, hallucination and headache can also happen. The aetiology of central nervous system involvement is still unknown. Moreover stroke has rarely reported in these patients. The diagnosis of stroke is challenging because of its rarity among these patients. Perhaps vasculitis is the common underlying mechanism. Also meningitis and encephalitis can occur during the course of RP.

A 44 year-old woman was admitted with unanticipated left hemiparesis, redness, swelling, and tenderness of the metacarpophalangeal and interphalangeal joints of the right hand and the cartilaginous portion. White blood cell count, C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate were elevated. Vasculitis biomarkers were normal in our patient. Carotid and vertebral artery doppler ultrasonography, cranial and cervical MR Angiography were normal. Echocardiography showed a mild mitral valve prolapse and regurgitation. Our patient had the history of auricular polychondritis but she had not been diagnosed. Hemiparesis was her first neurological manifestation that led her to doctors for diagnosis. Our patient fulfilled the criteria of RP so no biopsy was needed.

She was treated with oral prednisolone (80 mg/day) and aspirin (300 mg/day) and now she is on 10 mg prednisolone and 150 mg azathioprine. Two months later her physical and neurological symptoms returned to normal.

Keywords: relapsing polychondritis, inflammatory disease, unanticipated left hemiparesis

A polychondritis recidivans (PR) a porcszövetnek egy időnként fellángoló, progresszív gyulladásos megbetegedése. Diagnosztikája elsősorban klinikai jellemzőkön alapul, úgymint laboratóriumi paraméterek és biopszia. Neurológiai szövődmények az esetek 3%-ában fordulnak elő, ugyanakkor az egyik legfőbb halálozási oka. A cranialis érintettség a leggyakoribb, de hemiplegia, ataxia, myelitis, polyneuritis, zavarodottság, hallucináció és fejfájás szintén előfordulhatnak. A központi idegrendszer érintettségének etiológiája még mindig nem ismert. Továbbá szörványosan előfordulhat stroke is ezekben a betegekben. A stroke felismerése kihívást jelent, az ezek közt a betegek közt előforduló ritkasága okán. Talán a vasculitis nevezhető meg a közös fő mechanizmusnak. Meningitis és encephalitis is lehet a PR lefolyása során.

Egy 44 éves nőbeteg került felvételre váratlanul fellépő bal oldali hemiparesissel, kipirosodással, izzadással és a jobb kéz metacarpophalangealis és interphalangealis ízületeinek és a porcszöveteknek az érzékenységeivel. A fehérvérsejtszám, a C-reaktív protein (CRP) és a vérsüllyedés értékei emelkedést mutattak. A vasculitis biomarkerei normálisak voltak. A carotis és a vertebralis artéria doppleres ultrahangvizsgálati és a cranialis és cerebralis MR angiográfiai eredményei normálisak voltak. Az echokardiográfia enyhe mitralisbillentyű-prolapszust és regurgitációt mutatott. Betegünknek auricularis polychondritisre jellemző anamnézise volt, melyet korábban nem diagnosztizáltak nála. Mivel a PR kritériumainak teljesen megfelelt, így biopsziát nem tartottunk szükségesnek. A beteget per os prednisolonnal (80 mg/nap) és acetilszalicilsavval (300 mg/nap) kezeltük és jelenleg 10 mg prednisolont és 150 mg azathioprint szed naponta. Két hónap elteltével a fizikai és neurológiai jellemzők normálisak lettek.

Kulcsszavak: polychondritis recidivans, gyulladásos megbetegedés, bal oldali hemiparesis

Correspondent (levelező szerző): Dr. Eda KILIÇ ÇOBAN, Department of 3rd Neurology, Bakırköy Research & Training Hospital of Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey. Email: eda_coban@yahoo.com

Érkezett: 2013. december 3. Elfogadva: 2014. február 6.

Relapsing polychondritis (RP) is an episodic and progressive inflammatory disease of cartilaginous structures, including the elastic cartilage of the ear and nose and the hyaline cartilage of the peripheral joints¹. It can be observed in all ages and both sexes. Neurological abnormalities rarely occur in RP disease; central and peripheral nervous system involvement are observed in approximately 3% of patients². Stroke has also been rarely reported in patients with RP³.

Case report

A 44 year-old right-handed woman was admitted with a history of sudden onset of left hemiparesis. She had history of peripheral venous thrombosis, uveitis and auricular and nasal perichondritis. Her brain MR showed previous infarct at the left genu of the internal capsule (**Figure 1**). She had no history and no clinical sign of the previous infarct. MRI demonstrated an additional recent infarct in the right corona radiata on T2, FLAIR, and apparent diffusion coefficient images (**Figure 2A, B**). There were redness, swelling, and tenderness of the metacarpophalangeal and interphalangeal joints of the right hand and the cartilaginous portion of left auricle (**Figure 3**). White blood cell (WBC) count was 11.10×10^3 mikroL, with 65% polymorphonuclear neutrophils. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) (97 mm/h) and C-reactive protein (CRP) (288 mg/dL) were elevated. Laboratory data associated with collagen disease (anti double-stranded DNA antibody, antiextractable nuclear antigen antibody, anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant antibody, and anti-neutrophil cytoplasmic antibody) and radiological data associated with paraneoplastic syndrome (tumour markers, torax CT, abdominal ultrasonography, mammography) were all within the normal

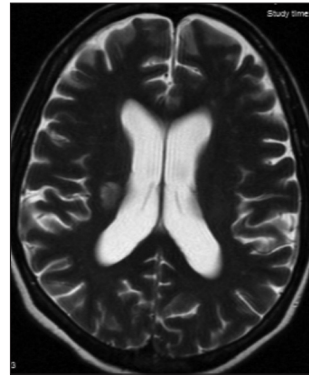


Figure 2A. Acute infarct in the right corona radiata on T2 image

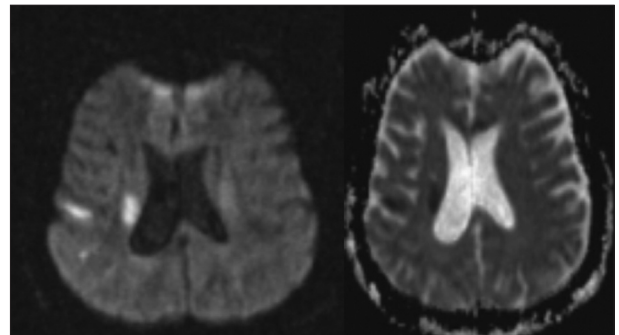


Figure 2B. Acute infarct in the right corona radiata



Figure 3. Auricular polychondritis

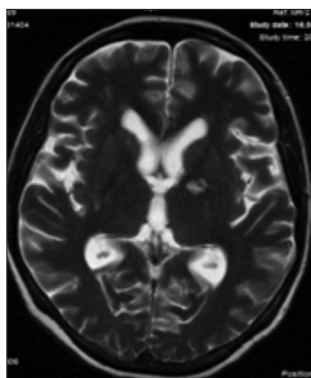


Figure 1. Previous infarct at the left genu of the internal capsule

range. Carotid and vertebral artery doppler ultrasonography, cranial and cervical MR Angiography were normal. Echocardiography showed a mild mitral valve prolapse and regurgitation. The patient was treated with oral prednisolone 80 mg/day and aspirin 300 mg/day and referred to a rheumatology clinic. With continuous tapering oral prednisolone, Azathioprine was added and now she is on 10 mg prednisolone and 150 mg azathioprine by rheumatologist. Two months later her physical and neurological symptoms returned to normal.

Discussion

RP is a rare multisystem autoimmune disease of unknown origin characterized by recurrent episodes of inflammation and a progressive destruction of cartilaginous tissues. Neurological complications occur in 3% of RP patients and are classified as an important cause of death⁴). Among them, cranial nerve disorders are the most common manifestations. Hemiplegia, ataxia, myelitis, polyneuritis, seizures, confusion, hallucination and headache have also been described^{3, 5-8}. Meningitis and encephalitis can occur during the course of RP⁹⁻¹².

Stroke has been rarely reported in patients with RP. It may occur as one of the first manifestations of the disease⁵. Our patient had the history of auricular polychondritis but she had not been diagnosed. Hemiparesis was her first neurological manifestation that led her doctors to the diagnosis.

The diagnosis of RP is based primarily on clinical features. Biopsy of the cartilage tissue (e.g, ear) shows tissue inflammation and destruction, and may help with the diagnosis. Laboratory abnormalities are nonspecific and simply reflect chronic inflammatory process. According to the criteria proposed by *McAdam et al.*, a diagnosis of RP can be established if three or more of the six clinical features are present¹ (**Table 1**).

Our patient fulfilled the criteria of RP. So no biopsy was needed for diagnosis. She had a history of chondritis of the nasal cartilage. At admission she also had non erosive polyarthritis of metacarpophalangeal and interphalangeal joints of the right hand and the cartilaginous portion of left auricle. Her laboratory results (ESR, CRP, WBC counts) also indicated an inflammatory process. We also excluded systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Wegener's granulomatosis, systemic sclerosis and paraneoplastic syndrome based on the clinical and laboratory examinations. She had no other vascular risk factors such as hypertension, diabetes or hyperlipidemia. The etiological investigations including doppler ultrasonography, thrombophilic factors (such as protein C, protein S, and

antithrombin III (AT III) deficiency, polymorphisms causing resistance to activated protein C (Factor V Leiden mutation), and disturbance in the clotting balance (prothrombin gene 20210G/A variant) were also normal. Her echocardiography showed mild mitral valve prolapsus and regurgitation. As the cardiovascular involvement of the disease includes valve problems, pericarditis, myocarditis, myocardial infarction and aneurysms, this finding can be a factor supporting the diagnosis.

The aetiology of central nervous system involvement in RP patients is still unknown. In some patients antibodies to type II collagen have been found suggesting an autoimmune pathology⁹. After analysing brain MRI of RP patients, cerebral arteritis was associated with RP¹⁰. *Stewart et al.* described diffuse vasculitis of the brain⁶. It seems likely that both ischemic stroke and RP share an underlying pathologic process. In diseases such as polyarthritis nodosa or temporal arteritis, vasculitis is related to the occurrence of cerebral infarction¹¹.

Autopsy in one patient with RP revealed diffuse vasculitis of the medium and small arteries and the small veins⁶. *Ragnaud et. al* also reported a patient's biopsy revealing cutaneous vasculitis¹². All these studies indicated a strong relationship between central nervous system involvement and vasculitis pathology.

Vasculitis biomarkers were normal in our patient. Her infarcts were lacunar which is not typical to vasculitis. Her cranial and cervical MR angiography images were also normal. As the patient was young, had no other vascular risk factors for recurrent stroke, fulfilled the *Mc Adam's* criteria, although she had lacunar infarcts, the responsible etiology was decided to be due to vasculitis. One limitation of the study is that cerebrospinal fluid analysis and conventional catheter angiogram were not performed. As the patient fulfilled the criteria of RP and responded to the therapy, we did not need to perform an invasive procedure for the diagnosis.

Treatment of RP involves nonsteroidal anti-inflammatory drugs, steroids, and dapsone for polychondritis, and immunosuppressants like Methotrexate and cyclophosphamide for severe forms¹³. A standardized therapeutic protocol has not been established because of its rarity and the potential CNS involvement. Corticosteroids are the predominant treatment of choice but cannot stop the progression of the disease. Systemic steroid was also administered to our patient by adding aspirin to her therapy and her neurological deficits improved gradually.

As a result, it is a widely known fact that ische-

Table 1. *McAdam et al. Criteria for diagnosis of RP*

1. Recurrent chondritis of both auricles
2. Non-erosive polyarthritis
3. Chondritis of the nasal cartilage
4. Ocular inflammation including conjunctivitis, keratitis, scleritis/episcleritis, uveitis
5. Involvement of laryngeal and/or tracheal cartilage
6. Cochlear and/or vestibular involvement

mic stroke due to RP is a rare condition. The diagnosis is challenging because of the disease's rarity. Vasculitis may be the common underlying mechanism of the complication. Steroid administration is

an effective treatment for relapsing polychondritis. Our presented case emphasizes the need for early diagnosis and initiation of immunosuppressive treatment of the disease.

REFERENCES

1. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976;55:193-215.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197605000-00001>.
2. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:384-95.
<http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.32586>.
3. Hull RG, Morgan SH. The nervous system and relapsing polychondritis. *Neurology* 1984;34:557.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.34.4.557>.
4. Sampaio L, Silva L, Mariz E, Ventura F. Central nervous system involvement in relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:619-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.015>.
5. Bouton R, Capon A. Stroke as initial manifestation of relapsing polychondritis. *Ital J Neurol Sci* 1994;15:61-3.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02343498>.
6. Stewart SS, Ashizawa T, Dudley AW, et al. Cerebral vasculitis in relapsing polychondritis. *Neurology* 1988;38:150-2.
7. Willis J, Atack EA, Kraag G. Relapsing polychondritis with multifocal neurological abnormalities. *Can J Neurol Sci* 1984;11:402-4.
8. Sundaram MB, Rajput AH. Nervous system complications of relapsing polychondritis. *Neurology* 1983;33:513-5.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.33.4.513>.
9. Wasserfallen JB, Schaller MD. Unusual rhombencephalitis in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1184.
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.10.1184>.
10. Berg AM, Kasznica J, Hopkins P, et al. Relapsing polychondritis and aseptic meningitis. *J Rheumatol* 1996;23:567-9.
11. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245:76-776.
12. Ragnaud JM, Tahbaz A, Morlat P, et al. Recurrent aseptic purulent meningitis in a patient with relapsing polychondritis. *Clin Infect Dis* 1996;22:374-5.
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/22.2.374>.
13. Maddison PJ. Relapsing polychondritis. *Oxford textbook of rheumatology*. 3rd Ed. Oxford, Oxford University Press 2004;1161:63.