

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2015. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Bővülő terápiás spektrum relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben: dimetil-fumarát

Matolcsi Judit, Rózsa Csilla

A módosított „open door” laminoplasztika szerepe a multiszegmentális nyaki gerincszakorná-szűkület sebészeti kezelésében: – 43 eset retrospektív elemzése

Vitanovics Dusan, Bárányi László, Papp Zoltán, Padányi Csaba,

Balogh Attila, Banczerowski Péter

A lacosamid hatékonysága a gyógyszeres kezelési előzmények tükrében. Klinikai tapasztalatok felnőttkori parciális epilepsziában

Barcs Gábor, Szűcs Anna, Horváth András, Kamondi Anita

A kritikus állapotú betegek esetében jelentkező neuropathia (CIP) súlyosságának és lefolyásának vizsgálata septicus betegek körében: prospektív obszervációs vizsgálat

Nemes Réka, Fülepp Zoltán, László István, Sárkány Péter, Fekete Klára,

Mechler Ferenc, Fülesdi Béla

Intraoperatív elektrofiziológiai elokvens idegrendszeri struktúrákat érintő idegsebészeti beavatkozások során

Fekete Gábor, Novák László, Erőss Lóránd, Fabó Dániel, Bognár László

K-vitamin-antagonisták által biztosított antikoaguláció

eredményessége pitvarfibrillációban szenvedő akut stroke-betegek

körében – hazai tapasztalatok

Sas Attila, Csontos Krisztina, Lovász Rita, Valikovics Attila

Osteoporotikus kompressziós csigolyatörések kezelése PMMA-

augmentált csavaros transpedicularis rögzítéssel

Padányi Csaba, Misik Ferenc, Papp Zoltán, Vitanovics Dusan,

Balogh Attila, Veres Róbert, Lipóth László, Banczerowski Péter

Zárónyitáskor myositis

Bodoki Levente, Vincze Melinda, Griger Zoltán, Csonka Tamás,

Dankó Katalin, Hortobágyi Tibor

Közép-Kelet-Európa első genetikai vizsgálatlal igazolt

dentatorubral-pallidolusian atrofias betegek

Zádori Dénes, Tánczos Tímea, Jakab Katalin, Vécsei László,

Klivényi Péter

Extending therapeutic possibilities in relapsing-remitting multiple sclerosis: dimethyl fumarate

Judit Matolcsi, Csilla Rózsa

Role of modified open-door laminoplasty in the treatment of multilevel cervical spinal stenosis: a retrospective analysis of 43 cases

Dusan Vitanovics, László Bárányi, Zoltán Papp, Csaba Padányi,

Attila Balogh, Péter Banczerowski

The efficacy of lacosamide in relation to antiepileptic drug history.

Clinical experiences in adult partial epilepsy

Gábor Barcs, Anna Szűcs, András Horváth, Anita Kamondi

Assessment of severity and time course of critical illness

neuropathy in septic patients: a prospective observational

study

Réka Nemes, Zoltán Fülepp, István László, Péter Sárkány, Klára Fekete,

Ferenc Mechler, Béla Fülesdi

Intraoperative electrophysiological monitoring during neurosurgery on

eloquent structures

Gábor Fekete, László Novák, Lóránd Erőss, Dániel Fabó, László Bognár

Efficacy of anticoagulation with vitamin K antagonists in

acute stroke patients with atrial fibrillation – Hungarian

results

Attila Sas, Krisztina Csontos, Rita Lovász, Attila Valikovics

Treatment of osteoporotic vertebral compression fracture with

PMMA augmented pedicle screw fixation

Csaba Padányi, Ferenc Misik, Zoltán Papp, Dusan Vitanovics,

Attila Balogh, Róbert Veres, László Lipóth, Péter Banczerowski

Inclusion body myositis

Levente Bodoki, Melinda Vincze, Zoltán Griger, Tamás Csonka,

Katalin Dankó, Tibor Hortobágyi

The first identified Central-Eastern European patient with genetically

confirmed dentatorubral-pallidolusian atrophy

Dénes Zádori, Tímea Tánczos, Katalin Jakab, László Vécsei,

Péter Klivényi

L



M

Benfogamma 300 mg

Oki terápia a cukorbetegség szövődményeinek kezelésében

- **csökkenti a diabeteses szövődmények progresszióját**^{1,2,3}
- **gátolja a hiperglikémiás eredetű károsodás négy alternatív anyagcsere-útvonalát**^{4,5}
- **megelőzi a glikációs végtermék (AGE) által indukált mikro- és makrovaszkuláris endotheliális diszfunkciót**¹
- **segíti a tiaminhiányos állapotok hatékony kezelését, mert a benfotiamin biohasznosulása ötször jobb a tiaminhoz képest**⁶



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005.
3. Pan X et al.: Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133: 1342-1351.
4. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape U A, Porta M: Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem.* 281(14): 9307-9313, 2006.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.
6. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gundert-Remy U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997

Benfogamma 300 mg filmtableta - rövidített alkalmazási előírás
ATC kód: A11DA03

Terápiás javaslatok: A Benfogamma 300 mg filmtableta B1-vitaminhiány okozta neuropathiák és cardiovascularis betegségek kezelésére ajánlott, ha a B1-vitaminhiányos állapotok kezelését étrendi eszközökkel nem lehet megoldani.
Adagolás és alkalmazás: Amennyiben másképp nem rendelik, a szokásos adag naponta egyszer 1 filmtableta. A filmtablettákat egészben, egy kis folyadékkal kell lenyelni. Az alkalmazás időtartama a terápia eredményességétől függ. Neuropathiák kezelésére kezdetben Benfogamma 300 mg filmtablettát kell szedni legalább 3 hétig. Ezután a fenntartó kezelést a terápias válaszhoz kell igazítani. Abban az esetben, ha a terápias válasz 4 hét után hiányzik vagy nem kielégítő, a terápiát felül kell vizsgálni.
Ellenjavallatok: Benfotiaminnal, tiaminnal vagy a Benfogamma 300 mg filmtableta bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Nagyon ritka: túlérzékenységi reakciók (urticaria, exantherma), gasztrointesztinális zavarok (pl. hányás) Ezen mellékhatások gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a placeboval kezelt csoporttól. A benfotiaminnal való oki összefüggés nem kielégítően tisztázott és dóziszfüggő lehet.

Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V)
A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA: Würwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen, Calwer Str. 7., Németország
A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA: 2012. 03.08.
A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2012. augusztus 24.
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Aktuális árak a www.oepp.hu honlapon találhatóak.

	Bruttó fogy. ár	Normatív támogatás összeg (Ft)	Téritési díj normatív támogatás esetén	KGY keret terhére kiváltható
BENFOGAMMA 300 MG FILMTABLETTA 30x	5 103 Ft	0 Ft	5 103 Ft	Igen

Magyarország átfogó
egészségvédelmi szűrőprogramjának
Aranyfokozatú Főtámogatója



A Magyar Diabetes Társaság Aranyfokozatú támogatója.

Würwag Pharma Kft., 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54. Tel.: (06 1) 345-7350, fax: 345-7353, www.woerwagpharma.hu, e-mail: info@woerwagpharma.hu

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2015. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
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.

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

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

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év
Támogatóink névsorát 2014. utolsó lapszámában, illetve az
online felületen jelezzük
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
Postacíme: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: dr. Lipták Judit
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
VAREG Nyomda, Budapest
Csomagolja: MediaLOG Zrt.
1225 Budapest, Campona u. 1. DC. 10. ép.

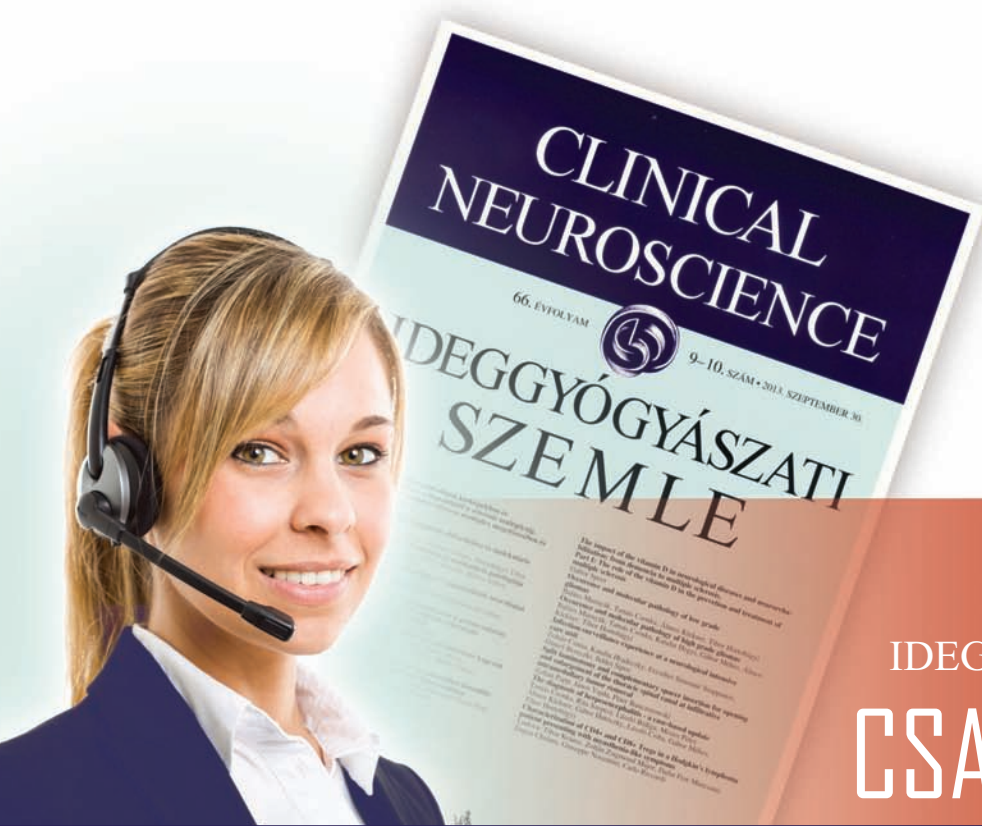
KÖSZÖNTŐ	5	GREETINGS	5
Rajna Péter, Tajti János		Péter Rajna, János Tajti	
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY		REVIEW ARTICLE	
Bővülő terápiás spektrum relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben: dimetil-fumarát	7	Extending therapeutic possibilities in relapsing-remitting multiple sclerosis: dimethyl fumarate	7
Matolcsi Judit, Rózsa Csilla		Judit Matolcsi, Csilla Rózsa	
EREDETI KÖZLEMÉNYEK		ORIGINAL ARTICLES	
A módosított „open door” laminoplasztika szerepe a multiszegmentális nyaki gerinccsatorna-szűkület sebészi kezelésében: – 43 eset retrospektív elemzése	15	Role of modified open-door laminoplasty in the treatment of multilevel cervical spinal stenosis: a retrospective analysis of 43 cases	15
Vitanovics Dusan, Bárány László, Papp Zoltán, Padányi Csaba, Balogh Attila, Banczerowski Péter		Dusan Vitanovics, László Bárány, Zoltán Papp, Csaba Padányi, Attila Balogh, Péter Banczerowski	
A lacosamid hatékonysága a gyógyszeres kezelési előzmények tükrében. Klinikai tapasztalatok felnőttkori parciális epilepsziában	23	The efficacy of lacosamide in relation to antiepileptic drug history. Clinical experiences in adult partial epilepsy	23
Barcs Gábor, Szücs Anna, Horváth András, Kamondi Anita		Gábor Barcs, Anna Szücs, András Horváth, Anita Kamondi	
A kritikus állapotú betegek esetében jelentkező neuropathia (CIP) súlyosságának és lefolyásának vizsgálata szeptikus betegek körében: prospektív obszervációs vizsgálat	30	Assessment of severity and time course of critical illness neuropathy in septic patients: a prospective observational study	30
Nemes Réka, Fülep Zoltán, László István, Sárkány Péter, Fekete Klára, Mechler Ferenc, Fülesdi Béla		Réka Nemes, Zoltán Fülep, István László, Péter Sárkány, Klára Fekete, Ferenc Mechler, Béla Fülesdi	
Intraoperatív elektrofiziológia elokvens idegrendszeri struktúrákat érintő idegsebészeti beavatkozások során	37	Intraoperative electrophysiological monitoring during neurosurgery on eloquent structures	37
Fekete Gábor, Novák László, Eröss Lóránd, Fabó Dániel, Bognár László		Gábor Fekete, László Novák, Lóránd Eröss, Dániel Fabó, László Bognár	
K-vitamin-antagonisták által biztosított antikoaguláció eredményessége pitvarfibrillációban szenvedő akut stroke-betegek körében – hazai tapasztalatok	47	Efficacy of anticoagulation with vitamin K antagonists in acute stroke patients with atrial fibrillation – Hungarian results	47
Sas Attila, Csontos Krisztina, Lovász Rita, Valikovics Attila		Attila Sas, Krisztina Csontos, Rita Lovász, Attila Valikovics	
Osteoporoticus kompressziós csigolyatörések kezelése PMMA-augmentált csavaros transpedicularis rögzítéssel	52	Treatment of osteoporotic vertebral compression fracture with PMMA augmented pedicle screw fixation	52
Padányi Csaba, Misik Ferenc, Papp Zoltán, Vitanovics Dusan, Balogh Attila, Veres Róbert, Lipóth László, Banczerowski Péter		Csaba Padányi, Ferenc Misik, Zoltán Papp, Dusan Vitanovics, Attila Balogh, Róbert Veres, László Lipóth, Péter Banczerowski	
ESETISMERTETÉSEK		CASE REPORTS	
Zárványntestés myositis	59	Inclusion body myositis	59
Bodoki Levente, Vincze Melinda, Griger Zoltán, Csonka Tamás, Dankó Katalin, Hortobágyi Tibor		Levente Bodoki, Melinda Vincze, Zoltán Griger, Tamás Csonka, Katalin Dankó, Tibor Hortobágyi	
Közép-Kelet-Európa első genetikai vizsgálattal igazolt dentatorubral-pallidolusian atrofias betege	68	The first identified Central-Eastern European patient with genetically confirmed dentatorubral-pallidolusian atrophy	68
Zádori Dénes, Tánzos Tímea, Jakab Katalin, Vécsei László, Klivényi Péter		Dénes Zádori, Tímea Tánzos, Katalin Jakab, László Vécsei, Péter Klivényi	
KONGRESSZUSI NAPTÁR	72	CONGRESS CALENDAR	72



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:
Wörwag Pharma Kft. (2. borítóoldal), UCB Magyarország Kft. (22. oldal), Pfizer Gyógyszer-kereskedelmi Kft. (46. oldal)

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



IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE CSAK EGY HÍVÁS!

Akár meghosszabbítani szeretné korábbi előfizetését, akár újat kíván kötni, Önnek nincs más dolga, mint felhívni bennünket az 1 316 4598 számon, ahol személyesen egyeztethet sokszínű további ajánlatunkról is:

- ingyenesen igényelhet példányt az Önnél hiányzó korábbi számainkból*
- igény esetén tematikus válogatást küldünk Önnek korábbi cikkeinkből
- további 9 lapból választhat előfizetése mellé, kedvező keresztelőfizetési konstrukcióban.

Hívja az **1 316 4598**-as telefonszámot!
(nem emelt díjas telefonszám)

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

AZ EGYETLEN IMPAKTFAKTORRAL RENDELKEZŐ,
MAGYAR NYELVŰ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT
MAGYARORSZÁGON.

* a kiadó rendelkezésére álló portfóliójából, maximum 2 példány erejéig.

Az előfizetési díj:	7900 Ft/év.
Előfizetői csomagjainkról bővebben:	www.elitmed.hu/kiadvanyaink//ideggyogyaszatiszemle
Ön csekken vagy átutalással is megrendelheti a lapot vagy emailen is leadhatja rendelését:	Bankszámlaszám: 10404089-40810913, terjesztes@lam.hu
Kiadja:	Literatura Medica Kiadó

KEDVES SZERZŐINK, LEENDŐ SZERZŐINK ÉS OLVASÓINK!

Szerkesztőbizottsági fejlesztési állásfoglalás

A szerkesztőbizottság – személyes nyílt vitát és az előzetes munkaanyag tárgyalását követően – a Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle fejlesztési irányát a 2015–18 közötti időszakban az alábbiakban határozza meg:

a. A papírkiadvány változatlan mennyiségi és minőségi kereteinek fenntartása mellett el kell indítani a lap elektronikus változatát.

b. Ezzel párhuzamosan meg kell valósítani az elfogadott kéziratok előzetes (doi.) megjelenési azonosítását.

c. A szükséges fejlesztést követően, igény esetén – térítés ellenében – a szerzők magyar nyelvű cikkei az elektronikus felületen angol nyelven, teljes formájukban is megjelenhetnek (és fordítva).

d. A papírtermék szakmai gyakorlati „értékének” fokozása (és ez által az előfizetések növelése) céljából a kötetben rendszeresen jelenjenek meg a mindennapi betegellátáshoz szükséges hatályos rendeletek, ajánlások és egyéb szakmai anyagok.

(A szükséges anyagokat a tulajdonos társaságok illetékesei szolgáltatják.)

e. A kéziratok terjedelmét 2015-től behatároljuk. E szerint az alábbi limiteket iktatjuk be:

	Szerzők száma	Szöveg (szó)	Ábra	Irodalmi tételszám
Eredeti közlemény:	7	4000	6	15
Összefoglaló közlemény:	3	6000	6	30
Rövid közlési formák:	7	1500	3	10

2014. november 26.

Szívélyes kollegiális üdvözlettel:

Rajna Péter és Tajti János

Gerincmentor[®]

MINDENKINEK, AKI VALAHA IS PANASZKODOTT DERÉK- VAGY HÁTFÁJÁSRA!

A mindennapok során számos tevékenység helytelen alkalmazása hozzájárulhat a gerincproblémák és az ezzel járó panaszok kialakulásához. Tudja Ön, hogyan kell helyesen vasalni, cipekedni, főzni, kerti munkát végezni vagy éppen tévézni?



WWW.GERINCMENTOR.HU



Videotár

rövid, látványos és gyakorlatias kisfilmek a leggyakoribb tevékenységekről és helyes kivitelezésükről

5 napos tréning

a feliratkozást követő 5 napban napi két gyakorlatot javasolunk Önnek e-mailen



Öndiagnózis

kérdőívünk segítségével gyors választ kaphat derékfájása súlyosságáról*



10 titkos tipp

hogy munka közben is erősítse hátizmait

szakemberek gyakorlatában leggyakrabban felmerülő

Kérdések és tévhitek

* A gerincmentor.hu oldalon található egészségügyi, életmód, orvosi információk és különféle emberi gyógyítással kapcsolatos ismeretek is. Ezek azonban csak tájékoztató jellegűek és nem helyettesíthetik a saját orvos vagy egészségügyi szakember által adott tanácsokat.

BŐVÜLŐ TERÁPIÁS SPEKTRUM RELAPSZÁLÓ-REMITTÁLÓ SCLEROSIS MULTIPLEXBEN: DIMETIL-FUMARÁT

MATOLCSI Judit, RÓZSA Csilla

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Neurológiai Osztály, Budapest

EXTENDING THERAPEUTIC POSSIBILITIES IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS: DIMETHYL FUMARATE

Matolcsi J, MD; Rózsa Csilla, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2015;68(1-2):7-14.



A dimetil-fumarát (DMF) nemrégiben (USA, 2013. március; EU, 2014. január) törzskönyvezték új, orális terápiás készítmény a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (RRSM) kezelésére. A gyógyszer az eddiektől eltérő, új, gyuladáscsökkentő és citoprotektív patomechanizmussal közelíti meg az SM terápiáját – farmakodinámiás hatása elsősorban a nukleáris faktor [erythroid derived 2-like 2 (Nrf2)] transzkripciósi útvonal aktiválásán keresztül, az Nrf2-függő antioxidáns gének serkentő szabályozásával valósul meg. A gyógyszer bevezetését kiterjedt klinikai vizsgálati program előzte meg, két nagy, két évig tartó placebo-kontroll, véletlen besorolásos, multicentrikus, multinacionális fázis III. vizsgálat. A DEFINE és CONFIRM vizsgálatok több mint 2600 RRSM-beteg bevonásával egyértelműen bizonyították a DMF (2×240 mg/nap) klinikai hatékonyságát az éves relapszusrata (ARR) és a relapszust elszenvedő betegek arányának csökkentésében a vizsgálat két éve alatt. A tartós tüneti rosszabbodást csökkentő hatás a DEFINE vizsgálatban szignifikáns volt, a CONFIRM vizsgálatban csak pozitív tendencia mutatkozott. Meggyőző hatékonyságot mutatott a szer az MRI-paraméterek vonatkozásában: mindkét vizsgálatban szignifikánsan csökkent az új/növekvő T2-jelintenzív góccok és a gadolínium (Gd) -halmozó góccok száma is a placebohoz képest. A gyógyszer jól tolerálható és biztonságosnak bizonyult az eddigi eredmények alapján, leggyakoribb mellékhatásként kipirulás és gastrointestinalis mellékhatások fordultak elő, a kiemelten fontos biztonságossági paraméterek – súlyos fertőzések, malignitás – kockázata nem növekedett. A hatékonyság és biztonságosság hosszú távú megítélésére jelenleg is folyik az ENDORSE vizsgálat, melynek négyéves, köztes eredményei megerősítették a korábbi vizsgálatok tapasztalatait. Összefoglalva: bár további adatok, elsősorban összehasonlító vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a dimetil-fumarát hatékonyságát és biztonságosságát pontosan meg tudjuk ítélni a többi SM-terápiához viszonyítva, egy bizonyos: a dimetil-fumarát az RRSM terápiás palettáján jelentős új szereplőnek ígérkezik.

Dimethyl fumarate (DMF) is a novel oral therapy that has recently been approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Dimethyl fumarate shows anti-inflammatory and cytoprotective properties that are thought to be mediated primarily via activation of the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 - Nrf2 transcriptional pathway, which up-regulates the genes involved in the cellular response to oxidative stress. The drug was evaluated in 2 large, randomized, double-blind, multicentric, multinational, 2-year, phase III clinical trials. The DEFINE and CONFIRM trials, conducted with over 2600 adult patients suffering from RRMS, unequivocally confirmed the efficacy of DMF (2×240 mg daily) in reducing the annualized relapse rate (ARR) and reducing the proportion of patients with MS relapse at 2 years. Significantly reduced sustained disability progression was observed with the drug versus placebo in DEFINE, while the same tendency was seen in CONFIRM. The MRI results of the studies were also convincing: DMF significantly reduced the number of new/enlarging T2-hyperintense lesions and the number of Gd-enhancing lesions compared to placebo. Dimethyl fumarate was generally well tolerated and no safety concern has been raised. Adverse events that occurred most frequently included flushing and gastrointestinal events. The long-term efficacy and tolerability of dimethyl fumarate is currently being investigated in the ENDORSE trial, with interim results demonstrating the same results as the two previous studies. In conclusion, although further, mostly comparative data are needed to fully establish the relative efficacy and tolerability of dimethyl fumarate compared with other therapies, dimethyl-fumarate is a valuable addition to the therapeutic options available for RRMS.

Kulcsszavak: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, orális terápiák, dimetil-fumarát, DEFINE, CONFIRM

Keywords: relapsing-remitting multiple sclerosis, oral therapies, dimethyl-fumarate, DEFINE, CONFIRM

Levelező szerző (correspondent): Dr. RÓZSA Csilla, Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Neurológiai Osztály; 1204 Budapest, Köves u. 1. E-mail: rozsa.csilla@jahndelpest.hu

Érkezett: 2014. október 20. Elfogadva: 2014. december 2.

www.elimed.hu

A sclerosis multiplex (SM) fiatal felnőttkorban kezdődő, komplex, autoimmun-gyulladásos, illetve neurodegeneratív patomechanizmusú, gyógyíthatatlan betegség¹. A betegség természetes kórfolyását befolyásoló, a betegség aktivitását csökkentő első β -interferon-készítmény alapvizsgálata mintegy 25 éve kezdődött². Ebben a 25 évben számos új gyógyszert fejlesztettek ki, döntően a betegség gyulladásos (immun-) komponensét befolyásoló készítményeket, melyek többsége parenterális formában alkalmazható. Az injekciós/infúziós készítmények kényelmetlenségét nélkülöző orális terápiák iránti betegigény érhető, így reményeink szerint a szájon keresztül bevehető készítmények tovább növelik majd a terápiás adherenciát. A legújabb, Európában, és így hazánkban is törzskönyvezett, 2014. október 1. óta finanszírozott készítmény, a Tecfidera® enteroszolvens dimetil-fumarátot (DMF, régebben BG-12) tartalmazó mikrotablettákból álló kapszula³.

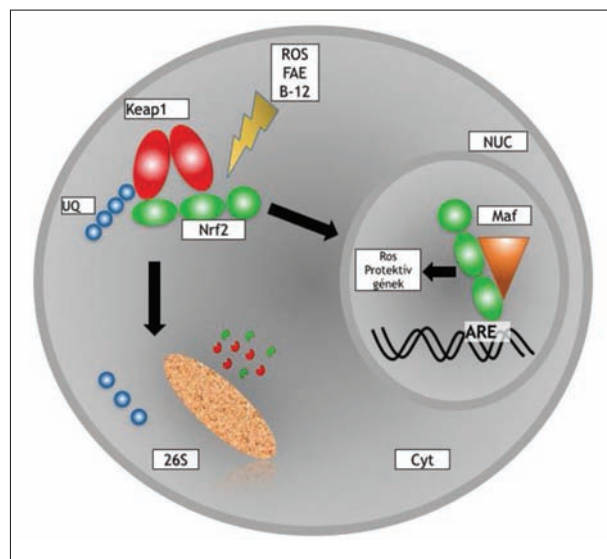
A dimetil-fumarát hatásmechanizmusa és története

FARMAKOKINETIKA

A DMF a Krebs-ciklus köztes termékét képező fumársav származéka, mely gyulladáscsökkentő, immunmoduláló és citoprotektív tulajdonságai révén fejt ki hatását. Elsődleges metabolitja a monometil-fumarát (MMF), a vékonybélbe jutó DMF nagy része gyorsan hidrolizálódik MMF-fé, kevesebb mint 0,1%-a ürül ki a vizelettel DMF formájában⁴⁻⁶. Az MMF a vérben valamivel később jelenik meg, ha étkezéssel együtt juttatjuk a szervezetbe, az 5-6 órával később kialakuló plazmaszűcskoncentrációt azonban az étkezés nem befolyásolja. Az MMF tovább metabolizálódik a citromsavciklus során, víz és szén-dioxid a végtermék, csak elenyésző arányban ürül MMF formájában a széklettel és vizelettel. Az MMF koncentrációjától függetlenül, 27–45%-ban kötődik plazmafehérjékhez, és nem akkumulálódik a szervezetben. A fumársavészterek metabolizmusa a CYP (citokróm P450) rendszertől független, részben ennek köszönhetően gyógyszer-interakciókra nemigen kell számítanunk a kezelés során^{3, 5}.

A kiválasztódás elsődleges útja a szén-dioxid-kilégzés (60%), minimális a vesén (16%) keresztül és a széklettel (1%) történő ürülés. Az MMF terminális felezési ideje gyors, 24 óra elteltével már nem mutatható ki a vérből³⁻⁵.

A testsúly, nem, életkor, nem befolyásolják a gyógyszer farmakokinetikáját, így dózismódosítás-



1. ábra. Vázlatos áttekintés az Nrf2 intracelluláris életciklusáról. Fiziológias körülmények közt az Nrf2 egy Keap 1 dimerhez kötődik. A Keap 1 ubiquitinálódik és lebomlik a 26S proteaszómában. ROS jelenlétében gátolt az Nrf2 Keap 1-kötése, ilyenkor az Nrf2 a sejtmagba transzlokálódik. A Keap 1-kötést a FAE vagy a BG-12 is gátolhatja, további Nrf2-transzlokációt idézve elő. A magban az Nrf2 egy kis Maf fehérjével asszociál. Az Nrf2/Maf komplex bekötődik az ARE boxhoz és megkezdődik a ROS-védelem géneinek átírása

ra nincs szükség ezek függvényében. Máj-, illetve vesekárosodás esetén sem szükséges az adag csökkentése. Fontos kiemelni, hogy az in vitro CYP-indukciós vizsgálatok nem mutattak interakciót az orális fogamzásgátlók és a DMF között, ennek ellenére a gyógyszer alkalmazási előírata szerint a fogamzásgátlás biztonsága érdekében az orális fogamzásgátló mellett mérlegelendő a nem hormonális fogamzásgátlás alkalmazása³⁻⁵.

PATOMECHANIZMUS

Nem teljesen tisztázott, hogy a dimetil-fumarát milyen mechanizmusokkal fejt ki terápiás hatását sclerosis multiplexben, azonban a preklinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy farmakodinámiás hatásait elsősorban az Nrf2 [eritroid eredetű 2-es típusú nukleáris faktor (NF-E2) -szerű faktor 2] elnevezésű transzkripciófaktor aktivációja közvetíti. Az Nrf2 útvonala révén antioxidáns enzimek egész sora aktiválódik, a sejt saját védelmi rendszerét fokozva így az oxidatív stresszel szemben⁶⁻⁹ (**1. ábra**).

A DMF Nrf2-függő antioxidáns génszintézis szabályozó (up-regulation) hatása [például NAD(P)H: kinon oxidoreduktáz 1 (NQO1)] SM-

beteges esetében is bebizonyosodott¹⁰. Egyéb sejtprotektív gének (például fázis-2 detoxikáló enzimek) expressziójának indukálása is igazolódott a preklinikai vizsgálatokban, SM-betegek körében pedig kimutatták, hogy a DMF indukálja a gyulladáscsökkentő citokinek expresszióját (például IL-10), és fokozza a CD4+ lymphocyták apoptózisát⁵. Érdekességként megemlíthető, hogy mivel a DMF hatásmechanizmusa minden eddig alkalmazott SM-terápiától eltér, új farmakoterápiás csoportba sorolták be a gyógyszert: „az idegrendszer egyéb gyógyszerei” közé (ATC kód: N07XXX09).

TÖRTÉNELMI ÁTTEKINTÉS

A fumársavat az élelmiszervegyszerek kezdték először alkalmazni, savreguláló hatásának és gyümölcsös ízének köszönhetően a mai napig is megtalálható üdítőitalok adalékanyagaiban⁶. Orvosi célra először a bőrgyógyászatban alkalmazták, psoriasisban figyelték meg a fumársavészterek hatékonyságát. Hivatalos gyógyszer 1994-ben lett – német területeken – a Fumaderm, mely dimetil-fumarátból és fumársavészterek sóinak keverékéből áll, psoriasis kezelésében alkalmazott készítmény. A kilencvenes évek végén egy bochumi neurológus, *Horst Przuntek* figyelt fel arra, hogy a psoriasisuk miatt Fumadermmel kezelt SM-betegeinek a neurológiai betegsége is stabilizálódott a kezelés hatására⁶. Ez a megfigyelés indította el azt a gyógyszerfejlesztést, melynek eredményeképpen végül 2013-ban két nagy, összesen 2651 beteg részvételével lebonyolított fázis III. vizsgálatot követően a DMF-et törzskönyvezték a relapszáló-remittáló SM kezelésében^{11, 12}.

A dimetil-fumarát klinikai vizsgálatai relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben

2008-ban közzölték a BG-12 (DMF korábbi neve) IIb fázisú vizsgálatának eredményeit. A vizsgálatba 257, 18–55 év közötti SM-beteget vontak be, akik napi 120 mg, 3×120 mg, 3×240 mg DMF-et vagy placebo-t kaptak a 24 hetes vizsgálat során. A vizsgálat elsődleges végpontja neuroradiológiai volt: az új, gadoliniumot halmozó (Gd+) laesiók számának alakulása. A 3×240 mg DMF-et szedő betegeknél szignifikáns hatás mutatkozott: 69%-kal (1,4, míg a placebo-csoportban 4,5; $p < 0,0001$) csökkent az új Gd+ laesiók száma a vizsgálat 12–24. hetében a placebohoz képest. A többi, másodlagos végpontként kitűzött MRI-paraméter vonatkozásában – az új, illetve növekvő T2-gócok és a T1-jelszegény

gócok száma – is szignifikánsan hatékonyan bizonyult a gyógyszer. Az éves relapszusráta (annualized relapse-rate, ARR) 32%-kal csökkent (0,44 vs. 0,65, $p = 0,272$)¹³. Az ígéretes vizsgálatot további két III. fázisú vizsgálat követte.

III. FÁZISÚ VIZSGÁLATOK: DEFINE, CONFIRM

A DEFINE elnevezés betűszó az angol Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis elnevezésből ered, míg a CONFIRM a Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis nevű vizsgálat rövidítéséből^{11, 12}.

Mindkét multicentrikus, véletlen besorolásos, placebokontrollos vizsgálat két évig tartott azonos bevonási és kizárási kritériumokkal, hasonló elsődleges és másodlagos klinikai, illetve a betegek egy részében MRI-végpontokkal. Mindkét vizsgálatban a dimetil-fumarát két dózist vizsgálták: 2×240 mg és 3×240 mg dózist, placebohoz viszonyítva. A jelenleg törzskönyvezett gyógyszer a 2×240 mg-os DMF, a továbbiakban az ezzel a dózissal kapott eredményeket ismertetjük. (A legfontosabb eredmények összefoglalva az **1. táblázatban** találhatók).

A dimetil-fumarát hatékonysága

DEFINE VIZSGÁLAT

A vizsgálatban 1234 (ITT = beválasztás szerinti populáció) 18–55 év közötti, relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő beteg vett részt, akiknek vagy egy klinikai relapszusa volt a vizsgálat megkezdését megelőző 12 hónapban, vagy Gd-halmozó laesio mutatkozott a beválasztást megelőző hat héten belül elvégzett koponya-MRI-n. A vizsgálati karok statisztikailag kiegyensúlyozott betegcsoportokból tevődtek össze, 72–75% volt a nőbetegek aránya, 38 év körüli átlagéletkorral, 70 kg körüli átlagtest-súllyal, 5,1–5,8 éves betegségtartammal. A vizsgálatot megelőző évben a betegeknek mindhárom csoportban átlagosan 1,3 relapszusuk volt. A betegek átlag-EDSS-értéke 2,36–2,48 között mozgott, 75%-uknak 1–3,5 közötti volt az EDSS-értéke a kiinduláskor, a legmagasabb EDSS-érték 5,0 (3–4%), a legalacsonyabb 0 (5–7%) volt. A Gd+ laesiók száma 1,2–1,6 között változott, a betegek túlnyomó többségének kilencnél több T2-jelgazdag góca volt a kiindulási MR-en.

Négyszáznyolc beteg került a placebo-, 410 a 2×240 mg-ot szedő, és 416 a 3×240 mg-os karra. Az MRI-csoportban (540 beteg) szűrési, 24, 48 és

1. táblázat. A III. fázisú klinikai vizsgálatok legfontosabb eredményei

Végpont	DEFINE	CONFIRM		Integrált elemzés
	2×240 mg DMF (%)	2×240 mg DMF (%)	glatiramer-acetát (%)	
éves relapszusráta (ARR) csökkenés	53 ^a	44 ^a	29 ^b	49 ^a
relapszuskockázat-csökkenés	49 ^a	34 ^b	29 ^b	43 ^a
tartós EDSS-progresszió kockázatcsökkenése	38 ^b	21 ^d	7 ^d	32 ^b
új/növekvő T2-jelgazdag gócok számának csökkenése	85 ^a	71 ^a	54 ^a	78 ^a
új T1-hipointenzív gócok számának csökkenése	72 ^a	57 ^a	41 ^b	65 ^a
nagyobb számú Gd+ góc kialakulási esélyének csökkenése	90 ^a	74 ^a	61 ^a	83 ^a

^a p<0,001

^b p≤0,01

^c p<0,05

^d nem szignifikáns

96 hetes MR-vizsgálat történt. A betegek 77%-a fejezte be a vizsgálatot. A vizsgálatból kilépők, a gyógyszer szedését abbahagyók és az alternatív terápiára váltók (az utóbbi akkor volt lehetséges, ha a beteg legalább 48 héten keresztül szedte a vizsgálati készítményt, és a vizsgálat 24. hetén túl legalább egy igazolt relapszusa zajlott, illetve bármikor terápiát válthatott a beteg, ha tartós EDSS-rozsabbodás alakult ki nála) megoszlása hasonló volt a három csoportban.

A vizsgálat elsődleges végpontja a két év alatt relapszust elszenvedett betegek aránya volt. Másodlagos végpontként az éves relapszusrátát (ARR), a tartós progresszió kialakulásáig eltelt időt és a betegek egy részénél az MRI-paraméterek alakulását jelölték meg. Mindkét DMF-fel kezelt csoportban szignifikánsan kisebb volt a vizsgálat két éve alatt relapszust elszenvedett betegek aránya, a 2×240 mg-ot szedő csoportban 26%, szemben a placebocsoportban észlelt 46%-kal (p<0,001). Az éves relapszusráta relatív csökkenése 53%-os volt a placebohoz képest (0,17, illetve 0,36, p<0,001). EDSS-érték-növekedésben megmutatkozó tartós (12 hét) tüneti progresszió a betegek 16%-ánál alakult ki a DMF-fel kezelt, és 27%-ban a placebóval kezelt csoportban, ami szignifikáns, 38%-os relatív kockázatcsökkenést jelent (p=0,005). Szignifikáns volt a csökkenés a halmozó laesiók, valamint az új, vagy növekvő T2-jelfokozott gócok számában is (p<0,001). 85%-kal csökkent az új vagy növekvő T2-gócok száma, és 90%-kal a Gd+ laeioszám növekedésének az esélye. A 2. év végén a kezelt csoportban a betegek 93%-ának nem volt Gd+ góca, míg ugyanez az arány a placebocsoportban 62% volt¹².

CONFIRM VIZSGÁLAT

Ebben a vizsgálatban ugyancsak a placebohoz hasonlították a DMF két dózist – 2×240 mg (Tecfidera) és 3×240 mg, de ezenkívül aktív komparátorként a betegek egy csoportja glatiramer-acetát (GA) -kezelésben részesült. Az utóbbi nyílt kar volt – a vizsgáló és a beteg is tudta, hogy glatiramer-acetátot kap –, viszont a beteg neurológiai státusát értékelő vizsgáló orvos és az MRI-t végző technikusok és a neurológiai vizsgálatot értékelő független bizottság tagjai nem ismerték a beteg terápiáját. A vizsgálatot nem a DMF glatiramer-acetáttal szembeni „szuperioritásának” vagy „non-inferioritásának” bizonyítására tervezték, a vizsgálat nem minősül a glatiramer-acetát és a dimetil-fumarát összehasonlító vizsgálatának.

Elsődleges végpont az éves relapszusráta (ARR) volt, ebben a vizsgálatban másodlagos végpont volt a két év alatt relapszust elszenvedő betegek arányának alakulása, a tünetek tartós progressziójáig eltelt idő, és az MRI-végpontok: az új/növekvő T2-laesiók és az új T1-hipointenzív gócok száma. Harmadlagos végpont volt a DMF és a glatiramer-acetát-kezelés előnyeinek és kockázatának placebohoz viszonyított értékelése, és a Gd-halmozó új laesiók számának alakulása.

A betegbevonási és kizárási kritériumok megegyeztek a DEFINE vizsgálat kritériumaival.

Az ITT-populációt 1417 beteg alkotta. A kiindulási demográfiai és betegségjellemzőkben nem volt érdemi különbség a négy vizsgálati kar betegei között. A betegek 29%-a részesült korábban valamilyen immunmoduláló SM-terápiában. Az MRI-csoportba 736 beteg került, a DEFINE vizsgálathoz

hasonlóan kiindulási, 24, 48 és 96 hetes MR-vizsgálat történt. A vizsgálatot a betegek 80%-a fejezte be, nem volt szignifikáns különbség a betegcsoportok között ebben a vonatkozásban. A terápiát abbahagyó és/vagy alternatív SM-terápiára váltó betegek száma nagyobb volt a placebocsoportban. Terápiaváltás akkor történhetett a vizsgálat keretein belül, ha a beteg legalább 48 hétig kapta a vizsgálati készítményt és két igazolt relapszusa zajlott a vizsgálat ideje alatt. Tartós tüneti progresszió (EDSS-érték legalább 1 pontos rosszabbodása, 0-s kiindulási EDSS-érték esetén 1,5 pontos rosszabbodása, mely 12 hétig tartott) esetén bármikor engedélyezett volt a terápiaváltás.

A 2×240 mg-os dózist szedő csoportban 44%-os relatív ARR-csökkenés igazolódott ($p < 0,001$) a placebóval szemben, a glatiramer-acetáttal kezelt csoportban pedig 29% volt ugyanez az érték, hasonlóan a készítmény eredeti vizsgálatának eredményéhez. (ARR DMF: 0,22, GA: 0,29, placebo: 0,4). Szignifikáns eredmények mutatkoztak az MRI-végpontok vonatkozásában is: valamennyi kezelt csoportban csökkent az új/növekvő T2-jelgazdag (valamennyi kezelt csoportban $p < 0,001$), valamint az új T1-jelzegény gócok száma is (2×240 mg: $p < 0,001$; 3×240 mg: $p < 0,001$; és glatiramer-acetát: $p = 0,002$). A tartós progresszió vonatkozásában nem mutatkozott szignifikáns különbség a hatékony terápiával és a placebóval kezelt betegek között. A placebót kapó betegek körében is meglehetősen alacsony, 17% volt a tartós EDSS-progressziót mutató betegek aránya, a kezelt csoportokban pedig 13% (DMF 2×240 mg) és 16% (GA). A DMF és a glatiramer-acetát utólagos („post-hoc”) összehasonlítása csak az új/növekvő T2-jelgazdag gócok vonatkozásában mutatott szignifikáns különbséget a 2×240 mg DMF javára¹¹.

AZ EREDMÉNYEK INTEGRÁLT ELEMZÉSE

A két vizsgálat eredményeit – miután nyilvánvalóvá vált, hogy a kiindulási jellemzők és a vizsgálatok eredményei is homogének – előre meghatározott módon összevontan is elemezték. 2301 beteg adatai kerültek bele ebbe az elemzésbe. Az összesített értékelés szerint a vizsgálat két évében az éves relapszusráta 49%-os csökkenést mutatott a 2×240 mg-os DMF javára a placebóhoz képest ($p < 0,0001$), 43%-os relatív relapszuskockázat-csökkenést ($p < 0,0001$) és a tartós (12 hét) EDSS-progresszió kockázatának 32%-os csökkenését találták ($p = 0,0034$). A 24 hetes EDSS-progresszió veszélye a második év végére a placebóhoz képest 29%-kal csökkent ($p = 0,0278$). Az MRI-paramétereket illetően az új/növekvő T2-jelgazdag gócok

száma a két év alatt 78%-kal, a T1-jelzegény gócok száma pedig 65%-kal volt kevesebb, mint a placebóval kezelt csoportban ($p < 0,0001$). Csökkent a Gd-halmozódás laesiók száma is – 83%-kal a placebohoz képest ($p < 0,0001$) –, és kisebb volt az agyi atrófia mértéke is^{14–20}.

TOVÁBBI HATÉKONYSÁGI EREDMÉNYEK

A gyógyszer hatékonysága különböző szubpopulációkban is egyértelmű – a klinikailag definitív SM-betegek csoportjában, a terápiaiv és a korábban már kezelt alcsoportban is, az újonnan diagnosztizált betegeknek, valamint a klinikailag aktívabb és kevésbé aktív csoportban is^{14, 15, 18}. Külön figyelmet érdemel az utóbbi időben bevezetett „betegség-aktivitás nélküli”, divatos betűszóval az angol rövidítésből NEDA- („no evidence of disease activity”) betegek számának alakulása. Azok a betegek tartoztak ebbe a csoportba, akiknél sem klinikai betegségaktivitás (relapszus vagy tartós EDSS-progresszió), sem MRI-aktivitás (új/növekvő T2-jelgazdag góc, Gd+ góc) nem mutatkozott. Az integrált elemzés azt mutatta, hogy a DMF 2×240 mg-os dózisban mintegy 2-3-szorosára növeli a NEDA elérésének esélyét¹⁷.

Fontos mutató volt mindkét vizsgálatban a betegek életminőségét tükröző egészséggel kapcsolatos életminőség kérdőív (HRQoL) pozitív alakulása is^{22, 23}. A gyógyszer hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát a jelenleg is folyó ENDORSE vizsgálat alapján fogják megítélni, a négy év után elvégzett időközi elemzés megerősítette a kiindulási vizsgálatok eredményeit^{24–26}.

Biztonságosság, tolerálhatóság

A vizsgálatok (fázis II., DEFINE, CONFIRM, ENDORSE első négy éve) egyöntetűen azt igazolták, hogy a DMF-fel kapcsolatban nem merül fel komolyabb biztonságossági aggály és a gyógyszer jól tolerálható a napi 3×240 mg-os és a későbbiekben Tecfideraként törzskönyvezett 2×240 mg-os dózisban is. A DMF két dózisa (napi 280 mg és napi 720 mg) között nem mutatkozott szignifikáns különbség az eddig lezárult vizsgálatokban sem a hatékonyság, sem a mellékhatásspektrum vonatkozásában. A 2×240 mg DMF-fel kezelt betegcsoportban hasonló arányban fordultak elő nemkívánatos események, mint a placebocsoportban, és ezek általában enyhék vagy mérsékeltek voltak. A továbbiakban a közölt adatok a későbbiekben gyógyszerként törzskönyvezett 2×240 mg-os DMF-adagra vonatkoznak. A vizsgálatot a betegek 12–16%-a

hagyta abba valamilyen nemkívánatos esemény miatt a DMF-karon, és 10–13% a placebokaron. A leggyakoribb mellékhatások (melyek gyakorisága 2–5%-kal meghaladta a placebocsoportét) a kipirulás és a gyomorpanaszok (hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés) voltak. Ezen mellékhatások a kezelés első hónapjában jelentkeztek leggyakrabban, utána idővel csökkentek. Az összevont elemzés szerint a betegek 32%-ánál jelentkezett kipirulás a kezelt csoportban (érdekes módon a betegek 5%-a a placebocsoportban is beszámolt ilyen mellékhatásról). A kipirulás a gyógyszer bevétele után 30–45 perc múlva jelentkezik, jellemzően a mellkas-nyak-arc kipirulásával jár, spontán szűnik 15–30 perc alatt.

A fumarátot szedő betegek 3%-a hagyta abba a gyógyszer szedését a kipirulás miatt, és kevesebb mint 1%-uk tapasztalta ennek a reakciónak súlyos formáját (generalizált erythema, bőrküttetés és/vagy viszketés). Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatból tudjuk, hogy 30 perccel a fumarát előtt bevett, gyomornedv-ellenálló bevonattal nem rendelkező acetilszalicilsavval a kipirulás tünetei megszüntethetők vagy jelentősen enyhíthetők.

A gastrointestinalis mellékhatások aránya 36–41% volt a két vizsgálatban (26% a placebocsoportban) a vizsgálat ideje alatt. Gastrointestinalis mellékhatások miatt a betegek 4%-a hagyta abba a DMF szedését. Ezek a mellékhatások jelentősen enyhíthetők, ha a beteg étkezés közben veszi be a gyógyszert^{11–13, 19, 21}.

Súlyos nemkívánatos esemény a DEFINE és CONFIRM vizsgálatban is kicsit gyakrabban fordult elő a placebocsoportban – leggyakrabban SM-relapszus. Minden egyéb súlyos nemkívánatos esemény – beleértve a daganatokat és a súlyos infekciókat is – alacsony arányban, 2%-ban fordult elő a kezelt és a placebocsoportban is^{11, 12}.

A kezelés során a lymphocytaszám csökken (körülbelül 30%-os csökkenés a kezelés első évében, majd ezen az értéken stabilizálódik), de az átlagos lymphocytaszám többnyire a normálhatáron belül marad, csak a betegek 6%-ánál csökkent a szám a vizsgálat ideje alatt $0,5 \times 10^9$ alá. Ezekben az esetekben sem kellett abbahagyni a terápiát és nem fordult elő súlyos fertőzés sem. Az enyhébb fertőzések gyakoriak voltak mind a DMF (56–64%), mind a placebocsoportban (50–65%). Nasopharyngitis, felső légúti hurut és húgyúti infekció fordult elő leggyakrabban. Korábban közöltek négy progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) -esetet Fumaderm (fumarásvésztereket tartalmazó készítmény, lásd feljebb) mellett, ezek azonban psoriasisban szenvedő betegek voltak, nem pedig SM-betegek. Fontos kiemelni, hogy a bőrgyógyá-

szati betegek nem Tecfiderát kaptak, markáns, tartós lymphopenia előzte meg a PML kialakulását és a betegek megelőzően többnyire egyéb immun-suppresszív gyógyszert is kaptak⁵. A transzamináz (ALT, AST) -szintek megemelkedése előfordult, a DEFINE vizsgálatban gyakrabban a kezelt, mint a placebocsoportban (6, illetve 3%), a CONFIRM vizsgálatban viszont nem volt különbség a két csoport között (6%). Ezekben az esetekben az ALT a normálérték 3×-osára emelkedett. Háromszoros transzaminázemelkedés egy esetben sem társult kétszeres szérumbilirubin-emelkedéssel. Nem észleltek érdemi vesefunkció-rosszabbodást a vizsgálatokban^{11, 12}.

A terhességre vonatkozóan nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre, az FDA jelenleg a gyógyszert a „C kategóriába” sorolja. DMF-kezelés nem javallt terhesség alatt, illetve fogamzóképes korú nők esetében, ha nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlást. (A Tecfiderát csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha egyértelműen szükség van rá, és a lehetséges előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt hatás lehetséges kockázatát²⁷.) Az eddigi 37 SM-beteg és egy egészséges önkéntes terhessége alapján a gyógyszernek nincs teratogén hatása. Terhességi regisztert indítottak a további adatgyűjtéshez.

Megbeszélés

Egészen a közelmúltig a relapszáló-remittáló SM immunmoduláló terápiájának megválasztása egyszerű feladat volt: hasonló hatékonyságú, öninjekciózás formájában hozzáférhető, lényegében csak az adagolás gyakoriságában és mellékhatásspektrumukban különböző terápiák álltak rendelkezésünkre. A natalizumab megjelenésével a hosszú évek óta alkalmazott terápiák „első vonalbeli” („platform”, „ABCR”) terápiává minősültek a hatékonyabb, terápiaeszkálációt lehetővé tevő, havonkénti intravénás infúzió mellett^{28, 29}. Néhány évvel ezelőtt törzskönyvezésre került, majd 2013-ban hazánkban is támogatást nyert az első orális készítmény, a fingolimod, a natalizumabbal megegyező indikációval, döntően második vonalbeli készítményként. A dimetil-fumarát és a teriflunomid európai törzskönyvezése új távlatokat nyitott meg a relapszáló-remittáló SM kezelésében: első vonalban alkalmazható, orálisan szedhető gyógyszerekkel bővült a terápiás lehetőségek tára.

A CONFIRM és a DEFINE két nagy, több mint 2600 betegre kiterjedő III. fázisú vizsgálat volt, melyekben bebizonyosodott, hogy a DMF 2×240 mg-os dózisa pozitív irányban befolyásolja a relap-

száló-remittáló SM-betegség aktivitását: hatékonyan csökkenti az éves relapszusrátát és a relapszust elszenvedő betegek arányát. Markánsan pozitív hatást gyakorol az MRI-paraméterek alakulására, amit ugyancsak a betegség aktivitási mutatójának tartunk²⁰. A gyógyszer Tecfidera® néven törzskönyvezték 2013-ban az Amerikai Egyesült Államokban és 2014-ben az Európai Unióban³, így Magyarországon is: elsőként választható gyógyszer lett a relapszó-remittáló SM hosszú távú terápiájában. Még öröndetesebb a hír, hogy 2014. október 1-jétől a gyógyszert az OEP is támogatja (EÜ100 34/a). A gyógyszer felírhatóságának feltételei hazánkban megegyeznek a többi első vonalbeli, injekciós készítmény feltételeivel: a McDonald-kritériumok által meghatározott, 18 évesnél idősebb, relapszó-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő beteg, amennyiben a terápia szándékolt megkezdése előtt – a gyógyszer alkalmazási előírása szerint – két vagy három éven belül legalább két dokumentált, jelentős klinikai relapszus volt igazolható, és állapota a Kiterjesztett Rokkantsági Skálán (EDSS) kevesebb mint 5,5 (segítség nélkül legalább 100 m a járástávolság) (www.oep.hu).

Nemrégiben megjelent egy figyelemre méltó közlemény, melyben a jelenleg elérhető készítmények lezajlott és közölt vizsgálatainak széles körű statisztikai összehasonlításával (mixed treatment comparison, MTC) megkísérelték a DMF hatékonyságát, biztonságosságát indirekt módon összehasonlítani a többi, már elérhető készítménnyel, hogy könnyebb legyen a napi gyakorlatban elhelyeznünk a gyógyszert a terápia palettán³⁰. A DMF-fel nem történtek direkt összehasonlító vizsgálatok, azonban az analízis és a CONFIRM vizsgálat post hoc analízise alapján úgy tűnik, hogy a gyógyszer hatékonysága meghaladja a többi első vonalbeli készítmény hatékonyságát. A natalizumab hatékonysága szignifikánsan meghaladja a DMF hatékonyságát, a fingolimod szintén hatékonyabbnak bizonyult az éves relapszusrátá csökkenésében, de ezt a különbséget a fenti elemzésben nem találták statisztikailag szignifikánsnak.

Ami a gyógyszer biztonságosságát illeti, a dimetil-fumaráttal folytatott klinikai vizsgálatok során nem vetődött fel a súlyos mellékhatások, azaz a súlyos fertőzések, opportunisták (PML), malignitás emelkedett kockázata. A gyógyszer rövid távon egyértelműen biztonságosnak mondható, a hosszú távú vizsgálat (ENDORSE) folyamatban van, az eddigi, négyéves követés eredményei megnyugtatóak. Természetesen a gyógyszer piaci felhasználásának megindulásával robbanásszerűen meg fog ugrani a gyógyszer biztonságosságára,

tolerálhatóságára vonatkozó adatok mennyisége. A gyógyszer tolerálhatóságát elsősorban a kipirulás és a gastrointestinalis mellékhatások korlátozzák. A betegek tájékoztatásával, némi odafigyeléssel azonban ezek a mellékhatások minimalizálhatók, illetve elviselhetővé tehetők: figyelni kell arra, hogy a gyógyszert mindig étkezéskor vegyék be a betegek, lehet időzíteni a gyógyszer bevitelét, ha már tudja a beteg, hogy a kipirulás mikor kezdődik, meddig tart, és tudatosítanunk kell a betegekben, hogy a mellékhatások idővel csökkenni fognak az esetek jelentős részében. A gyógyszer szedését megelőzően (hat hónapon belül) részletes laboratóriumi vizsgálat javasolt (teljes vérkép, májfunkció-, vesefunkció-, vizeletvizsgálat). A vérkép ismétlése szükséges hat hónap kezelés után, majd 6–12 havonta, illetve bármilyen klinikailag indokolt esetben. Máj- és vesefunkció-kontroll a kezelés megkezdése után három és hat hónappal, majd 6–12 havonta (vagy klinikailag indokolt esetben) javasolt az érvényes magyar alkalmazási előirat szerint²⁷. A gyógyszer kevés ellenjavallata közé a terhesség és szoptatás tartozik a készítménnyel szembeni allergián kívül.

A DMF orális készítmény, naponta kétszer kell bevenni, rövid a felezési ideje, gyorsan kiürül a szervezetből. Mindezek alapján rendkívül fontos, hogy a betegek együttműködése, gyógyszerbevételei fegyelme megfelelő legyen, a betegmonitorozás, -gondozás részét kell képezze a felhasznált gyógyszer mennyiség, a betegcompliance ellenőrzése és a beteg felé történő visszajelzés is. Markáns kognitív zavar esetén megfontolandó, hogy a beteg alkalmas-e a kezelésre.

2. táblázat. Relapszó-remittáló SM kezelésében törzskönyvezett szerek (Európában)

Hatóanyag neve	Kereskedelmi név	Törzskönyvezés ideje*
β-interferon 1b	Betaferon	1995/11/30
β-interferon 1a	Avonex	1997/03/13
β-interferon 1a	Rebif	1998/05/04
glatiramer-acetát	Copaxone	2005/01/13**
natalizumab	Tysabri	2006/06/27
β-interferon 1b	Extavia	2008/05/20
fingolimod	Gilenya	2011/03/17
teriflunomid	Aubagio	2013/08/26
alemtuzumab	Lemtrada	2013/09/12
dimetil-fumarát	Tecfidera	2014/01/30

*<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?>

**http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=22394

Következtetés

Jelenleg Európában már 10 készítmény törzskönyvezett a relapszáló-remittáló SM kezelésében (**2. táblázat**) és 1-2 éven belül további bővülés várható – ígéretes készítményekkel folynak III. fázisú

vizsgálatok. Mindezek alapján elengedhetlenné válik a kezelési algoritmusok, terápiás irányelvek újragondolása a közeljövőben. Ezekben a terápiás algoritmusokban a DMF hatékonysága, biztonságossága és tolerálhatósága alapján vélhetően központi szerepet fog betölteni.

IRODALOM

1. *Compston A, Coles A.* Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648):1502-17.
2. *IFNB Multiple Sclerosis Study Group.* Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
3. *Biogen Idec Ltd.* Tecfidera 240 mg gastro-resistant hard capsules: summary of product characteristics; 2014. [http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28592/SPC/Tecfidera?240mg?gastro-resis tant?hard?capsules/](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28592/SPC/Tecfidera?240mg?gastro-resis%20tant?hard?capsules/). Accessed 14 Feb 2014.
4. *Cada DJ, et al.* Formulary drug review: Dimetil fumarate. *Hosp Pharm* 2013;48(8):668-79.
5. *Burness CB, Deeks ED.* Dimetil fumarate: A review of its use in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2014;28:373-87.
6. *Phillips JT, Fox RJ, MD.* BG-12 in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2013;33:56-65.
7. *Linker RA, De-Hyung L, Ryan S, et al.* Fumaric acid exerts neuroprotective effect in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011;134:678-92.
8. *Van Horsen J, Witte ME, Schreibelt G, de Vries HE.* Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 2011:141-50.
9. *Arnold Ph, Molunder D, DeToledo J, Lucius R, Wilms H.* Pathophysiological processes in multiple sclerosis: focus on nuclear factor related erythroid-2-related factor 2 and emerging pathways. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2014;6:35-42.
10. *Amaravadi L, Gopal S, Gold R, Fox RJ, et al.* Effects of BG-12 on a marker of Nrf2 pathway activation: pharmacodynamic results from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies Poster presented at ECTRIMS, 10-13 Oct 2012, Lyon. *France Mult Scler* 2012;18(S4):239-40.
11. *Fox RJ, et al for the CONFIRM Study Investigators.* Placebo-controlled phase III study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2012;(367)12:1087-97.
12. *Gold R et al for the DEFINE Study Investigators.* Placebo-controlled phase III study of oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2012;(367)12:1098-107.
13. *Kappos L, et al.* Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2008;372:1463-72.
14. *Gold R, Giovannoni G, Phillips JTh, et al.* Efficacy and safety of delayed-release fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler J* 2014; published online 2 July 2014. DOI: 10.1177/1352458514537013.
15. *Bar-Or A.* 2012. Clinical Effects of BG-12 (DMF) in Subgroups of Patients with RRMS An Integrated Analysis ECTRIMS POSTER P466.
16. *Fox RJ.* 2013. Clinical efficacy of BG-12 Integrated ANN P07-097.
17. *Havrdova E.* 2013. BG-12 Treatment for RRMS Increases the Proportion of Patients Free of Measured Clinical and Neurological Disease Activity in Ph3 Studies AAN Poster P07.106.
18. *Hutchinson M.* 2013. Clinical Efficacy of BG-12 (DMF) for RRMS According to Prior Therapy AAN POSTER P07.128.
19. *Meltzer H.* GI Tolerability Events Integrated AAN POSTER P01. 2013, 164.
20. *Miller DL, Gold R, Fox RJ, et al.* Imaging Outcomes in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. P920; ECTRIMS 2012.
21. *Selmaj K, Fox RJ, Gold R, et al.* Safety and Tolerability of BG-12 (Dimetil Fumarate) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of the Placebo-controlled Studies P484; ECTRIMS 2012.
22. *Kappos L, Gold R, Arnold DR, et al.* Quality of life outcomes with BG-12 (dimetil fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The DEFINE study. *Mult Scler*:2014 20: 243 originally published online 22 October 2013 DOI: 10.1177/1352458513507817.
23. *Kita M, Fox RJ, Phillips Th, et al.* Effects of BG-12 (dimetil fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* published online 22 October 2013 DOI: 10.1177/1352458513507818.
24. *Arnold DL, Fox RJ, Gold R, et al.* Four-year follow-up of delayed-release dimetil fumarate treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Integrated Magnetic Resonance Imaging (MRI) Outcomes from DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE Extension Study; P3160, AAN 2014.
25. *Gold R, Phillips JT, Bar-Or A, et al.* Four-Year Follow-up of Delayed-Release Dimetil Fumarate Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Integrated Clinical Efficacy Data from DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE Extension Study; P3173, AAN2014.
26. *Phillips JT, Fox RJ, Selmaj K, et al.* Safety profile of delayed release dimetil fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Long-term Interim Results from the ENDORSE Extension Study; P2200, AAN2014.
27. *Tecfidera®* – magyar alkalmazási előirat 2014. július.
28. *Rózsa Cs, Csépany T.* Új távlatok a sclerosis multiplex terápiájában: Tysabri kezelés. *Orvostovábbképző Szemle* 2011. márc. különszám.
29. *Rajda C, Bencsik K, Vécsei L.* A natalizumab alkalmazása sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2008;61(5-6):204-8.
30. *Hutchinson M, Fox RJ, Kurukulasuriya NC, et al.* Efficacy and safety of BG-12 (dimetil fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Current Medical Research & Opinion* 2014,30(4):613-27.



ROLE OF MODIFIED OPEN-DOOR LAMINOPLASTY IN THE TREATMENT OF MULTILEVEL CERVICAL SPINAL STENOSIS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 43 CASES

Dusan VITANOVICS¹, László BÁRÁNY², Zoltán PAPP¹, Csaba PADÁNYI¹, Attila BALOGH¹, Péter BANCZEROWSKI^{1, 2}

¹Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

A MÓDOSÍTOTT „OPEN DOOR” LAMINOPLASZTIKA SZEREPE A MULTISZEGMENTÁLIS NYAKI GERINC-CSATORNA-SZŰKÜLET SEBÉSZI KEZELÉSÉBEN: 43 ESET RETROSPEKTÍV ELEMZÉSE

Vitanovics D, MD; Bárány L; Papp Z, MD; Padányi Cs, MD; Balogh A, MD; Banczerowski P, MD

Ideggyogy Sz 2015;68(1–2):15–21.



Background and purpose – Symptomatic degenerative multilevel cervical spinal stenosis - beside other methods - is often treated using the open-door laminoplasty. This procedure aims to decompress the spinal cord and preserve the stability of the cervical spine. The efficiency and safety of the method was proved by numerous Japanese and American studies, also the technique related complications are well known.

We treated 43 patients with symptomatic multilevel cervical spine stenosis using the open-door laminoplasty as a surgical procedure of choice in the National Institute of Clinical Neurosciences between 2009 and 2012. In this article we analyse our results and the related literature is discussed.

Methods – Symptomatic patients with a minimum of three-segment cervical spine stenosis and radiologically proved myelopathy or with electrophysiologically verified subclinical myelopathy were selected for laminoplasty. Patients in whom cervical kyphosis was present were operated on using laminectomy and posterior fusion. Postoperative control CT, MRI and/or X-ray images were made after the surgery and at six weeks, three, six and 12 months after the operation and in the same time neurological evaluation was performed. The modified Japanese Orthopaedic Association (mJOA) scale value was assigned to patients preoperatively, six weeks, three, six and 12 months after the operation. The statistical difference between the groups of data was tested by chi square test.

Results – The average follow-up time was 27 months (minimum seven, maximum 42). According to the mJOA scale, 26 patient's condition (61%) improved, in 13 cases (30%) remained unchanged, and in one case (2%) we detected neurological deterioration. We lost three patients during the follow up period. The median of mJOA preoperatively was 12 (minimum eight, maximum 18), while six week postoper-

Bevezetés – A multiszegmentális degeneratív nyaki gerinc-csatorna-szűkület sebészi kezelésében – más eljárások mellett – gyakran használt módszer a módosított „open-door” laminoplasztika. A műtét célja a gerincvelő dekompressziója a gerinc stabilitásának párhuzamos megőrzésével. A módszer hatékonyságát és biztonságát számos japán és észak-amerikai vizsgálat eredménye bizonyította, emellett a technika szövődményei is jól ismertek.

Célkitűzés – Célunk az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben 2009 és 2012 között nyaki gerinc-csatorna-szűkület miatt módosított open-door laminoplasztikán átesett 43 beteg posztoperatív eredményeinek retrospektív elemzése a nemzetközi irodalom tükrében.

Módszer – Ha a tünetekkel rendelkező betegeinknél radiológiailag igazolt, minimum három szegmensre kiterjedő nyaki gerinc-csatorna-szűkület állt fenn, myelopathiával vagy elektrofiziológiailag igazolt szubklinikus myelopathia volt igazolható, laminoplasztikára került sor. Nyaki kyphosis esetén laminectomia és hátsó fixáció volt a választott eljárás. Posztoperatív kontroll-CT-, -MRI- és/vagy röntgenfelvételek készültek a műtétet követően, valamint hat hét, három, hat és 12 hónap elteltével. Ugyanezekben az időpontokban neurológiai vizsgálatokra is sor került. A betegek állapotát a preoperatív, majd a posztoperatív hat hét, három, hat és 12 hónap elteltével a módosított Japanese Orthopaedic Association (mJOA) -skála alapján értékeltük. A csoportok közötti eltéréseket χ^2 -próbbával teszteltük.

Eredmények – Az átlagos követési idő 27 hónap volt (7–42). Az mJOA-skála alapján 26 beteg (61%) állapota javult, míg 13-é (30%) nem változott és egy esetben (2%) tapasztaltunk romlást. A követési idő alatt három beteg esett ki. A preoperatív mJOA-értékek mediánja 12 (8–18), majd a posztoperatív 6. héten 14 (10–17) volt. Három, hat és 12 hónap elteltével a medián nem változott, amely jelzi, hogy a

Correspondent: Péter BANCZEROWSKI MD, PhD, National Institute of Clinical Neurosciences, Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, H-1145 Budapest, Amerikai út 57., Hungary.
Phone: +36 1 251-2999, Fax: +36 1 251-5678. Email: banczerowski.peter@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2014. április 14. Elfogadva: 2014. augusztus 26.

ative mJOA was 14 (minimum 10, maximum 17). Three, six and 12 months mean value of mJOA was 14 which shows that the improvement in patients' condition remained stable at one year after surgery. The difference was statistically significant ($p < 0.05$). The canal's average anteroposterior diameter on CT was 8.29 ± 0.92 mm at the level of C III, while after the operation we measured 15.16 ± 1.02 mm; 7.54 ± 0.62 mm at the level of C IV before, and 15.29 ± 0.2 mm after; 9.05 ± 0.48 mm at the level of C V before and 17.23 ± 0.4 mm after the surgery. The differences proved to be significant ($p = 0.0001$).

Conclusion – According to our experiences the modified open-door laminoplasty is an efficient and safe method for the treatment of symptomatic multilevel cervical spinal stenosis.

Keywords: cervical myelopathy, multilevel cervical stenosis, open-door laminoplasty

With increasing age, a significant part of the population shows radiological signs of spondylosis or discopathy, leading to stenosis of the spinal canal, usually in the region of the cervical spine (multilevel cervical stenosis). Although congenital stenosis is also possible, this is mostly result of progressive disc degeneration, accompanied by disc protrusion or herniation, formation of ventral spondylophyte, thickening of the ligamentum flavum, hypertrophy of the dorsal facets and ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL). These changes cause local damage to the spinal cord, and also affect the vessels feeding it. There is a close association between the presence of spinal stenosis and the occurrence of cervical myelopathy which peaks between the ages of 50 and 60¹.

Clinical course of the disease is highly variable. Symptoms usually develop slowly. Enhanced reflexes, spasticity, pyramidal tract symptoms are characteristics of this disease, sensory disturbances are usually not related to dermatomes. According to the literature most symptoms worsen over the years. There is evidence that about 5% of all patients with asymptomatic spinal cord compression become symptomatic each year². There are also patients with an acute clinical course. In patients with asymptomatic, but severe stenosis acute spinal cord compression after a minor trauma may lead to tetraparesis or even tetraplegia.

The suitable strategy for the treatment of symptomatic multilevel cervical spinal stenosis, has to be chosen carefully. It can consist of conservative treatment options as well as surgical solutions. In cases with myelopathy surgical treatment is pre-

ferred, because the myelopathy can rapidly lead to persistent deterioration. It is important to mention that no conclusive evidence exists which proves superiority of surgery over the conservative treatment when myelopathy is not present³.

The goal of the surgery is to decompress the cervical spinal cord. To achieve this, space occupying elements must be removed. This can be done ventrally, by resection of the intervertebral disc, removal of the spondylophytes, in some of the cases the body of the vertebra, or dorsally by removing the ligamentum flavum, hypertrophic facets, laminae. The decision on dorsal or ventral decompression depends on many factors: the number of affected segments, how is the alignment and instability of the cervical spine, is OPLL present or not, how severe is the accompanying neck pain, how old is the patient, etc. and the surgeon's experience in using the different techniques.

Következtetés – Eredményeink alapján a módosított open-door laminoplasztika hatékony és biztonságos eljárás a multiszegmentális nyaki gerincsatorna-szűkület sebészi kezelésében.

Kulcsszavak: nyaki myelopathia, multiszegmentális nyaki gerincsatorna-szűkület, open-door laminoplasztika

The long-term results of ventral approaches and dorsal decompression are equivalent.

With the aim of preserving and reconstructing the posterior structures and preventing the frequently reported postoperative complications, various types of laminoplasty techniques have been described⁴⁻⁹. The laminoplasties are divided two main group: unilateral (open door procedure) and bilateral (double door or French door) laminoplasty¹⁰. Several publications deal with different techniques of reconstruction of the laminar roof, which is proved to be a valuable alternative to laminectomy. In addition laminoplasty can be use in cases where the anterior approach is not recommended. In the past many clinical study demonstrated the

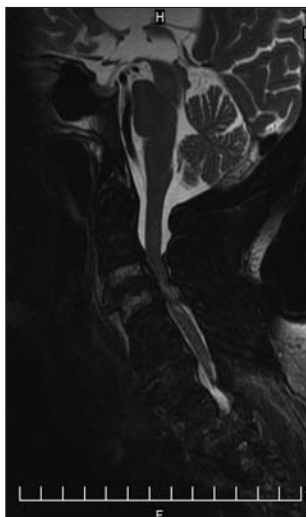


Figure 1. T2 weighted MRI image shows spinal canal stenosis at the level of C III-V



Figure 2. T2 weighted cervical MRI image shows no signs of stenosis six months after the operation: in addition the vertical alignment has changed

efficiency and safety of cervical laminoplasty from East Asia and USA while there are only a few information about the European experiences¹¹⁻¹⁶.

Significant differences between the different laminoplasty techniques have not been found. The operating time, blood loss, outcome and morbidities are all supposed to be similar between the two main group of laminoplasty techniques. One less bone gutter to be made in the middle in unilateral laminoplasty seems to be time-sparing for surgeons who prefer the open door procedure¹⁰.

We analyzed and summarized our experiences with modified open-door cervical laminoplasty.

Method

Fourty-three patients were operated on with symptomatic multilevel cervical spine stenosis using open-door laminoplasty, from 2009 to 2012 in the National Institute of Clinical Neuroscience. The group of patients contained 32 males and 11 females. Patients with minimum three or more level stenosis with myelopathy were selected for surgery. The myelopathy was verified with MRI (**Figure 1.**), subclinical myelopathy was diagnosed electrophysiologically. We made X-ray and CT imaging preoperatively in all patients to determine the bony elements causing compression and to verify the possibility of OPLL.

Patients who had kyphotic cervical alignment or instability was suspected were treated with laminectomy and dorsal fusion with transpedicular or massa lateral screws and rods, or using ventral approach with corpectomy and ventral fixation. Control MRI was made in all patients at six weeks, six and 12

months to verify the decompression and visualize the structure of the myelon and the extension of the signs of myelopathy (**Figure 2.**). Control CT and X-ray were made, in all patients after the surgery and at six weeks, three, six and 12 months to check the bony elements, visualize the bony healings, the position of the implants and the presence of kyphotic tendency and neurological evaluation was done at the same time (**Figures 3A-D**). In all cases we made functional lateral X-ray image in order to check the stability of the cervical spine.

In order to quantify the data, we assigned a score from the modified Japanese Orthopaedic Association scale (mJOA scale) to all patients preoperatively and six weeks three, six and 12 months after the operation. This score is consists of four parts. The first is scoring the motor function of upper limb from 0 to five, the second the motor and sensory function of lower limb from 0 to seven, the third the sensory function of upper limb from 0 to three while the fourth one the vegetative functions from 0 to three. In all parts 0 is the worst score. The maximum score a healthy person can gain is 18, while the minimum score is 0. The difference between the groups of data was tested with chi square test using Medcalc® for Windows software (MedCalc Software).

Measures were performed to check the enlargement of the antero-posterior (axial) diameter of the spinal canal at the operated levels.

SURGICAL TECHNIQUE

We used modified open-door laminoplasty with autograft spacer in all of the cases. The patient lay in prone position (**Figure 4.**) while the head and neck were held in mild flexion fixed in Mayfield device. Midline incision was taken. On the clinically more symptomatic side just medial to the facet the lamina was transected, then on the other side –

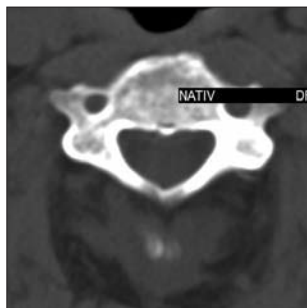


Figure 3A. Axial CT image shows the spinal canal before the operation the miniplate at the level of C III

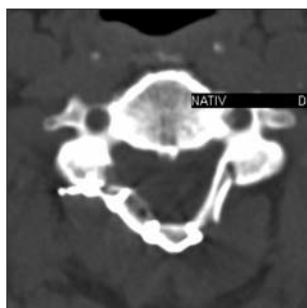


Figure 3B. Axial CT image shows the fixed bone graft with titanium miniplates at the level of C III: the cervical spinal canal diameter is enlarged



Figure 3C. Sagittal CT reconstruction image shows no spinal canal stenosis after the surgical intervention



Figure 3D. 3D reconstructed CT image shows the cervical spine after laminoplasty with bone graft and fixed by miniplates and screws: the diameter of CIII-VI levels are enlarged



Figure 4. The intraoperative positioning of the patient (prone position, the head fixed with tree-point fixation device - Mayfield)

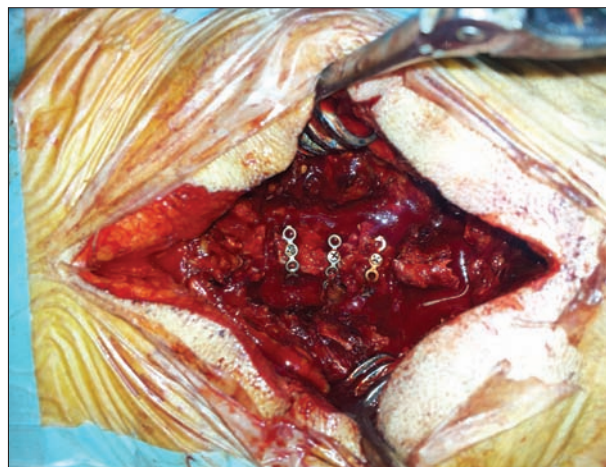


Figure 5. Intraoperative image shows bonegrafts fixed with titanium miniplates and screws

the hinge side – the laminae were only thinned with cutter. After that, the cutted laminae were lifted up carefully together, so we expanded the spinal canal in antero-posterior diameter. A part of the operated vertebra's spinous process were used as a spacer and fixed with titanium mini plates and screws to the two sides of transected lamina (**Figure 5.**).

In case of accompanied radiculopathy, the nerve root decompression was done in addition to laminoplasty on the open side.

Results

The patient's mean age was 62 years with the range from 42 to 79 years. In most cases (35 patients =

82%) the origin of cervical spinal canal stenosis was degenerative. The ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL) was the cause of stenosis in four cases (9%), three patients (7%) had congenital stenosis, while in one case (2%) trauma was presented. The most common preoperative symptom was paraesthesia (29 cases, 67%). 26 patients (60%) had paresis: tetraparesis in 16 cases (37%) monoparesis in seven (16%) cases and hemiparesis in two cases (5%). Furthermore we observed difficulty of walking (23, 53%), muscle weakness (19, 44%), irradiating pain in arms (17, 40%) and vegetative disorders (19%).

Twenty patients underwent cervical laminoplasty at three levels, 17 patient at four, five patient at five and one patient at six levels. The average num-

ber of operated laminas was 3.55. The nerve root decompression was done in addition to laminoplasty in three cases. After the surgery the irradiating pain improved.

The average follow-up time was 27 months (minimum seven, maximum 42).

The preoperative median mJOA was 12 (ranged from eight to 18), while in the sixth postoperative week was 14 (range from 10 to 17). The difference was significant ($p < 0.05$) with chi square test. Three, six, and 12 months median value of mJOA was 14 which shows that the improvement in the patient's condition remained stable at one year after procedure.

We lost three patients during follow up, two of them did not appear to a regular examination time, while one patient died due to co-morbidity.

Out of the other 40 patients 26 improved (~61%), 13 (~30%) remained unchanged and one (~2%) patient's condition deteriorated. Postoperative instability of cervical spine was not seen on flexion-extension fluoroscopy.

The most common complication was the axial-neck pain which was present in 6 cases (14%). Nerve root palsy occurred at two patients (5%), both of them involved C5 root. Wound healing problem did not occur. In three cases blood transfusion was needed due to intraoperative blood loss. After the surgery we suggested to all of the patients to wear cervical collar for six weeks.

Postoperative CT or MR images in all of the cases showed that the anteroposterior diameter of spinal canal enlarged. The canal's average anteroposterior diameter on CT was 8.29 ± 0.92 mm at the level of C III, while after the operation we measured 15.16 ± 1.02 mm; 7.54 ± 0.62 mm at the level of C IV before, and 15.29 ± 0.2 mm after; 9.05 ± 0.48 mm at the level of C V before and 17.23 ± 0.4 mm after the surgery. The differences proved to be significant ($p = 0.0001$).

Discussion

There is no exact information about the prevalence of cervical spondylotic myelopathy (CSM). According to the literature it peaks between 50–60 years¹⁷ so it occurs mainly in the older population. Our data support this, in our patient group age ranged from 42 to 79, the mean age of the patients was 62. The sex ratio was 2.9:1 (male:female) in our study which comparable with data in the literature, (2.7:1)¹⁷.

Prevalence of OPLL is significantly higher in Asia, where the 1.9-4.3% of population suffers from

it. In Europe and in the USA the prevalence is 0.01-1.7%. OPLL patient's average age is about 50 years and the gender distribution is male:female 2:1¹⁸. Four percent of our patients were operated on because of cervical spinal stenosis caused by OPLL.

In both of CSM and OPLL pathophysiology is multifactorial. Evolution of OPLL is attached to some genes - such as BMP2 or TGF β - which have key functions in osteogenesis and in bone mineralization¹⁸. Development of CSM can be described as a cascade: static and mechanical factors together cause degenerative changes in spine, which can lead to ischaemia in spinal cord and the result is myelopathy¹⁹.

Because of the diversity of causes, the most reliable treatment of multilevel cervical stenosis is surgical intervention, however in cases where myelopathy has not yet developed the disease can be treated conservatively. Surgical techniques can be divided into two groups depending on the direction of approach: anterior and posterior methods²⁰.

The anterior surgical procedures are used if the cause of stenosis is localised in front of spinal cord, so that can be removed directly. They have the advantage of maintaining and restituting the cervical lordosis. Performing a laminectomy with posterior fusion is also an effective procedure when kyphosis or instability is present. These techniques can be used for both single and multilevel stenosis, nevertheless there are some cases when the anterior approach cannot be done. If the cause of the spinal canal stenosis is OPLL, the discectomy is not sufficient because the back surface of the vertebra cannot be seen from this approach. Corpectomy could solve this problem, but it is important to note in case the ossified ligamentum is attached to dura, performing corpectomy can cause dural injury, liquor leakage and moreover injury of spinal cord. Further problem is that in cases of two or more level corpectomy HALO or posterior fixation is necessary and the surgical stress for patients is high, so it is not recommended for the treatment of older patients, or in patients with significant co-morbidity.

The disadvantages of anterior techniques can be avoided by posterior methods. The oldest technique is to decompress the spinal cord posteriorly was the laminectomy. This procedure may destroy the stability of the cervical spine and surgical stabilization may become necessary later. Laminectomy with posterior fixation can preserve the stability, but implants increase the costs.

Laminoplasty is a posterior surgical technique its goal is to decompress the spinal cord with the enlargement of the spinal canal while the dorsal

bony elements are partially kept and therefore the biomechanics of the spine is maintained. Multilevel stenosis with myelopathy verified by MR imaging or subclinically by electrophysiological tests are the main indication for laminoplasty, but if stenosis affects only one level, laminoplasty is not recommended. Further contraindications are the preoperative kyphosis of cervical spine, severe axial-neck pain - because these are the complications of the procedure too -, any pathological change of the posterior structures - such as ossification of ligamentum flavum or epidural fibrosis²¹.

When radiculopathy accompanies, the nerve roots decompression is possible by foraminotomy in addition to laminoplasty. In case of open door laminoplasty, nerve root decompression by foraminotomy feasible on the open side, but the side to be opened may variable the laterality of symptoms¹⁰.

According to the literature the average improvement of patients is 55-65%³. Sixty one percent of our patients improved and remained stable after 12 months. Some previous data suggest that this improvement is not stable and patient's state deteriorates later³. We plan to perform a long-term follow up regarding our patients for investigating this statement.

There are some risk factors associated with the recovery. Poorly controlled diabetes discourages the return of sensory functions, mainly in the legs²². The severity of stenosis and the duration of symptoms are risk factors too, it is recommended to perform the surgery as soon as possible²³.

Two main complications of the laminoplasty are the axial neck-pain and nerve root palsy. There are minor complications such as kyphosis, loss of motion

range and local hematoma. Axial-neck pain is common, it occurs in 0-60% of patients, in our series 14% of patients mentioned it. It develops due to the neck muscle disruption and it's incidence is significantly correlated with the preservation of C7 vertebra²⁴.

Occurrence of nerve root palsy is 0-30%²⁵. Similarly to the literature we observed it in our series in 5% (two patients). Currently the exact pathomechanism is not known, but there are some theories trying to interpret that. Mainly it is attributed to the intraoperative injury of nerve root. This is acceptable if the palsy occurs immediately after the operation, but not in cases appearing days after the operation. According to the "tethering phenomenon" the success of the decompression is highest in the C5 segment therefore postoperatively here could develop a stretch on the root due to the backward move of spinal cord and this tension able to cause the palsy.

Another hypothesis is that injury is caused by evolving re-perfusion due to decompression.

Although the clinical and radiologic results are very promising, the limited follow-up time does not allow us to draw conclusions with respect to long-term results of the procedure.

Conclusion

Our experiences verify the statement that modified open-door laminoplasty is an effective and safe procedure for decompression of the cervical spinal cord. Data we gained from our series are in accordance with the international data. Further investigations are needed to determine the long-term follow up results of the procedure.

REFERENCES

1. Chiles BW, Leonard MA, Choudhri HF, Cooper PR. Cervical spondylotic myelopathy: patterns of neurological deficit and recovery after anterior cervical decompression. *Neurosurgery* 1999;44:762-9.
2. Bednarik J, Kadanka Z, Dusek L, Novotny O, Surelova D, Urbanek I, et al. Presymptomatic spondylotic cervical cord compression. *Spine* 2004;29:2260-9.
3. Matz PG, Anderson PA, Groff MW, et al. Cervical laminoplasty for the treatment of cervical degenerative myelopathy. *J Neurosurg Spine* 2009;11:157-69.
4. Hida S, Naito M, Arimizu J, et al. The transverse placement laminoplasty using titanium miniplates for the reconstruction of the laminae in thoracic and lumbar lesion. *Eur Spine J* 2006;15:1292-7.
5. Kehrli P, Bergamaschi R, Maitrot D. Open-door laminoplasty in pediatric spinal neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 1996;12:551-2.
6. Matsui H, Kanamori M, Miaki K. Expansive laminoplasty for lumbar intradural lipoma. *Int Orthop* 1997;21:185-7.
7. Raimondi AJ, Gutierrez FA, Di Rocco C. Laminotomy and total reconstruction of the posterior spinal arch for spinal canal surgery in childhood. *J Neurosurg* 1976;45:555-60.
8. Shikata J, Yamamuro T, Shimizu K, et al. Combined laminoplasty and posterolateral fusion for spinal canal surgery in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1990;92-9.
9. Tomita K, Kawahara N, Toribatake Y, et al. Expansive midline T-saw laminoplasty (modified spinous process-splitting) for the management of cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa)* 1976;1998;23:32-7.

10. *Hosono N, Yonenobu K.* Cervical laminoplasty in spine surgery techniques, complication avoidance and management. Third Edition. Ed. Benzel E. Elsevier Philadelphia 2012; 1(46):447-52.
11. *Hirabayashi K, Miyakawa J, Satomi K, et al.* Operative Results and Postoperative Progression of Ossification among Patients with Ossification of Cervical Posterior Longitudinal Ligament. *Spine* 1981;6:354-64.
12. *Petraglia AL, Srinivasan V, Coriddi M, et al.* Cervical laminoplasty as a management option for patients with cervical spondylotic myelopathy: a series of 40 patients. *Neurosurgery* 2010;67:272-7.
13. *Satomi K, Nishu Y, Kohno T, et al.* Long-term follow-up studies of open-door expansive laminoplasty for cervical stenotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19:507-10.
14. *Tanaka J, Seki N, Tokimura F, et al.* Operative results of canal-expansive laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy in elderly patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24:2308-12.
15. *Wang MY, Shah S, Green BA.* Clinical outcomes following cervical laminoplasty for 204 patients with cervical spondylotic myelopathy. *Surg Neurol* 2004;62:487-92.
16. *Yoshida M, Tamaki T, Kawakami M, et al.* Indication and clinical results of laminoplasty for cervical myelopathy caused by disc herniation with developmental canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:2391-7.
17. *Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG.* Cervical Spondylotic myelopathy: The clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder. *Neuroscientist* 2012; DOI: 10.1177/1073858412467377.
18. *Stapleton CJ, Pham MH, Attenello FJ, et al.* Ossification of the posterior longitudinal ligament: genetics and pathophysiology. *Neurosurg Focus* 2011;30:E6.
19. *Mattei TA, Goulart CR, Milano JB, et al.* Cervical spondylotic myelopathy: pathophysiology, diagnosis, and surgical techniques. *ISRN Neurol* 2011;2011:463729.
20. *Yalamanchili PK, Vives MJ, Chaudhary SB.* Cervical spondylotic myelopathy: factors in choosing the surgical approach. *Adv Orthop* 2012;2012:783762.
21. *Sayana MK, Jamil H, Poynton A.* Cervical laminoplasty for multilevel cervical myelopathy. *Adv Orthop* 2011; 241729.
22. *Kawaguchi Y, Matsui H, Ishihara H, et al.* Surgical outcome of cervical expansive laminoplasty in patients with diabetes mellitus. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:551-5.
23. *Handa Y, Kubota T, Ishii H, et al.* Evaluation of prognostic factors and clinical outcome in elderly patients in whom expansive laminoplasty is performed for cervical myelopathy due to multisegmental spondylotic canal stenosis. A retrospective comparison with younger patients. *Journal of Neurosurgery* 2002;96:173-9.
24. *Cho CB, Chough CK, Oh JY, et al.* Axial neck pain after cervical laminoplasty. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47: 107-11.
25. *Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, et al.* C5 palsy after decompression surgery for cervical myelopathy: review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28:2447-51.

Egyszerű alkalmazás kórházi körülmények között

Alternatív készítmény olyan betegek számára,
akiknél a szájon át történő alkalmazás
átmenetileg nem lehetséges



VIMPAT[®]
lakozamid

oldatos infúzió

MÉG EGYSZERŰBB ALKALMAZÁS

Telítő dózis

- amikor fontos a gyors terápiás válasz

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: Vimpat 50 mg filmtabletta, Vimpat 100 mg filmtabletta, Vimpat 150 mg filmtabletta, Vimpat 200 mg filmtabletta, Vimpat 10 mg/ml oldatos infúzió. Minőségi és mennyiségi összetétel. **Hatóanyag:** 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg lakozamid filmtablettánként, illetve 200 mg lakozamid 20 ml-enként. **Gyógyszerforma:** Rózsaszínű, téglalapú, lazaacsinú, illetve kék, ovális filmtabletta. Tiszta, színtelen oldatos infúzió. **Terápiás javallatok:** A Vimpat adjuváns terápiaként epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére. **Adagolás és alkalmazás:** A lakozamid terápia elkezdhető mind szájon át történő, mind intravénás alkalmazással. Az oldatos infúzió alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges. A Vimpat-ot naponta kétszer kell alkalmazni. A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni. A válaszreakcióitól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal, a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig. A lakozamid-kezelés elkezdhető egyetlen 200 mg-os telítő dózissal is, amelyet körülbelül 12 órával később egy naponta kétszer 100 mg-os (200 mg/nap) fenntartó adagolás követ. A telítő dózis ilyen alkalmazása csak bizonyos betegeknél alkalmazható, orvosi felügyelet mellett, folyamatosan ellenőrizve a központi idegrendszeri mellékhatások esetleges emelkedését. Az orális alkalmazásról az intravénásra történő áttérés, vagy fordítva, közvetlenül, titrálás nélkül végezhető. A napi összdózist, és a naponta kétszeri adagolást fenn kell tartani. A Vimpat bevezető étkezés közben vagy attól függetlenül. Amennyiben a Vimpat adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni. Súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 250 mg. Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedők kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) melatonin felhalmozódásával kapcsolatban. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén is óvatosan kell eljárni, mivel a lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták ilyen esetekben. A dózismelést minden máj- és vesekárosodásban szenvedő betegnél elővigyázatosan kell végezni. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenését és az AUC-szintek emelkedését. A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal, illetve bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti a véletlenszerű sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer esetleges hatásait. Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben szenvednek, például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség szerepel a kórtörténetükben. Különös óvatossággal kell eljárni időseknél, mivel náluk fokozott lehet a szívbetegségek kockázata, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Postmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot jelentettek. A betegeket tájékoztatni kell az AV-blokk tüneteiről (pl. lassú, szabálytalan pulzus, légszomj), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szédülés, szédülés, gyors vagy szabálytalan pulzus, szédülés, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. lassú, szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik. Antiepileptikus gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos viselkedés jelei tekintetében, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegeknél (és a betegek gondozóinak) figyelmet fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos viselkedés jelei lépnek fel. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, pregabalin), valamint I. osztályú sorolt antiaritmikus gyógyszerekkel kezelt betegeknél. A CYP2C9, ill. a CYP3A4 erős inhibitorai (pl. flukonazol, ill. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosan javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbanóci (Hypericum perforatum) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdeni és befejezni. Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában. A lakozamid fehérvérképzőessége alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűleg tekinthető tehát, hogy fehérvérképzési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnek fel más gyógyszerekkel. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** Terhes nőknél történő alkalmazása nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatánál). Ha a nő úgy döntene, hogy terhességet vállalnak, a készítmény

alkalmazását gondosan újra kell értékelni. Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejtel. Elővigyázatosan intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre:** A Vimpat kis vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Vimpat-kezelés során szédülést, illetve homályos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a Vimpat hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A nagyon gyakori (a betegek több mint 10%-ánál előforduló) mellékhatások a következők: szédülés, fejfájás, kettős látás, émelygés. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dózisfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezetett leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt. Gyakori mellékhatások a következők: depresszió, zavartság, álmatlanság, egyensúlyzavar, koordinációs zavar, memóriazavar, kognitív zavar, aluszékonyság, tremor, nystagmus, paresztézia, hypaesthesia, dysarthria, figyelemzavar, homályos látás, vertigo, tinnitus, hányás, hasmenés, székrekedés, flatulencia, dyspepsia, szájszárazság, pruritus, bőrkülés, izomgörcsök, járászavar, asthenia, fáradtság, részleges érzés, ingerlékenység, elesés, horzsolás, bőr laceratio. A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dózisfüggő növekedése. A PR-intervallum megnyúlásával kapcsolatban "nem gyakori" mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel. További nem gyakori mellékhatásokat pitvarfibrillációt illetve remegést, pszichotikus tüneteket (többek között öngyilkossági gondolatok és kísérlet, pszichotikus zavar, hallucináció, izgathatóság, eufóriás hangulat, agresszivitás), angioedemát, urticariát jelentettek. Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyeltek meg lakozamiddal végzett kontrollos vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg 1-3 antiepileptikus gyógyszert szedtek. Egyes antiepileptikus szerekkel kezelt betegeknél több szervet érintő túlérzékenységi reakciók jelentettek (eosinophilával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerallergia, DRESS néven is ismert). Ezeknek a reakcióknak a megjelenési formája változatos, de tipikusan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érintenek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, a lakozamid kezelést abba kell hagyni. **Túladagolás:** A lakozamid embereknek történő túladagolásával kapcsolatban csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Napi 1200 mg-os dózist követően észlelt klinikai tünetek (szédülés és émelygés) főként központi idegrendszeri és emésztőrendszeri jellegűek voltak, és a dózis módosítására megszűntek. A lakozamidot történt túladagolásnak nincs specifikus antidótuma. A lakozamid túladagolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is. **Felhasználhatósági időtartam:** 5 év (filmtabletták), 3 év (oldatos infúzió). **Különleges tárolási előírások:** Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást (filmtabletták). Legfeljebb 25°C-on tárolandó (oldatos infúzió). **Csomagolás:** 5 x 20 mg filmtabletta: 14 db; 100 mg filmtabletta: 56 db; 150 mg filmtabletta: 56 db; 200 mg filmtabletta: 56 db; oldatos infúzió: 5 x 20 ml injekciós üveg. **Osztályozás:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek („Sz”, filmtabletták). Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek („J”, oldatos infúzió). **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium. **A forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/08/470/001 (50 mg, 14x); EU/1/08/470/005 (100 mg, 56x); EU/1/08/470/008 (150 mg, 56x); EU/1/08/470/011 (200 mg, 56x); EU/1/08/470/017 (5 x 20 ml). **Az alkalmazási előírás jóváhagyásának dátuma:** 2014. április 25. További információért/bővebb tájékoztatásért kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást. www.ema.europa.eu; www.ogyi.hu.

Készítmény megnevezése	Kiszármazási egység	Bruttó fogy. ár	Emelt támogatási kategória	Emelt tám. összeg	Térítési díj emelt támogatás esetén
VIMPAT 50 MG FILMTABLETTA	14x	3 079 Ft	90%	2 771 Ft	308 Ft
VIMPAT 100 MG FILMTABLETTA	56x	21 560 Ft	90%	19 404 Ft	2 156 Ft
VIMPAT 150 MG FILMTABLETTA	56x	31 822 Ft	90%	28 640 Ft	3 182 Ft
VIMPAT 200 MG FILMTABLETTA	56x	42 083 Ft	90%	37 875 Ft	4 208 Ft
VIMPAT 10 MG/ML OLDATOS INF.	5x20 ml	47 080 Ft	0%	0 Ft	47 080 Ft

A VIMPAT 50 mg/ml tablettá (14x), VIMPAT 100 mg filmtabletta (56x), VIMPAT 150 mg filmtabletta (56x), VIMPAT 200 mg filmtabletta (56x) közgyógyellátási igazolvánnyal rendelkezőknek a közgyógyellátási keret terhére rendelhető. Részletes információt a www.oep.hu oldalon talál.



A LACOSAMID HATÉKONYSÁGA A GYÓGYSZERES KEZELÉSI ELŐZMÉNYEK TÜKRÉBEN. KLINIKAI TAPASZTALATOK FELNŐTTKORI PARCIÁLIS EPILEPSZIÁBAN

BARCS Gábor, SZÚCS Anna, HORVÁTH András, KAMONDI Anita
Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Neurológiai Osztály, Budapest

THE EFFICACY OF LACOSAMIDE IN RELATION TO ANTIEPILEPTIC DRUG HISTORY. CLINICAL EXPERIENCES IN ADULT PARTIAL EPILEPSY
Barcs G, MD; Szúcs A, MD, PhD, Med. habil.; Horváth A, MD; Kamondi A, MD, PhD, DSci
Ideggogy Sz 2015;68(1-2):23-29.



Célkitűzés – Az adjuváns lacosamidkezelés hatásosságának értékelése a korábbi gyógyszeres tapasztalatok tükrében felnőttkori parciális epilepsziában retrospektív vizsgálat alapján.

Módszer – Összesen 43 gyógyszerrezisztens, lacosamiddal kezelt beteg gondozási adatait követtük 3–65 hónapon át. A lacosamiddal sikeresen és sikertelenül kezelt betegek szigorú szempontok szerint szelektált csoportjaiban a gyógyszeres kezelési előzményeket tovább elemeztük 2–10 évre visszamenőleg.

Vizsgálati alanyok – Felnőtt epilepsziás betegek parciális kezdetű epilepsziás rohamokkal, akiket korábban legalább három antiepileptikummal kezeltünk tartós siker nélkül.

Eredmények – Hat beteg (14%) 12 hónap elteltével is rohammentes volt, 11 (25%) állapota jelentősen javult (a rohamszám legalább felére csökkent). Tizennégy beteg átmeneti (fél évnél rövidebb) javulás után visszaesett, 12-nél a lacosamidadjuváció hatástalannak bizonyult. A lacosamiddal sikeresen kezelt (legalább fél évig rohammentes) betegek szelektált csoportjában korábban carbamazepin vagy oxcarbazepin beállítása hasonlóan sikeres volt, míg a levetiracetam minden esetben hatástalannak bizonyult vagy állapotromlást okozott. A lacosamiddal sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjában korábban a carbamazepin vagy az oxcarbazepin hatástalan volt. Tizenöt betegnél (35%) jelentkeztek mellékhatások (szédülés, álmoság), közülük 11-en „hagyományos” nátriumcsatorna-blokkoló szert is kaptak.

Következtetés – A lacosamid hatékony antiepileptikum a korábbi szerekkel nehezen kezelhető felnőtt parciális epilepsziás betegek add-on kezeléseként. Vizsgálatunk amellettszól, hogy ebben a betegcsoportban ott várható tartós lacosamidhatás, ahol korábban a „hagyományos” nátriumcsatorna-blokkoló carbamazepinre vagy oxcarbazepinre jó terápiás válasz mutatkozott.

Kulcsszavak: lacosamid, gyógyszer-rezisztencia, parciális epilepszia, gyógyszer-történet

Objective – A retrospective study in adult partial epilepsy on the efficacy of lacosamide in relation to previous antiepileptic drug experiences.

Method – We analysed 3-65 months' data on epilepsy-care of 43 pharmacoresistant partial epilepsy patients treated with lacosamide. Further analysis of antiepileptic drug history was carried out in strictly selected subgroups of patients with good and poor therapeutic response to lacosamide (10 and 9 patients, respectively) for 2-10 years long retrospective follow up.

Patients – Adult patients with partial-onset seizures had been treated previously with three or more lifetime antiepileptic drugs without permanent success.

Results – Six patients (14%) were seizure free, eleven patients (25%) have experienced important improvement (their seizure-frequency decreased by at least 50%) for more than 12 months. Fourteen patients (32%) improved for less than 6 months and then have relapsed; and add-on lacosamide proved ineffective in 12 patients (28%). Those selected 10 patients successfully treated with lacosamide (seizure free for at least six months) favourably responded to carbamazepine or oxcarbazepine earlier and levetiracetam was ineffective or even caused worsening. The selected lacosamide-unresponsive nine patients responded unfavourably to carbamazepine or oxcarbazepine earlier. Fifteen patients (35%) suffered side effects as dizziness or sleepiness, in 11 of them lacosamide was combined with a „traditional” sodium-channel blocker antiepileptic drug.

Conclusion – Lacosamide is an effective add-on antiepileptic drug in difficult-to treat adult partial epilepsy patients. Our data suggest that good lacosamide response may be expected in those patients who reacted favourably to „traditional” sodium-channel blocker carbamazepine or oxcarbazepine earlier.

Keywords: lacosamide, pharmacoresistance, partial epilepsy, drug history

Levelező szerző (correspondent): Dr. BARCS Gábor, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Neurológiai Osztály, 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 467-9300, fax: (06-1) 251-5678. E-mail: barcs675@gmail.com

Érkezett: 2013. szeptember 20. Elfogadva: 2014. szeptember 29.

Alacosamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) antikonvulzív hatását a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációjának serkentésével fejt ki¹. Emellett kötődik a collapsing-response mediator protein-2 (CRMP2) fehérjéhez, amelynek klinikai hatása kérdéses¹. Hatásmechanizmusa új és egyedi. A szer farmakokinetikája közel ideális, kölcsönhatási potenciálja alacsony, kötődése plazmafehérjékhez minimális (<15%)^{2,3}.

Az orális készítmény hatásosságát és biztonságosságát felnőtt és serdülő (16–18 éves) farmakorezisztens parciális epilepsziás betegek adjuváns kezelésében három multicentrikus, véletlen besorolásos, placebokontrollos vizsgálat eredménye is alátámasztja^{4–6}. A lacosamid 400 mg-os napi adagja jó egyensúlyt jelentett a hatékonyság és a tolerálhatóság között.

Mindezeket (valamint a hosszabb távú hatékonyságot és megbízhatóságot) erősítik meg a realisabb klinikai körülmények között végzett (prospektív vagy retrospektív) nyílt vizsgálatok is^{7–10}.

A nyitott kérdések egyike, hogy adott betegnél vajon mennyire prognosztizálható a lacosamidkezelés sikere, ha a korábban beállított antiepileptikumokkal nyert tapasztalatokat vesszük alapul. Érdeklődésünk homlokterébe ezt a kérdést állítottuk, amikor feldolgoztuk gondozott farmakorezisztens parciális epilepsziás betegeink lacosamidkezelésének klinikai tapasztalatait.

Betegek és módszer

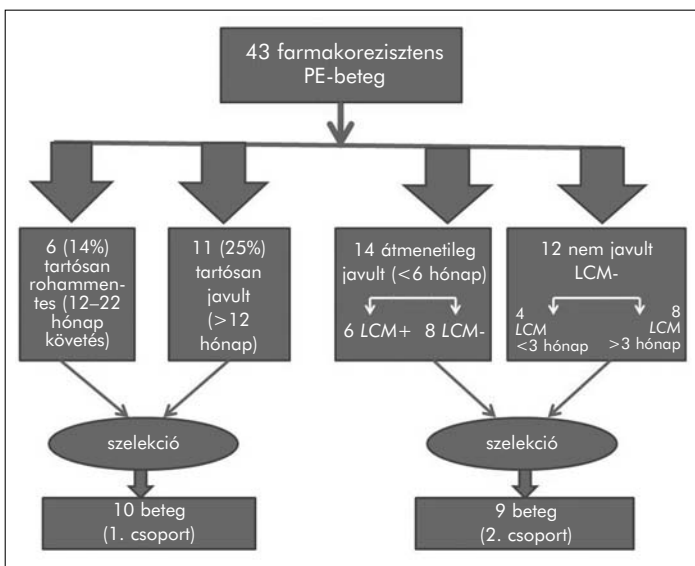
Összesen 43, 2012. szeptember 30. előtt adjuváns lacosamidkezelésre állított, gondozott parciális epilepsziás beteg retrospektív vizsgálata történt meg az ambuláns dokumentációk elemzésével. A vizsgálatba kerülés alapfeltétele volt a biztos diagnózis (kétséges esetekben alvás-EEG-vizsgálat), a lacosamid beállítását megelőző három hónapban, majd a lacosamidkezelés időszakában is megbízható, részletes rohamnaptár (a rosszullétek formájának és súlyosságának részletezésével). Kizártuk azokat a betegeket, akiknél a lacosamid adjuválásakor, a megelőző három hónapban, és a lacosamidkezelés követési periódusában antiepileptikum-váltás történt. Az adatokat egy epileptológus gondozási anyagából nyertük. A lacosamidra állított betegeket a terápiás választól függően 3–65 hónapon át követtük.

A vizsgált csoport zömében temporalis lebezy epilepsziásokból állt, akik korábban legalább három antiepileptikumot kaptak (monoterápiában vagy kombinációban), azonban tartósan nem váltak rohammentessé. Valamennyi beteg komplex parciális rohamokat mutatott, egy részük másodlagosan generalizált tónusos-clonusos rohamokkal együtt.

A vizsgálatba került 20 férfi és 23 nő átlagéletkora 43 év (tartomány: 16–76), a lacosamid átlagos napi adagja 305 mg (tartomány: 100–400), a lacosamid felvitralásának sebessége minden esetben 100 mg/hét volt. A lacosamidkezelés hatékonyságának elsődleges mutatóját a rohamfrekvencia redukciója jelentette. Összehasonlítottuk a lacosamid beállítása előtti 12 hét átlagos rohamfrekvenciáját a lacosamidkezelés időszakában regisztrált átlagos rohamfrekvenciával. Ennek alapjául a betegek által vezetett rohamnapló szolgált. Javulással csak akkor számoltunk, ha a rohamfrekvencia legalább 50%-kal csökkent. A rohamfrekvenciától függetlenül nem állapítottunk meg javulást akkor, ha a másodlagosan generalizált tónusos-clonusos rohamok fennmaradtak.

A tartósan (legalább 12 hónapon keresztül) rohammentes és a tartósan javult (legalább 50%-os rohamfrekvencia csökkenést mutató), valamint az átmenetileg (hat hónapnál rövidebb ideig) javult és a nem javult betegek csoportjaiból szigorú szűrési szempontok figyelembevételével 1-1 kisebb betegcsoportot hoztunk létre (1. ábra).

A „sikeres lacosamidkezelés” és a „sikertelen lacosamidkezelés” csoportokba (1., illetve 2. csoport) kerülés feltételei (a fenti alapfeltételeken túl) a következők voltak. A lacosamid beállítását megelőző teljes gondozási időszakban megbízható, részletes rohamnaptár, jó compliance, a gondozó epileptológus oldaláról szoros és folyamatos rohamfrekvencia-követés, epilepsziaprotokoll szerin-



1. ábra. A vizsgálat vázlatja

LCM: lacosamid, LCM+: még kap lacosamidot, LCM-: már nem kap lacosamidot, PE: parciális epilepszia

ti koponya-MR-vizsgálat. Kizártuk azokat a betegeket, akik pszichogén rohamokat is mutattak, akiknél progresszív agyi károsodás is fennállt, akik súlyos belszervi betegségben (máj- vagy veseelégtelenség, cardialis, vascularis, gastrointestinalis betegség) szenvedtek, akiknél a vizsgált időszakokban alkohol- vagy drogabúzus, vagy kezelést szükségessé tevő pszichés egyensúlyvesztés fordult elő, akiknél az intellektus szubnormális volt. A két csoportba nem kerültek olyan betegek, akiknél a lacosamid beállítását megelőző 10 évben epilepsziáműtést történt.

Az 1. csoportba (n=10) bekerült betegek a lacosamid beállítása után legalább hat hónapig rohammentesek is voltak, míg a 2. csoportba (n=9) a nem javultakon túl olyanok is kerültek, ahol különböző tartamú, átmeneti javulás mutatkozott (adott betegknél ez nem haladta meg a három hónapot). A két csoport fontosabb demográfiai és klinikai adatait az **1. és 2. táblázat** tartalmazza. A szelektált betegek két csoportjában egyenként elemeztük a korábban beállított antiepileptikumokkal nyert tapasztalatokat. Ennek alapjául a jó minőségű, kellően részletes gondozási adatok szolgáltak. A kezeléstörténet (függően a gondozásba vétel időpontjától, illetve elsősorban attól, hogy mikortól teljesültek a farmakorezisztencia kritériumai) a lacosamid beállítása előtt 2–10 éven át követtük. A korábbi gyógyszeres tapasztalatokat négy kategóriába rendeztük: legalább hat hónapos rohammentesség, legalább hat hónapos javulás (50%-os rohamfrekvencia-csökkenés), hatástalanság, illetve romlás (**1. és 2. táblázat**). Az elemzésben bevont antiepileptikumokat (a táblázatokban kiemelve) a régebbi, hatástalanná váló kezelés mellé, vagy a helyett állítottuk be. Számbavettük azokat a szereket is, amelyeket mellékhatások miatt le kellett építenünk.

A két vizsgálati csoportban megvizsgáltuk a betegek életkorának és visszamenőleges követési idejének esetleges különbségeit. A további elemzés során elsőként az adatok eloszlását Shapiro–Wilk-teszttel ellenőriztük, majd ezután választottuk ki a megfelelő statisztikai próbát. Az adatok összehasonlítása során Mann–Whitney-féle U-tesztet és kétmintás t-próbát alkalmaztunk a kapott eloszlások függvényében.

Eredmények

A lacosamid adjuválása után a 43 betegből hat fő (14%) tartósan (12–22 hónapos követés) rohammentessé vált. Tartós (12 hónapot elérő) javulás látszott 11 betegnél (25%), ami legalább 50%-os rohamfrekvencia-csökkenést jelentett, és több eset-

ben ezen túl a komplex parciális rohamok súlyosságának csökkenését is. Tizennégy betegnél a javulás csak átmeneti (hat hónapnál rövidebb), míg 12 fő esetében a kezelés sikertelen volt. Az adatgyűjtés lezárásakor még 23 beteg (53%) kapott lacosamidkezelést (**1. ábra**).

Mellékhatások (enyhe szédülés, aluszékonyság) 15 betegnél (35%) jelentek meg. Két esetben a tünetek 2–3 nap alatt spontán megszűntek, két esetben hatástalanság miatt egyébként is elhagyták a lacosamidot, míg tíz esetben a lacosamid napi adagjának 50–100 mg-os csökkentése, egy esetben a lacosamid és (az együtt szedett) oxcarbazepin adagjának csökkentése teljes panaszmentességhez vezetett. A mellékhatásokat mutató 15 beteg közül 11 kapott „hagyományos” nátriumcsatorna-blokkoló antiepileptikumot. A vizsgálatba vont 43 beteg közül nyolcan kaptak carbamazepint vagy oxcarbazepint (4–4 fő). Közülük hat betegnél jelentkezett mellékhatás, viszont négy fő (fél évnél régebbi lacosamidkezelés) állapota javult, egy beteg pedig tartósan rohammentessé vált. A két, phenytoin szedő betegnél a mellékhatásokon túl hatástalanságot is tapasztaltunk. Az összes beteg közül 12 fő kapott lamotrigint, közülük négyenél jelentkezett mellékhatás, viszont két beteg tartósan rohammentes lett, hét pedig javult. Pusztán mellékhatások miatt nem kellett megszüntetni a lacosamidkezelést, a jól reagáló betegek körében a dóziscsökkentés minden esetben megoldást jelentett.

A szűrési folyamat végére kialakult 1. csoportba („sikeres lacosamidkezelés”) 10 beteg került (**1. táblázat**). Közülük kilenc főnél történt a feldolgozott kezeléstörténetben carbamazepin vagy oxcarbazepin beállítása (kombinációban vagy monoterápiában). Egy esetben allergiás tünetek miatt a carbamazepint a beállítás után elhagyták (így nem megítélhető a carbamazepin hatékonysága). A maradék nyolc beteg carbamazepin vagy oxcarbazepin beállítása után (a későbbi lacosamidhoz hasonlóan) legalább hat hónapon át rohammentes volt. Az 1. csoportba került betegek közül korábban kilenc főnél állítottak be levetiracetamot. Közülük öt betegnél a levetiracetam teljesen hatástalán volt, négy főnél állapotromlás (a rohamfrekvencia növekedése) volt megfigyelhető.

A 2. csoportba („sikertelen lacosamidkezelés”) kilenc beteg került (**2. táblázat**). Közülük csak négy beteg esetében fordult elő korábban legalább féléves rohammentesség. A feldolgozott kezeléstörténetben valamennyi betegnél történt korábban carbamazepin, oxcarbazepin vagy levetiracetam beállítása (kombinációban vagy monoterápiában). Legalább hat hónapos rohammentesség carbamazepin, vagy oxcarbazepin beállítása után egyetlen

1. táblázat. *Lacosamiddal sikeresen kezelt betegek szelektált csoportjának fontosabb demográfiai és klinikai adatai*

NEM	férfi	nő	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi
KOR	54 év	37 év	38 év	67 év	21 év	56 év	46 év	70 év	58 év	férfi
BTT	43 év	15 év	21 év	15 év	2 év	27 év	7 év	16 év	44 év	férfi
EPI	TLE	TLE (i)	TLE (bi)	FLE (i)	FLE	TLE	TLE (bi)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)
ETI	HS	CRY	PNS	CFR	CRY	CFR	HS	TRA	TUM	TUM
RFR	napi	4/hó	2/hó	2/hó	1/hó	4/hó	napi	4/hó	1/hó	1/hó
RTI	KP+GM	KP+GM	KP+GM	KP+GM	KP	KP	KP+GM	KP	KP	KP
VKI	5 év	10 év	8 év	4 év	2 év	5 év	5 év	8 év	9 év	9 év
KAE	8	4	4	4	4	6	5	8	5	5
JAV	CBZ OXC/CLB									
RHM	OXC/CLB VPA/LTG	CBZ	CBZ	OXC	CBZ	CBZ/CLN	CBZ	OXC/CLB VPA/LTG /CLN	OXC/CLB ZNS/CLN	OXC/CLB ZNS/CLN
HTT	LEV/CLOB LEV	CBZ GBP LTG LEV	CBZ GBP LTG LEV	VPA/CLB VPA/LTG	LEV LTG LTG/CLB	LEV LTG LTG/CLB	LEV LEV/CLB VPA/LEV /CLB	VPA/CLN GBP/CLB	VPA/CLB GBP/CLB	LTG/CLB
ROM	LEV/CLB									
INT	LEV (psy)									
LKT	LCM/VPA /LTG	LCM/LEV	LCM/OXC /CLB	LCM/CLB	LCM/LTG	LCM/VPA /CLB	LCM/VPA /CLB	LCM/VPA /CLN	LCM/CLB	LCM/CLN

KOR: életkor, BTT: betegségstartam, EPI: az epilepszia típusa, ETI: etiológia, RFR: rohamfrekvencia, RTI: rohamtípus, KP: komplex parciális roham, VKI: visszamenőleges követési idő a kezeléstörténetben (a lacosamidkezelés előtt), KAE: korábbi antiepileptikumok száma, JAV: legalább fél éves javulás (50%-os rohamfrekvencia-csökkenés) RHM: legalább féleves rohammentesség, HTT: hatástalan, ROM: rohamfrekvencia-romlás, INT: intolerancia, LKT: lacosamidkombináció, TLE: temporális lebeny epilepszia, FLE: frontális lebeny epilepszia, i: jobboldali (epilepszias mechanizmus), bi: kétoldali, HS: hippocampalis sclerosis, CRY: cryptogen, PNS: perinatális sérülés, CFR: corticalis fejlődési rendellenesség, TRA: trauma, TUM: tumor, CBZ: carbamazepin, OXC: oxcarbazepin, VPA: valproát, CLB: clobazam, CLN: clonazepam, LTG: lamotrigin, ZNS: zonisamid, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramát, STH: sultihiam, PHT: phenytoin, psy: pszichés mellékhatás, aller: allergia, gast: gastrointestinalis mellékhatás, Na: hyponatraemia, bőr: bőrkárosítás, fogy: fogyás

2. táblázat. *Lacosamiddal sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjának fontosabb demográfiai és klinikai adatai*

NEM	férfi	nő	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi
KOR	33 év	76 év	47 év	45 év	35 év	48 év	78 év	25 év	50 év
BTT	12 év	13 év	33 év	41 év	21 év	47 év	20 év	11 év	33 év
EPI	TLE (j)	FLE (b)	TLE (bi)	FLE (j)	FLE (j)	TLE (b)	TLE (j)	TLE (j)	FLE (j)
ETI	CFR	CRY	HS	TRA	CFR	PNS	CRY	CRY	HS
RFR	2/hó	1/hó	2/hó	2-3/hét	2-3/hét	2/hó	1/hó	napi	6-10/hó
RTI	KP+GM	KP	KP+GM	KP	KP	KP	KP	KP	KP+GM
VKI	3 év	10 év	10 év	8 év	5 év	10 év	10 év	7 év	10 év
KAE	8	5	8	6	7	6	5	9	9
JAV				TPM/CBZ	OXC/VPA	TPM/STH		LEV/TPM	VPA/LTG
					/CLB			LTG/VPA	
RHM	TPM	LEV/CLB			TPM/OXC		LEV		
					/CLB				
	VPA/LTG								
	/CLN								
HTT	LEV/CLB	CBZ/CLB	CBZ/CLB	CBZ/CLN	LEV/LTG	VPA/LTG	CBZ/CLB	CBZ/OXC	OXC/CLB
					/VPA	/STH			
	OXC/CLB	CBZ/GBP	OXC/CLB	DPH/CLN		CBZ/CLN	CBZ/VGB	OXC/CLB	CBZ/VPA
		LTG/CBZ	TPM/CLB	LTG/CBZ		OXC/CLN	OXC/VGB	TPM/CBZ	PHT/VPA
		/CLB		/PHT					
			LEV/CLB					TPM/LTG	GBP/VPA
								/CLB	/CLN
			VPA/LEV					PHT/LEV	ZNS/OXC
									/CLN
								GBP/VPA	LEV/OXC
								/LEV	
								ZNS/VPA	
								/CLB	
ROM				LEV/CBZ		LEV/VPA			
						/LTG/STH			
				ZNS/CBZ		ZNS/VPA			
						/LTG/STH			
INT		LEV (bőr)		ZNS (aller)		LEV (psy)	OXC (Na)	ZNS (fogy)	
		VPA				ZNS (psy)			
LKT	LCM/OXC	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/TPM	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/CBZ
			/CLB	/CBZ	/CLN	/LTG/STH		/LTG/CLB	

KOR: életkor, BTT: betegségstartam, EPI: az epilepszia típusa, ETI: etiológia, RFR: rohamfrekvencia, RTI: rohamtípus, KP: komplex parciális roham, VKI: visszamenőleges követési idő a kezeléstörténetben (a lacosamidkezelés előtt), KAE: korábbi antiepileptikumok száma, JAV: legalább fél éves javulás (50%-os rohamfrekvencia-csökkenés) RHM: legalább féléves rohammentesség, HTT: hatástalan, ROM: rohamfrekvencia-romlás, INT: intolerancia, LKT: lacosamidkombináció, TLE: temporális lebeny epilepszia, FLE: frontális lebeny epilepszia, j: jobboldali (epilepsziás mechanizmus), bi: kétoldali, HS: hippocampalis sclerosis, CRY: cryptogen, PNS: perinatalis sérülés, CFR: corticalis fejlődési rendellenesség, TRA: trauma, TUM: tumor, CBZ: carbamazepin, OXC: oxcarbazepin, VPA: valproát, CLB: clobazam, CLN: clonazepam, LTG: lamotrigin, ZNS: zonisamid, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramát, STH: sulthiam, PHT: phenytoin, psy: pszichés mellékhatás, aller: allergia, gast: gastrointestinalis mellékhatás, Na: hyponatraemia, bőr: bőrkiütés, fogy: fogyás

betegnél sem fordult elő, javulás is csak egy esetben. Két betegnél topiramát, további kettőnél levetiracetam beállítása vezetett legalább féléves rohammentességhez, míg 2-2 esetben topiramát, illetve (a külön is értékelt) valproát-lamotrigin kombináció, egy esetben levetiracetam vezetett javuláshoz.

A két vizsgálati csoport életkora (átlag=48,5 és 45,4; szórás=18,1 és 19,1) és visszamenőleges követési ideje (átlag=8,1 és 6,3; szórás=2,6 és 2,6) nem tért el jelentősen. A két csoport között nem volt szignifikáns eltérés a betegségstartamban Mann-Whitney-féle U-tesztrel ellenőrizve (U=51,5; p=0,148). A rohamfrekvencia összehasonlítja

sa során kétmintás t-próbát alkalmazva nem találtunk jelentős különbséget ($df=15$; $p=0,988$). A kapott antiepileptikumok számát vizsgálva szignifikánsan nagyobb értéket találtunk kétmintás t-próbával abban a csoportban, ahol a lacosamid hatástalannak bizonyult ($df=15$, $p=0,014$). A korábbi antiepileptikus próbálkozások száma ebben a csoportban szintén jelentősen nagyobb volt kétmintás t-próbával elemezve ($df=15$; $p=0,018$).

Megbeszélés

Dacára annak, hogy a terápiás paletta a 60-as évek után 15 hatékony szerrel (3. generációs antiepileptikumok) egészült ki, jelenleg nincsenek magas szintű bizonyítékok arra, hogy a farmakorezisztens betegek arányát 20–30% alá sikerült vinni^{11, 12}. Különösen igaz ez a felnőttkorban induló parciális epilepsziás (döntően temporalis lebeny epilepsziás) betegek hosszú távú rohammentességére.

A korábbi álláspont szerint^{13, 14} két szer sikertelensége után a tartós rohammentesség esélye 10% alá csökken, míg újabb klinikai adatok szerint¹⁵ ez meghaladja a 15%-ot, akár 2–5 antiepileptikum után is. Ezért is figyelemreméltó a három multicentrikus, véletlen besorolásos, placebokontrollos lacosamidvizsgálatba^{4–6} bevont betegek nagyfokú farmakorezisztenciája. Közéltőleg 40–50%-uk korábban betegségük során legalább hét antiepileptikumot kapott, míg két vizsgálatban^{5, 6} a betegek 70–80%-a négy vagy több antiepileptikumot kapott korábban. A terápiás választ adó (responder) betegek aránya (400 mg mellett) 38–41% volt, viszont a rohammentes betegek száma nem érte el az 5%-ot. A rohammentes betegek aránya azonban lényegesen magasabb a legnagyobb retrospektív¹⁰ és prospektív⁷ nyílt vizsgálatokban (15%, illetve 24%), ami elsősorban a rugalmasabb antiepileptikum-dózisoknak és az életszerűbb vizsgálati kritériumoknak köszönhető.

A saját retrospektív vizsgálatunkban tapasztalt 39%-os reszponder és 14%-os rohammentes betegarány tehát várható volt, megjegyezve azt, hogy a mi betegeinknek nem csak a 80%-a kapott korábban legalább három antiepileptikumot. Várakozásainknak megfelelően a lacosamid kombinálása más, „hagyományos” nátriumcsatorna-blokkoló szerrel (phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, lamotrigin) fokozta a központi idegrendszeri mellékhatások megjelenésének kockázatát¹⁶, a rosszabb tolerálhatóság azonban nem jelentett rosszabb hatékonyságot^{8, 9}. Az együtt adott nátriumcsatorna-blokkoló szer vagy a lacosamid dózisának csökkentése minden esetben megoldást jelentett¹⁷. Az

összességében 33%-ban előforduló enyhe, reverzibilis mellékhatások (szédülés, aluszékonyság) egyetlen esetben sem tették szükségessé a lacosamid elhagyását.

Bár saját tapasztalataink hasonlósága egyes kérdésekben figyelemreméltó, elsődleges célunk nem lehetett többközpontú, nagyszabású vizsgálatok eredményeinek újabb megerősítése. Ehelyett kapcsolatot próbáltunk keresni adott beteg „antiepileptikus múltja” és a lacosamidkezelés sikere között. A kérdés megválaszolásához a vizsgálatba került személyeket szigorú szempontok szerint újra szelektáltuk, így csökkentve a retrospektív elemzés várható torzító hatásait is.

A szelektált, lacosamiddal sikeresen és sikertelenül kezelt betegek antiepileptikus előtörténetének feldolgozása alapján jól látható, hogy ahol korábban a hagyományos nátriumcsatorna-blokkoló carbamazepin vagy oxcarbazepin (legalább fél évig) bevált, ott a lacosamid is tartósan hatékony volt. Figyelemreméltó, hogy ez a csoport korábban kifejezetten rosszul reagált levetiracetamra (több esetben állapotromlás is bekövetkezett) (**1. táblázat**).

A lacosamidra rossz terápiás választ adó betegek korábban carbamazepinre és oxcarbazepinre is rosszul reagáltak. A kezeléstörténetben néhány esetben levetiracetam¹⁸, topiramát vagy valproát-lamotrigin kombináció bizonyult sikeresnek. Általában elmondható, hogy ez a csoport a másikkhoz képest nehezebben kezelhető betegekből állt (**2. táblázat**).

Mindezek a tapasztalatok általában aláhúzzák azt, hogy az ismert hatásmechanizmusok, valamint a kezelési előtörténet figyelembevétele fontos tényezője az antiepileptikum-szelekciós folyamatnak. Úgy tűnik, hogy a nehezen kezelhető parciális epilepsziás betegeknek van egy olyan csoportja, ahol a hagyományos nátriumcsatorna-blokkoló carbamazepin, oxcarbazepin és a nátriumcsatornák lassú inaktivációját serkentő lacosamid egyaránt hatékony. Még ha ez a hatékonyság nagy valószínűséggel nem is végleges, az adott beteg életminősége szempontjából mégis jelentős idő lehet¹⁹. A kérdéskör tisztázására szükséges lenne további, nagyszámú beteget bevonó vizsgálatokat tervezni.

Következtetések

Farmakorezisztens felnőtt parciális epilepsziás betegek gondozása során az esetek közel 40%-ában a lacosamid hatékony (és biztonságos) antiepileptikumnak bizonyult. Ebben a betegcsoport-

ban akkor számíthatunk a lacosamidkezelés sikerére, ha a kezeléstörténetben a hagyományos nátriumcsatorna-blokkoló carbamazepin vagy oxcarbazepin is hatékony volt. A lacosamid jó alternatíva lehet olyankor, ha a carbamazepin- vagy oxcarbazepinkezelés mellékhatások miatt nem volt továbbvihető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatot a Nemzeti Agykutatási Program támogatta (KTIA_NAP_13-1-2013-0001/II./1.)

ÖSSZEFÉRHETETLENSÉG

A szerzők a kézirattal kapcsolatban deklarálják, hogy összeférhetetlenség egyikük részéről sem áll fenn.

IRODALOM

1. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007;13:21-42.
2. Horstmann R, Bonn R, Cawello W, Doty P, Rudd D. Basic clinical pharmacological investigations of the new antiepileptic drug SPM 927(Abtract). *Epilepsia* 2002;43(Suppl 7):188.
3. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Research* 2002;51:31-71.
4. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:1308-17.
5. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Herbert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:443-53.
6. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Herbert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010;51:958-67.
7. Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroya T, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav.* 2012;23:298-304.
8. Flores L, Kemp S, Colbeck K, Moran N, Quirk J, Ramkolea R, et al. Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: a multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure* 2012;21:512-7.
9. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav* 2011;22:499-504.
10. Villanueva V, López FJ, Serratos JM, González-Giraldes B, Campos D, Molins A, et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav* 2013;29:349-356.
11. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52:657-78.
12. Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs* 2011;71:2151-78.
13. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002;11:77-84.
14. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13:277-82.
15. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;70:54-65.
16. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodia SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy Behav* 2011;20:20-3.
17. Edwards HB, Cole AG, Griffiths AS, Lin B, Bean A, Krauss GL. Minimizing pharmacodynamic interactions of high doses of lacosamide. *Acta Neurol Scand* 2012;125:228-33.
18. Barcs G, Szűcs A. Klinikai tapasztalatok levetiracetamkezeléssel felnőttkori epilepsziákban. *Ideggyogy Sz* 2007;60:31-4.
19. Rajna P. A racionális politerápia elvi és gyakorlati lehetőségei epilepsziában. *Ideggyogy Sz* 2011;64:367-76.

ASSESSMENT OF SEVERITY AND TIME COURSE OF CRITICAL ILLNESS NEUROPATHY IN SEPTIC PATIENTS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

NEMES Réka¹, FÜLEP Zoltán¹, LÁSZLÓ István¹, SÁRKÁNY Péter¹, FEKETE Klára², MECHLER Ferenc², FÜLESDI Béla¹

¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika, Debrecen



A KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK ESETÉBEN JELENTKEZŐ NEUROPATHIA (CIP) SÚLYOSSÁGÁNAK ÉS LEFOLYÁSÁNAK VIZSGÁLATA SZEPTIKUS BETEGEK KÖRÉBEN: PROSPEKTÍV OBSZERVÁCIÓS VIZSGÁLAT

Nemes R, MD; Fülep Z, MD; László I, MD; Sárkány P, MD; Fekete K, MD; Mechler F, MD, PhD, DSc; Fülesdi B, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2015;68(1–2):30–36.

Objective – In this prospective observational study we investigated electrophysiological alterations in the early phase of critical illness and correlated electrophysiological findings with the clinical picture and outcome.

Methods – We enrolled 21 critically ill surgical patients having ≥ 12 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores on admission. Routine non-invasive bilateral electroneurography (ENG) examination of median and ulnar nerves was done on five consecutive days starting in two days after admission. Then weekly follow-up was performed. Motor and sensory nerve conduction indices were calculated and correlated with APACHE II and Simplified Acute Physiology Score II severity scores.

Results – On the first examination 18/21 patients had $>20\%$ reduction in the motor and sensory nerve conduction indices. Severity score systems showed significant negative correlation with the daily change of CMAP and SNAP amplitudes and calculated nerve conduction indices (Spearman's correlation, $p < 0,001$). Mortality was higher in the patients with worse admission ENG and/or stagnant electrophysiological status or declining tendency in the first week.

Conclusions – Electrophysiological alterations appeared soon after the development of critical illness. Early phase alterations showed a strong correlation with patients' general condition and more severe electrophysiological alterations predisposed to higher mortality. In several cases early alterations proved to be reversible.

Keywords: *critical illness polyneuropathy, electroneurography, sepsis*

Prospektív megfigyeléses vizsgálatunkban kritikus állapotú betegek esetében vizsgáltuk a CIP elektrofiziológiai jellemzőit és összevetettük a klinikai képpel, valamint a betegek kimenetelével.

Betegek és módszerek – Huszonegy, kritikus állapotú (12 fölötti Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score súlyosságú) beteg esetében rutin elektroneurográfiát végeztünk mindkét oldali nervus medianuson és ulnarison, a felvétel utáni öt, egymást követő napon, majd ezt követően hetente. A motoros és a szenzoros vezetési indexeket az APACHE II és a Simplified Acute Physiology Score II értékeivel korreláltattuk.

Eredmények – Az első vizsgálat alkalmával 18/21 beteg esetében tapasztaltuk a motoros és szenzoros vezetési indexek 20%-ot meghaladó csökkenését. A klinikai súlyossági pontrendszerek szignifikáns negatív korrelációt mutattak a CMAP- és SNAP-amplitúdókkal és a kalkulált idegvezetési indexekkel (Spearman: $p < 0,001$). A beutaláskor súlyos elektrofiziológiai eltéréseket vagy a kórlefolyásban nem javuló tendenciát mutató ENG-vel rendelkező betegek mortalitása nagyobb volt.

Következtetések – Kritikus állapotú betegek esetében az elektrofiziológiai eltérések a kór folyamat korai fázisában kimutathatók. Ezek az eltérések erős korrelációt mutatnak a beteg általános élettani állapotával. A súlyos elektrofiziológiai eltérések előre jelezhetik a mortalitást, ugyanakkor az esetek egy részében a folyamat reverzibilis lehet.

Kulcsszavak: *„critical illness” neuropathia; elektroneurográfia; sepszis*

Correspondent: Béla FÜLESDI, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék; 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon/fax: (06-52) 255-346. E-mail: fulesdi@dote.hu

Érkezett: 2013. május 17. Elfogadva: 2013. szeptember 11.

www.elitmed.hu

Critical illness polyneuropathy (CIP), myopathy (CIM) and neuromyopathy (CINM) has been investigated already for three decades, the first accounts of peripheral neuropathy complicating sepsis and multi-organ failure (MOF) came into light by Bolton et al. in the '80s^{1,2}. Investigations of the first 20 years focused mainly on its incidence, aetiology and classification. The pathophysiological background is not known in all details. Recent experimental evidence suggests that the responsible pathophysiological alteration in the early phase is rather related to channelopathy than axonal degeneration³. Latronico and co-workers found that early electrophysiological alterations are not necessarily accompanied by histological alterations. They speculated that sepsis-related nerve failure caused an early impairment of axonal transport and transmembrane potential and with the persistence of sepsis, the energy supply or use is not restored and histological alterations ensue⁴. In 2006 Z'Graggen and co-workers proposed that the chronic axonal membrane depolarization due to hyperkalaemia and/or hypoperfusion may also be involved in the pathophysiology of the neuropathy in critically ill patients⁵.

Most studies examining neuromuscular disorders (NMD) in critically ill patients have evaluated patients later in their intensive care unit (ICU) course when they were able to cooperate⁶. Hence, little is known about the time course of development of intensive care unit acquired neuromuscular dysfunction in the setting of severe sepsis. The first early-phase investigations were published in 2000 by Tennila et al⁷ then several other studies revealed that neuromuscular disorders develop early during the course of critical illness⁶⁻¹¹. Electrophysiological alterations can appear as-early-as two days after admittance. CIM often precedes CIP, their coexistence is not rare and CIP has worse impact on final outcome⁸⁻⁹.

Along these lines, in the present study we aimed to prospectively assess the early electrophysiological characteristics of critical illness polyneuropathy in surgical patients showing signs of sepsis and septic shock in a five day follow-up setting and to correlate electrophysiological findings with the clinical picture and outcome of the patients.

Materials and methods

This observational study was performed in a 20-bed surgical ICU of the University of Debrecen, Medical and Health Science Centre. The study protocol was approved by the local ethics committee. Informed consent was obtained from the patient or

the next relative. Patients aged >18 years with symptoms of sepsis, with or without multiple organ failure (MOF) showing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score ≥ 12 on admission were enrolled in the study. Exclusion criteria were pre-existing central nervous system disorder or neuromuscular disease. All patients received standard surgical (if necessary) and medical treatment, including fluid resuscitation, vasoactive drugs, culture- and antibiogram- adjusted antimicrobial therapy, mechanical ventilation or renal replacement therapy when necessary and best supportive care. Neuromuscular blocking agents (NMBA) were only used for surgical interventions. No patients were treated with continuous administration of NMBAs during the ICU stay. Severity of illness was monitored by daily rating of APACHE II, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) severity scores¹²⁻¹⁴. The diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) sepsis, severe sepsis, septic shock and MOF¹⁵ and CIP, CIM, CINM and ICU-acquired weakness¹⁶ have been previously described elsewhere.

NERVE CONDUCTION STUDIES

Baseline neurological examination and bilateral sensory and motor nerve conduction studies of the median and ulnar nerves were performed within 48 hours of admission and then repeated on four consecutive days. In case of surgical intervention the measurement was postponed for the next day and repetitive stimulation of the ulnar nerve was performed to exclude effect of NMBAs. After the five measurements, additional weekly follow-up electroneurographies (ENG) were performed. The measurements were carried out at the bedside using a transportable 2 channel Keypoint (Alpine Biomed Aps, Skovlunde, Denmark) apparatus. Conventional techniques were applied using surface electrodes for stimulation and recording. For motor nerve conduction studies the median nerve was stimulated at wrist and at elbow; the ulnar nerve was stimulated at the wrist, below and above the elbow. For sensory nerve conduction studies the nerves were stimulated at the bases of the fingers and orthodromic recording was performed at the wrist. Incremental stimulation of the nerve was applied until the best compound muscle action potential (CMAP) and sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes were obtained. Skin temperature at the site of measurement was kept above 32 °C. Serum electrolyte alterations were normalised prior to measurements. The serial studies for each patient were carried out by the same examiner

(RN). The lower limit for normal nerve conduction velocities in our laboratory for the median and ulnar nerves was 50 m/s. The lower limit of normal CMAP was 5 mV and 5 μ V for SNAP in both nerves.

Sex and age-matched healthy controls (n=21) were included from the database the Electrophysiology Laboratory of the Department of Neurology, University of Debrecen Medical and Health Science Centre.

In order to describe overall nerve function, motor (MNCI) and sensory (SNCI) nerve conduction indices were introduced, according to the suggestions of Witt et al¹⁷ and calculated as follows: measured amplitudes were divided by the laboratory reference value, averaged and multiplied by one-hundred to give the performance percentage. These indices were used both for monitoring and for determining correlation with clinical variables. We correlated daily calculated severity scores with CMAP, SNAP amplitudes and calculated nerve function indices. Peroneal and sural nerve conduction studies were performed in line with the median and ulnar ENGs according to the standard polyneuropathy protocol. However, in several cases both peroneal CMAP and sural SNAP amplitudes became unrecordable. Hence these parameters were not used for calculation.

Motor and sensory nerve functions were handled separately, as it has been reported earlier that motor fibres are more prone to dysfunction in the critically ill¹⁸, and we presumed that this can be relevant in early phase investigation of critical illness neuromuscular dysfunction as well. In three patients only four measurements could be performed of the 5-day follow-up because two patients died and one additional patient was transported to another facility for further treatment.

STATISTICAL ANALYSIS

Medians and interquartile ranges (IQR) are reported for all values. Before starting comparisons, normality test was performed in order to check the distribution of the data. Electrophysiological parameters were then compared with the appropriate Mann-Whitney U-test. The relationship between electrophysiological indices and severity score values was tested with the Spearman test. A $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

Twenty-one critically ill (APACHE II score ≥ 12 on admission) patients were enrolled in this study.

The mean age was 63.52 ± 16.9 years, male: female ratio was 15:6. On admittance the mean APACHE II score was 15.38 ± 6.19 , the mean SAPS II score was 37.95 ± 12.43 and the mean SOFA score was 7.14 ± 3.28 (**Table 1**). On admittance all patients showed the clinical signs of sepsis and had a positive haemoculture. 10 of the 21 patients were in septic shock. On the first examination 13/21 were ventilated and analgosedated. In these patients muscle strength could not be tested. Of the eight patients where muscle strength could be assessed, three patients were presented with generalized weakness, 5/8 patients had preserved muscle strength on admittance. Deep tendon reflexes were reduced in 8/21 patients, in six of these patients muscle strength could not be tested, 2/8 patients showed generalized weakness.

On the first examination 18/21 (86%) patients had $>20\%$ reduction in MNCI and SNCI (**Table 1**). There was no difference between the left and right side measurements, hence their average was used for calculation. The CMAP amplitudes of both the median {median: 2.3 mV (IQR: 1.5/3.425) vs 8.4 mV (IQR: 6.7/9.4), $p < 0.001$ } and the ulnar nerves {2.9 mV (IQR: 2.18/3.88) vs 7.4 mV (IQR: 6.3/8.4), $p < 0.001$ } showed a significant reduction compared to the control values and the laboratory reference. The same was true for the SNAP amplitudes of the median {median: 2.1 μ V (IQR 1.2/4.33) vs 5.5 μ V (IQR 4.8/8), $p < 0.001$ } and the ulnar {2 μ V (IQR 1.23/4) vs 5.2 μ V (IQR 4.1/6.4), $p < 0.001$ } nerves. The median of the MNCI was 61% (IQR 40.63/72.38) and the median of the SNCI was 44% (IQR 29.25/75.13) compared to the 153% (IQR 136.63/178.25) ($p < 0.001$) MNCI and 110% (IQR 92.63/140.99) ($p < 0.001$) SNCI ratios of the control group (**Figure 1**). 3/21 patients showed normal ENG on admission (100-80% MNCI and SNCI), 8/21 patients had mild decrease (80-50%) and 10/21 patients had severe ($<50\%$) amplitude reductions (**Table 1**). Conduction velocities were normal or near normal. Sensory responses could not be obtained in two patients for technical reasons.

During the 5-day follow-up four patients showed improvement, seven patients showed no change, and 10 patients' results worsened (**Table 1**). Weekly follow up was possible in eight patients. Seven of the rest of the patients died before weekly follow-up could be completed and six of the patients were discharged from the ICU or transported to other departments for further treatment. During the weekly follow up 3/7 of the patients' ENG results showed further improvement, 3/7 patients showed further decrease and 2/7 patients' condition did not change.

Table 1. Demographic data and gross electrophysiological evaluation of the patients

Admission parameters		Diagnosis	DM (+/-)	APACHE II	SAPS II	SOFA	SIRS, Sepsis, Septic Shock	Ventilatory mode	MNCI/ SNCI	5-day follow-up	Follow-up Weekly follow-up	Outcome (D/Di)
Gender	Age (years)											
1 - M	63	Acute pancreatitis	+	15	29	4	Septic shock		↓	↓	↓	D
2 - M	64	Acute pancreatitis	+	20	42	6	Septic shock	SIMV	↓	↓	↓	D
3 - F	38	Peritonitis		13	35	5	Sepsis	SIMV	↓	↑	↑	Di
4 - M	67	Urinary sepsis	+	20	50	8	Septic shock	CPAP	↓	↑	↑	Di
5 - M	84	Acute pancreatitis	+	16	45	6	Sepsis	CPAP	↓	↑	↑	D
6 - F	58	Peritonitis		13	32	6	Septic shock	↓	↓	↓	↓	D
7 - M	51	Acute pancreatitis		15	39	9	Septic shock	IPPV	↓	↓	↓	D
8 - M	85	Cholecystitis	+	23	47	12	Sepsis		↓	↑	↑	Di
9 - M	79	Peritonitis		17	68	9	Sepsis	CPAP	↓	↑	↑	Di
10 - M	36	Acute pancreatitis		12	17	4	Sepsis		+	↑	↑	Di
11 - M	26	Peritonitis		16	28	9	Septic shock		+	↓	↓	Di
12 - M	53	Aortic aneurysm rupture		18	45	9	Shock	CPAP	↓	↓	↑	D
13 - M	70	Acute pancreatitis	+	13	31	5	Sepsis	CPAP	↓	↓	↓	Di
14 - M	57	ARDS, pneumonia	+	14	30	5	Sepsis	PRVC	↓	↓	↓	Di
15 - M	49	Perineal abscess		12	30	10	Septic shock		+	↓	↓	Di
16 - F	78	Peritonitis	+	20	58	8	Shock	CPAP	↓	↓	↓	D
17 - F	85	Wound infection	+	20	48	6	Sepsis	CPAP	↓	↑	↑	Di
18 - F	83	Ileus, peritonitis		19	51	6	Septic shock	CPAP	↓	↓	↓	D
19 - F	71	Oesophagus perforation		12	40	10	Sepsis	SIMV	↓	↑	↑	D
20 - M	71	Pyothorax		15	32	2	Sepsis		↓	↓	↓	D
21 - M	66	Peritonitis		24	46	7	Sepsis		↓	↑	↑	Di

DM: diabetes; MNCI: Motor Nerve Conduction Index; SNCI: Sensory Nerve Conduction Index; +: 100-80% MNCI and SNCI; ↓: 80-50% MNCI and SNCI and decrease in the follow-up; ↓↓: <50% MNCI and SNCI; →: stagnation; ↑: improvement; ↑↑: improvement; D: died; Di: discharged; CPAP= Continuous positive airway pressure, IPPV= intermittent positive pressure ventilation, SIMV=synchronized intermittent mandatory ventilation, ARDS=adult respiratory distress syndrome

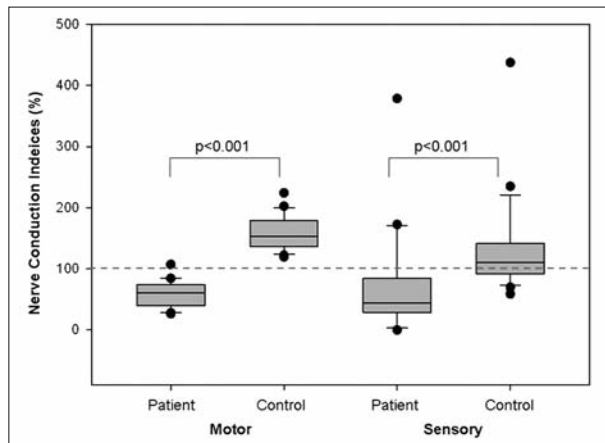


Figure 1. Motor and Sensory Nerve Conduction Indices on first measurement compared to age-matched healthy controls. The broken grey line indicates the lab reference value

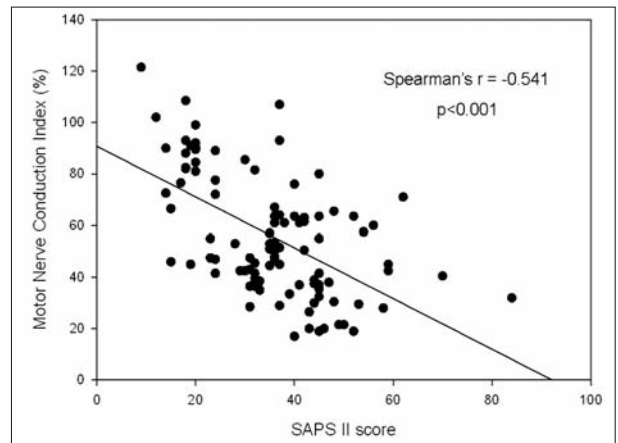


Figure 2. Correlation between Motor Nerve Conduction Indices and SAPS II severity scores

Relationship between electrophysiological findings obtained at admission and outcome of the patients: None of the patients died with normal ENG at admittance, but 4/8 (50%) patients from the group with mild ENG alterations, and 6/10 (60%) of patients with severely reduced ENG results. Considering the five day follow up, 1/4 (25%) patient died of those who showed improvement, 3/7 (43%) of those whose electrophysiological status stagnated, and 6/10 (60%) of those whose ENG results worsened.

Relationship between clinical scoring systems and nerve conduction indices: SAPS II and APACHE II score systems showed significant negative correlation with both median and ulnar CMAP and SNAP amplitudes and also with calculated motor and sensory nerve conduction indices. The SAPS II scores generally showed stronger correlation than the APACHE II scores (**Table 2.**). The strongest correlation was found between SAPS II scores and ulnar CMAP (Spearman's $r = -0.602$) and MNCI (Spearman's $r = -0.541$) (**Figure 2.**). Daily

calculated SOFA scores did not correlate with CMAP and SNAP amplitudes, and weak correlation was observed with MNCI as well.

Discussion

In the present cohort of 20, critically ill surgical patients electrophysiological alterations appeared soon after the development of critical illness. We found that in 85% of the patients electrophysiological signs of critical illness neuropathy could be obtained. These results are in agreement with those of previously published reports^{4, 6-11, 19}.

Different pathophysiological mechanisms, such as of bioenergetic failure²⁰, microvascular changes, electrical phenomena, inflammation and cellular metabolic changes including alterations in the excitation-contraction coupling as well as a shift in the balance between protein synthesis and breakdown are thought to be involved^{5, 21, 22}. It is also clear from previous observations that histological appearance

Table 2. Spearman's correlation between nerve conduction results and daily calculated severity scores

	SAPS II		APACHE II		SOFA	
Median CMAP	-0,374	p<0,001	-0,237	p<0,05	-0,193	NS
Ulnar CMAP	-0,602	p<0,001	-0,462	p<0,001	-0,368	p<0,001
MNCI	-0,541	p<0,001	-0,388	p<0,001	-0,307	p<0,01
Median SNAP	-0,462	p<0,001	-0,215	p<0,05	-0,141	NS
Ulnar SNAP	-0,445	p<0,001	-0,325	p<0,001	-0,149	NS
SNCI	-0,458	p<0,001	-0,285	p<0,01	-0,136	NS

CMAP: Compound Muscle Action Potential; SNAP: Sensory Nerve Action Potential; MNCI: Motor Nerve Conduction Index; SNCI: Sensory Nerve Action Potential; NS: not significant

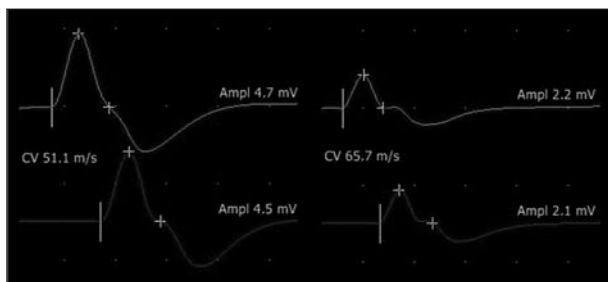


Figure 3. Figure illustrating CMAP reduction in the median nerve from examination 1 (left side) to examination 5 (right side) with preserved conduction velocities in a critically ill patient suffering from faecal peritonitis

of failing nerves and muscles may be normal or provide evidence of minimal muscle necrosis in the early phase of CIP despite reduced SNAPs, suggesting that the defect is mainly functional⁴.

This may explain our results showing that although electrophysiological signs of CIP were present in the majority of our septic cases at admission, 4 of patients' CMAP and SNAP amplitudes improved (of whom 1 patient's totally normalized) during the five day follow-up, and in the weekly follow-up 3 other patients showed improvement, one of whom entirely normalized. Similarly to our results, Ahlbeck et al found in a 1-month follow up study that the number of patients presenting signs of critical illness neuromuscular disturbances changed over time and also that patients showing signs of CIP could move toward showing additional signs of critical illness myopathy¹¹. **Figure 3** illustrates a typical case of electrophysiological worsening during follow-up (case 16).

Two previous studies showed that the development of CIP predisposed to higher mortality in septic patients^{23, 24}. Khan et al. stated that patients with abnormal baseline ENG is associated with a significantly increased mortality⁶. In the present study mortality showed an increasing tendency along with severity of baseline electrophysiological alterations and first week's trend. That is, the more severe the early electrophysiological alteration was, the worse outcome it predisposed to. In all fairness, in several younger patients even severe electrophysiological alterations could normalise along with the improvement of general condition.

While evaluating data from the other sign of the

coin, we may say that the severity of illness^{25, 26} and duration of multi-organ dysfunction syndrome with or without SIRS^{27, 28} are known to be independent risk factors of CIP [22]. In previous prospective observational studies APACHE II and III scores at admission were important predictors of the development of critical illness associated neuromuscular disorders^{25, 26}. In our study no relationship could be detected between the admittance severity score and the severity of baseline electrophysiological alterations. Additionally, baseline electrophysiological alterations did not predict electrophysiological alterations during the first week. This indicates that patients in worse condition on admittance did not necessarily develop more severe electrophysiological alterations during the course of the septic process. In contrast to this, negative correlation was found between daily calculated SAPS II and APACHE II scores and both motor and sensory nerve conduction indices measured at the same occasion, indicating that rather the patient's general condition during the course of the disease is proportional to the performance of peripheral nerves. This may underline the importance of effective sepsis treatment in preventing the further progression of electrophysiological abnormalities and CIP.

Our observations suggest that changes in early electrophysiological alterations are good indicators of the body's affection by the systemic inflammatory response and sepsis, and the body's response to it. The early alterations warn us about the severe affection of the peripheral nerves to SIRS and sepsis and may indicate the development of CIP. Further studies are needed to determine the time frame when functional alterations turn into definite morphological lesions, that is when the diagnosis of CIP can be made. The results proving the reversibility of early alterations must encourage investigations aiming for better understanding of the pathophysiological background, hence new strategies for prevention of critical illness neuromuscular abnormalities might be developed.

A kutatás az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.

REFERENCES

1. Bolton CF. The discovery of critical illness polyneuropathy: a memoir. *Can J Neurol Sci* 2010;37:431-8.
2. Bolton CF. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987;10:129-35.
3. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, Filatov G, Glass JD, Khan J, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest* 2009;119:1150-8.
4. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-82.
5. Z'Graggen WJ, Lin CS, Howard RS, Beale RJ, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006;129:2461-70.
6. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006;67:1421-5.
7. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:1360-3.
8. Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:287-93.
9. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14(3):R119.
10. Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000;56:211-4.
11. Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O, Maback G, Remahl S, Ansvet T, et al. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:717-23.
12. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-7.
13. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12:975-7.
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendoca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problem of the European Society of International Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
15. Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
16. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S299-308.
17. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-84.
18. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140-63.
19. Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B, et al. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J Neurol* 2008;255:265-72.
20. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007;11:R11.
21. Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, Van den Berghe G. Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S391-7.
22. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-41.
23. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995;274:1221-5.
24. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:1288-96.
25. de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:2281-6.
26. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriazi M, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008;118:175-81.
27. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288:2859-67.
28. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 2005;252:343-51.

INTRAOPERATÍV ELEKTROFIZIOLÓGIA ELOKVENS IDEGRENSZERI STRUKTÚRÁKAT ÉRINTŐ IDEGSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK SORÁN

FEKETE Gábor¹, NOVÁK László¹, ERŐSS Lóránd², FABÓ Dániel², BOGNÁR László¹
¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Központ, Idegsebészeti Klinika, Debrecen
²Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

INTRAOPERATIV ELECTROPHYSIOLOGICAL MONITORING DURING NEUROSURGERY ON ELOQUENT STRUCTURES

Fekete G, MD; Novák L, MD; Eröss L, MD; Fabó D, MD; Bognár L, MD

Idegyogy Sz 2015;68(1–2):37–45.



Célkitűzés – Elokvens idegrendszeri struktúrák környezetében végzett idegsebészeti műtétek során használt intraoperatív elektrofiziológiai monitorozással kapcsolatban szerzett tapasztalataink összefoglalása.

Betegek és módszerek – Retrospektív vizsgálatunkba 60 beteget vontunk be, akik esetében elokvens idegrendszeri struktúrákat érintő betegségek idegsebészeti ellátását végeztük 2011. május és 2012. március között. Minden esetben a műtétek során intraoperatív elektrofiziológiai diagnosztikát végeztünk. Preoperatíván a betegek az elsődleges kórképnek megfelelő kivizsgáláson estek át. A műtéteket a Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikáján, illetve az Országos Idegtudományi Intézetben végeztük. Huszonkét esetben történt agyideg-monitorozás, 10 esetben caudamonitorozás, 16 esetben motoros rendszer monitorozás, hat esetben komplex gerincvelő-monitorozás, három esetben gerincstabilizálás során alkalmaztuk, illetve három éber műtétet végeztünk.

Eredmények – Az intraoperatív elektrofiziológia alkalmazásával biztonságosabbá tudtuk tenni az elokvens idegrendszeri struktúrákat érintő idegsebészeti műtéteket, illetve optimalizálni tudtuk a daganatos betegségek esetében a reszekció mértékét.

Következtetések – Tapasztalataink, illetve a nemzetközi irodalom szerint is az idegsebészetben előforduló nagy kockázatú műtétek során az intraoperatív elektrofiziológia elengedhetetlen feltétel a biztonságos és optimálisan kiterjesztett műtét végzéséhez.

Kulcsszavak: elektrofiziológia, elokvens, idegsebészeti, műtét

Objective – We summarize our experiences on intraoperative electrophysiological monitoring during neurosurgical procedures on eloquent neuronal structures.

Patients, methods – Sixty patients were enrolled retrospectively in our study with pathologies involving eloquent neuronal structures. They were operated between May 2011. and March 2012. at the University of Debrecen, Department of Neurosurgery and at the National Institute of Neurosciences. Patients underwent standard preoperative examinations due to the primary pathology. In all cases we used intraoperative electrophysiological monitoring. We had 22 cases with cranial nerve monitoring, 10 cases with cauda monitoring, 16 cases with motor system monitoring, six cases with complex spinal cord monitoring, three degenerative spine reconstructions and 3 awake surgeries.

Results – We found that with the use of intraoperative electrophysiology we could make these neurosurgical procedures safer, and were able to optimize the extent of resection in the cases of oncological pathologies.

Conclusions – Our experiences as well as the international literature suggests that in certain high risk neurosurgical procedures intraoperative electrophysiology is indispensable for safe and optimally extended operation.

Keywords: electrophysiology, eloquent, neurosurgery

Levelező szerző (correspondent): Dr. FEKETE Gábor, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Központ, Idegsebészeti Klinika; 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. Telefon: (06-30) 985-2180, fax: (06-52) 419-418, e-mail: drfekete@med.unideb.hu

Érkezett: 2012. július 5. Elfogadva: 2013. június 11.

www.elimed.hu

Elokvens idegrendszeri területeken végzett műtétek során az egyik legnagyobb kihívást a biztonságos reszekció határainak meghatározása jelenti. Egyrészt a reszekció mértéke sok esetben befolyásolja a várható kimenetelt mind intracranialis, mind intramedullaris daganatok esetében¹⁻⁶, másrészt az elokvens idegrendszeri területek sérülése jelentős életminőség-romláshoz vezet, növelheti a perioperatív, illetve hosszú távú belgyógyászati szövődmények előfordulását, illetve korlátozhatja a posztoperatív onkológiai kezeléseket lehetőségét. Az elérhető technikai eszközök segítségével ma már a nagy kockázatú idegsebészeti beavatkozások során is lehetőség szerint törekedni kell a lehető legradikálisabb eltávolításra⁷. Mindezek miatt mind benignus, mind malignus folyamatok esetében fontos, hogy a reszekció mértéke optimális legyen.

Központi idegrendszeri érintő daganatok esetében az anatómia általában torzult, illetve elsősorban primer folyamatok esetében a kóros-ép határ megállapítása is sokszor nehézkes. Az idegrendszeri struktúrák épségének megőrzését preoperatív diagnosztikus eljárások, mint például a funkcionális MR-vizsgálat, traktográfia, valamint intraoperatív diagnosztikus eszközök, mint az intraoperatív ultrahangvizsgálat, neuronavigáció, intraoperatív CT-, MR-vizsgálatok segíthetik. Ezek az eszközök strukturális információval szolgálnak, funkcionális információt nem tartalmaznak. Az idegrendszeri struktúrák működését elektrofiziológiai eszközökkel ellenőrizhetjük. Lehetőség van mind térképezésre (direkt ingerre kiváltott válaszok alapján meghatározni az elokvens területeket), mind monitorozásra (a funkciók folyamatos vizsgálatára). Az idegrendszeri struktúrák elektromos ingerlése, és az így kiváltott válaszok megfigyelése hosszú múltra tekint vissza. Krause végezte az első intraoperatív stimulációt emberi agykérgen epilepsziás betegen az epileptogén fókuszt lokalizálása céljából. Azóta az intraoperatív elektrofiziológia jelentős fejlődésen ment át, gyakorlatilag az agykéregtől a beidegzett izmokig, illetve a perifériás idegtől a primer szenzoros kéregig lehetőség van a funkciók intraoperatív monitorizálására. Intramedullaris daganatok eltávolítása esetén kifejezetten ajánlott az intraoperatív elektrofiziológia¹, de intracranialis elokvens struktúrák érintettsége esetén is megelőzhető segítségével a posztoperatív tartós neurológiai deficit.

Az elmúlt közel egy évben összesen 60 intraoperatív elektrofiziológiai monitorozást/térképezést végeztünk, most az ezekkel kapcsolatos eredményeinket foglaltuk össze.

Betegek, módszerek

2011. május 3. és 2012. március 8. között összesen 60 intraoperatív elektrofiziológiai monitorizálást végeztünk. A betegek neurológiai tüneteik alapján rutin kivizsgálásokon estek át, CT és/vagy MR képalkotó diagnosztika történt minden esetben. Komplexebb kivizsgálást az éber műtétek előtt végeztünk. Ezekben az esetekben a standard kivizsgálás mellett neuropszichológiai vizsgálat, illetve funkcionális MR is történt. Ezek mellett a betegek rutin altatóorvosi vizsgálaton vettek részt.

Az intraoperatív elektrofiziológiai diagnosztikát Inomed ISIS IOM Portable (Inomed, Németország) készülékkel végeztük. A stimulációs paraméterek változatossága miatt a részletekről az egyes modalitások eredményeinek taglalása során számolunk be.

Aneszteziológiai szempontból a sikeres diagnosztika céljából TIVA anesztéziát alkalmaztunk, az ingerlés idejére kiürülő rövid hatású izomrelaxánsokkal. Kivételt itt is az éber műtétek jelentettek, ahol regionális anesztéziát alkalmaztunk (teljesskalp-blokk) a *Pinosky* és társai által leírt módon a n. supraorbitalis, n. supratrochlearis, n. auriculotemporalis, n. auricularis és a nn. occipitales bupivacainos (Marcaïne 5 mg/ml, Astra Zeneca) infiltrációjával (2-2-5-2-5 ml) kiegészítve a metszésvonal, valamint a Mayfield-fejtartó tűskéinek megfelelően articaïnval (Ultracaine DS Forte, Sanofi Aventis)⁸. Éber műtétek során a koponyanyitást, illetve -zárás propofolos felületes szedáció mellett történt, nasopharyngealis tubuson keresztüli légzésasszisztációval.

Eredmények – műtéti kimenetel

Tekintettel a kórképek változatosságára, a műtéti beavatkozásokat az érintett struktúrák alapján hat csoportra osztottuk (**1. táblázat**), az eredményeinket kategóriánként részletezzük.

AGYIDEG-MONITOROZÁS (N. FACIALIS)

Legnagyobb számban pontocerebellaris lokalizációjú daganatok eltávolítása során alkalmaztunk intraoperatív elektrofiziológiát a n. facialis épségének megőrzése céljából, összesen 22 alkalommal (**2. táblázat**). Akusztikus neurinómák esetében a daganat kiindulása és növekedése következtében a n. facialis sokszor teljesen felrostozódik. A rostokat operációs mikroszkóppal sem lehetséges vizualizálni a tumor tokjában, emiatt nagyon fontos az

1. táblázat. Modalitások

Modalitás	Darab
n. facialis monitorozás	22
caudamonitorozás	10
motoros rendszer monitorozás	16
gerincvelő-monitorozás	6
éber műtét	3
degeneratív gerincműtét	3
Összesen	60

agyideg elektrofiziológiai módszerekkel történő azonosítása. Meningeomák esetében az eltérő biológiai viselkedés miatt ez a hatás nem ennyire kifejezett, de az agyidegek lokalizálása megfelelő időben itt is kulcsfontosságú lehet. Az ingerlést koncentrikus biporális bajonett stimulátorral végeztük, 0,2 ms impulzusszélességgel, 0,6–1,3 mA áramerősséggel, 3 Hz frekvenciával. Kezdetekben (hét eset) standard kétcsatornás elvezetést használtunk (m. orbicularis oculi, m. orbicularis oris), de egy álpozitív eredmény, és a n. facialis következményes sérülése miatt a monitorozást kiegészítettük egy 3. csatornával (m. masseter, n. trigeminus), az V. agyideg stimulációja következtében kialakuló válasz elkülönítésére. A direkt ingerre adott válasz mellett szabadon futó EMG-vizsgálat is zajlott,

RÖVIDÍTÉSEK

CT: computed tomography
 EEG: elektroencefalográfia
 EMG: elektromiográfia
 GBM: glioblastoma
 MRI: magnetic resonance imaging
 OA: oligoastrocytoma
 PNET: primitív neuroectodermális tumor
 SSEP: somatosensory evoked potentials
 TES-MEP: transcranial electric stimulation-motor evoked potentials
 TIVA: total intravenous anaesthesia
 UH: ultrahang

amivel korán jelezhető volt a n. facialis mechanikai irritációja, vongálódása. Tizenöt esetben a preoperatív állapothoz képest nem észleltünk romlást a n. facialis működésében, három esetben minimális romlás, három esetben közepes súlyos facialis paresis lépett fel. Műtét során minden esetben sikerült facialis választ detektálnunk. Utóbbiak az alkalmazott elektroterápia, gyógytorna hatására jelentősen javultak. Maradandó facialis károsodást egy esetben észleltünk.

2. táblázat. Agyidegmonitorozás – eredmények (kimenetel: –: romlott, 0: változatlan, +: javult)

Betegazonosító	Lokalizáció	Szövettan	Kimenetel
P1	pontocerebellaris	schwannoma	0
P2	pontocerebellaris	schwannoma	–
P3	pontocerebellaris	schwannoma	–
P4	pontocerebellaris	schwannoma	0
P5	pontocerebellaris	schwannoma	0
P6	pontocerebellaris	schwannoma	0
P7	pontocerebellaris	schwannoma	0
P8	pontocerebellaris	schwannoma	0
P9	pontocerebellaris	schwannoma	0
P10	pontocerebellaris	schwannoma	0
P11	pontocerebellaris	schwannoma	0
P12	pontocerebellaris	schwannoma	0
P13	petroclivalis	meningeoma	0
P14	pontocerebellaris	schwannoma	–
P15	pontocerebellaris	schwannoma	0
P16	pontocerebellaris	schwannoma	–
P17	pontocerebellaris	schwannoma	–
P18	pontocerebellaris	schwannoma	–
P19	pontocerebellaris	schwannoma	–
P20	pontocerebellaris	schwannoma	0
P21	pontocerebellaris	schwannoma	0
P22	pontocerebellaris	schwannoma	0

3. táblázat. Caudamonitorozás – eredmények (kimenetel: –: romlott, 0: változatlan, +: javult)

Betegazonosító	Lokalizáció	Szövettan	Kimenetel
P23	thoracolumbalis (sacralis) intraduralis	ependymoma Gr. I.	–
P24	thoracolumbalis intraduralis	ependymoma Gr. II.	+
P25	conus	teratoma	0
P26	tethered cord	–	0
P27	L–S intraduralis	ependymoma Gr. I.	+
P28	tethered cord	–	0
P29	cauda	haemoblastoma?	0
P30	conus	dermoid	0
P31	tethered cord	–	0
P32	lumbalis intraduralis	Tarlov-cysta	0

Tapasztalataink alapján a n. facialis azonosítása jelentősen csökkentette az agyideg-károsodás valószínűségét, és egyértelműen megszabta a biztonságos reszekció határait.

A CAUDAROSTOK MONITORIZÁLÁSA

A caudarostok azonosításának lumbális intraduralis eltérések (tumor, tethered cord, Tarlov-cysta) műtéti ellátása során van jelentősége. Bár a Tarlov-cysta önmagában nem jelent műtéti indikációt, nagy méretűeknél a környező idegyökök nyomás alá kerülhetnek és tüneteket okozhatnak. Ezekben a válogatott esetekben mérlegelhető a reszekció elvégzése. A vizsgált időszakban 10 esetben alkalmaztunk intraoperatív elektrofiziológiát a reszekciók során (**3. táblázat**). Alapvetően a monitorozás a motoros agyidegekhez hasonlóan történik, direkt ingerlést alkalmazunk a cauda rostokon, az EMG-választ az alsó végtag izomcsoportjaiban észleljük. Conusérintettség esetén az izomcsoportok mellett a külső anális sphincterbe helyezett tűelektrodát is használtunk a sphincterfunkciók ellenőrzése céljából. A monitorozás során a motoros rostokat azonosítottuk, a stimulust itt is koncentrikus bipoláris bajonett ingerlővel adtuk le, illetve egy esetben horog bajonett ingerlővel, az alábbi paraméterekkel: impulzusszélesség 0,2 ms, áramerősség 0,8 és 1,3 mA között változott, frekvencia 3 Hz. Egy esetben, ahol a perifériás idegrendszer diffúzan érintett volt ismeretlen eredetű anyagcserezavar miatt, nagyobb áramerősségre volt szükség a válasz kiváltásához, ebben az esetben a stimuláló áramot egészen 3,3 mA-ig kellett emelni.

Posztoperatíván egy esetben észleltünk enyhe tranziens romlást, amely a rehabilitáció hatására rendeződött, a többi esetben sikerült teljesen megőrizni a motoros funkciókat, biztonságos reszekciót, illetve detetheringet végezni, illetve két esetben enyhe javulást elérni.

MOTOROS PÁLYA

Tizenhat esetben végeztünk intraoperatív diagnosztikát a motoros rendszer azonosítása céljából. Kilenc alkalommal centrális régióban elhelyezkedő tumorok, hét esetben mély fehérállományi/agytrörszi területeket érintő daganatok eltávolítása során (**4. táblázat**).

Centrális régióban elhelyezkedő tumorok esetében direkt corticalis bipoláris ingerlést alkalmaztunk (1000 µs bifázisos négyszögimpulzus, 50 Hz, 4–12 mA áramerősség). A motoros választ az érintett oldalon regisztráltuk az arc, a felső és az alsó végtag izomcsoportjaiban megjelenő EMG-válaszként, illetve klinikailag is észlelhető tónusos izom-összehúzódás alapján. Tapasztalataink szerint az EMG-jelek érzékenyebben jelezték a motoros rendszer aktivitását. Epilepsziás roszulléteket gyakorlatilag minden esetben provokáltunk, ezt a kéreg jeges fiziológiás sóoldattal történő hűtésével kontrolláltuk.

Centrális régióban elhelyezkedő tumorok esetében két esetben javulás jelentkezett, három esetben nem észleltünk romlást, négy esetben tranziens fokozódó hemiparesis jelentkezett, amely fokozatosan csökkent.

A további hét esetben az elváltozás vagy a mély fehérállományban, vagy az agytrörsben helyezkedett el. A hét esetből egy műtét során TES-MEP vizsgálatot végeztünk (részleteit illetően meg-egyezik a későbbiekben ismertetett intramedullaris kórképek esetében alkalmazott eljárással), hat esetben direkt ingerlést végeztünk (1000 µs impulzusszélesség, 50 Hz, 4–10 mA). Az agytrörszi cavernoma esetében a n. facialis magjának direkt ingerlésével sikerült EMG-válaszokat detektálni a m. orbicularis oris, illetve m. orbicularis oculi területén. Mély fehérállományi/agytrörszi eltérések esetében két esetben javult a beteg mozgásteljesítménye (egy esetben facialis paresis mellett), három

4. táblázat. Motoros rendszer monitorozása – eredmények (kimenetel: – : romlott, 0: változatlan, +: javult, ±: egyes funkciók javultak, mások romlottak)

Betegazonosító	Lokalizáció	Szövettan	Kimenetel
P33	agytörzs	pilocytás astrocytoma	+
P34	parietalis	A.II.	+
P35	frontális	OA. Gr. III.	–
P36	agytörzs	GBM	0
P37	törzsdúcok	GBM?	0
P38	frontális fehérállomány	PNET	–
P39	parietooccipitalis	GBM	0
P40	frontális	meningeoma	–
P41	törzsdúc	GBM?	–
P42	frontális	metasztázis	+
P43	frontotemporalis	GBM	–
P44	agytörzs	cavernoma	+/-
P45	falx	meningeoma	–
P46	frontális	sugárnekrózis	0
P47	frontális	GBM	0
P48	törzsdúc	high grade glioma	0

esetben változatlan állapotot észleltünk, egy esetben tranziensen fokozódó hemiparesis, illetve egy esetben súlyos hemiparesis alakult ki.

Mindezek alapján direkt ingerléssel megbízhatóan azonosíthatóak a motoros pálya struktúrái, nemcsak kérgi, de mély fehérállományi területeken is. Tapasztalataink szerint a mozgatórendszer, de egyéb kérgi területek stimulálása is igen gyakran okoz epilepsziás rosszullétet⁹, de ezzel kapcsolatban nem írtak le súlyos sérülést. A roham a kéreg jeges Ringer-laktát-oldattal történő öblítésével biztonságosan megszüntethető¹⁰. A motoros rendszer közelében végzett műtéteket követően gyakran jelentkezik sokszor elhúzódó, de fokozatosan rendeződő hemiparesis, melynek hátterében a műtéti régió mechanikus traumájának következtében kialakuló oedema állhat.

INTRAMEDULLARIS GERINCTUMOROK

Az intraoperatív elektrofiziológia szempontjából a legnagyobb kihívást jelentő betegségek, hiszen a biztonságos reszekció kivitelezéséhez itt van a legnagyobb szükség a funkciók monitorizálására. Intramedullaris daganatok esetében az átfutó pályák épségét kell diagnosztizálni. Az impulzusok két irányban haladnak: distal felől a központi idegrendszerbe (szenzoros rendszer), illetve a kéreg felől az izmokhoz (motoros rendszer). Ennek megfelelően a diagnosztika két csoportra oszlik:

Szenzoros rendszer

SSEP-vizsgálattal monitorozzuk. Lokalizációtól függően a két alsó, vagy mind a négy végtag perifériás idegének (n. medianus, n. tibialis) ingerlését követően (4,7 Hz, 0,2 ms, maximum 20 mA) a szenzoros kiváltott válaszokat detektáljuk skalpelektrodákkal (alsó végtag: Cz'-Fz, felső végtag C3'-C4' lokalizációba a standard 10–20-as EEG-elektroda-kiosztásnak megfelelően). Az SSEP-válasz látenciájának megnyúlása, illetve amplitúdójának csökkenése a hátsó köteg funkciózavarát jelzi. Jelentősége kevésbé kifejezett, hiszen az intramedullaris daganatok megközelítése a legtöbb esetben dorsalis középvonali myelotomiából történik, így már a műtét korai szakaszában észlelhetők eltérések. A detektált változások bár hátsó kötegi érintettségre utalnak, mindezekre tekintettel a reszekció mértékét nem befolyásolták.

Motoros rendszer

TES-MEP

A vizsgálat során corticalis ingerlést alkalmazunk, a kiváltott válaszokat a végtagok izomcsoportjaiban detektáljuk. A stimulálást skalpelektrodákon keresztül végezzük (C1–C2, illetve C3–C4 lokalizációban a standard 10–20-as EEG-elektroda-kiosztásnak megfelelően). Tapasztalataink szerint megbízható válaszok nyerhetők mind az alsó, mind a

5. táblázat. Gerincvelő monitorozása – eredmények (kimenetel: –: romlott, 0: változatlan, +: javult, ±: preoperatív tünetek változatlanok, de új tünet jelent meg)

Betegazonosító	Lokalizáció	Szövettan	Kimenetel
P49	cervicalis intramedullaris	ependymoma Gr. II.	–
P50	cervicalis intramedullaris	ependymoma Gr. II.	+
P51	cervicalis intramedullaris	OA. Gr. II.	–/0
P52	cervicalis intramedullaris	ependymoma Gr. II.	–
P53	cervicalis intramedullaris	ependymoma Gr. II.	–
P54	thoracalis intramedullaris	astrocytoma fibrillare	+

6. táblázat. Éber műtétek – eredmények (kimenetel: –: romlott, 0: változatlan, +: javult)

Betegazonosító	Lokalizáció	Szövettan	Kimenetel
P55	frontális	A.III.	0
P56	frontális	GBM	–
P57	frontotemporalis	ganglioglioma Gr. I.	0

felső végtagokon a C3–C4 lokalizációjú ingerlést követően. A stimulus során öt ingerből álló, 1000 µs impulzusszélességű, alternáló sorozatot adunk le 4 ms interstimulus-szünetekkel, akár 150 mA áramerősséggel a megfelelő válasz kiváltásához. Detektálás standard módon a thenar, illetve a m. hallucis longus területén történik. A MEP-válaszok eltűnése esetén számolni kell tartós vagy tranzienst paresissal.

D-hullám

TES-MEP-hez hasonló ingerlési paraméterekkel, de csak egy stimulus által kiváltott hullám, amelyet epiduralisan detektálhatunk. A jelet az elektromos impulzus gerincvelőben történő terjedése váltja ki. Rutinszerűen a patológiától proximálisan és distálisan detektáljuk epiduralis elektródákkal. A D-hullám amplitúdójának 50%-os csökkenése permanens posztoperatív paresisre utaló jel¹¹.

EMG

Egy esetben a monitorozást kiegészítettük a fémhártya ingerléshez hasonló paraméterekkel direkt háti gerincvelő stimulálással az áthaladó pályák depolarizálása céljából, a válaszokat az alsó végtag izomcsoportjaiban EMG-jelként detektáltuk.

A vizsgált időszakban hat intramedullaris da-ganát eltávolítását végeztük elektrofiziológiai monitorozás segítségével (5. táblázat). Két esetben tapasztaltunk javulást, egy esetben tranzienst nyhe paraparesist, illetve két esetben mélyérzészavart, egy esetben nyhe törzsataxiát. Bár a viszonylag kis esetszám miatt nem végezhetőek érdemi statisztikai

számítások, a műtétek nagy kockázatát is figyelembe véve, eredményeinket megfelelőnek tartjuk, amelyhez jelentős segítséget nyújtott a funkciók komplex monitorozásának lehetősége^{12, 13}.

ÉBER MŰTÉTEK

Három esetben végeztünk éber műtétet a vizsgált időszakban (6. táblázat). A betegek a neurológiai tünetek megjelenését követően rutin képképző vizsgálatokon estek át (CT, MR), továbbá funkcionális koponya-MR történt. A beszéd-fMRI vizualizálta a nyelvi funkciók helyzetét, illetve azok viszonyát az eltávolítani kívánt laesióhoz. A preoperatív kivizsgálás része volt a részletes neuropszichológiai vizsgálat, amely a preoperatív beszédfunkciókat, az általános intelligenciaszintet, illetve a memória-funkciókat rögzítette.

A betegek a műtét előtt aneszteziológiai kivizsgáláson vettek részt az altatással járó kockázatok megítélése céljából.

Műteteink során a craniotomiát, illetve a duranyitást követően a propofolanesztéziát felfüggesztettük és megvártuk, amíg a beteg megfelelően kooperált, majd neuropszichológus segítségével teszteltük a nyelvi és beszédfunkciókat. Az explorált cortexen a funkciók tesztelése alatt ismételt 3 másodpercig 50 Hz frekvenciájú, 1000 µs impulzus szélességű bifázisos inger alkalmaztunk maximum 12 mA áramerősséggel, amíg neurológiai tünet vagy beszédzavar nem jelentkezett.

A betegek kontrollálása rutinszerűen legalább két hónappal a műtétet követően végzett neuropszichológiai vizsgálatot történt.

7. táblázat. Degeneratív gerincműtétek – eredmények

Betegazonosító	Lokalizáció	Kimenetel
P58	thoracolumbalis scoliosis	0
P59	lumbalis	0
P60	thoracolumbalis scoliosis	0

A három műtét során két esetben a reszekció következtében nem jelentkezett érdemi neurológiai deficit. Egy esetben a korai posztoperatív szakban teljes a. cerebri media elzáródást észleltünk, melynek következtében a beteg elhunyt.

Tapasztalataink szerint a beszédfunkciók a felsorolt paraméterekkel megfelelő biztonsággal azonosíthatóak.

DEGENERATÍV KÓRKÉPEK

Kifejezett gerincdeformitást okozó degeneratív eltérések műtéti reponálása során fokozott a gerincvelő károsodásának kockázata. Intramedullaris daganatokhoz hasonló paraméterekkel TES-MEP, illetve SSEP-vizsgálattal monitoroztuk a funkciókat három műtét során (7. táblázat). Posztoperatív deficit nem alakult ki egy esetben sem, a funkciók monitorozása végig megbízhatóan zajlott.

Összefoglalás

Az idegsebészet az elmúlt évtizedekben hatalmas fejlődésen ment át. Számos technikai vívmány, mint a fejlett képpalkotó technikák, az operációs mikroszkóp, az intraoperatív képpalkotó diagnosztika, az ultrahangos szívó, a neuronavigáció használata, és nem utolsósorban az intraoperatív elektrofiziológia egyre kiterjedtebb használata segíti a műtétek biztonságos lefolyását¹⁴. Idegsebészeti műtétek során a reszekció mértékének megfelelő megválasztása sokszor nehéz feladat elé állítja a sebészt, különösen elokvens területek esetében. Számos irodalmi adat alátámasztja, hogy a reszekció kiterjesztése mind magas, mind alacsony grádusú tumorok esetében kedvező prognosztikai faktor. Ugyanakkor az elokvens területek sérülése súlyos posztoperatív neurológiai deficitet eredményezhet, amely egyrészt életminőség-romlást, illetve korlátozott onkoterápiás lehetőségeket eredményez. Alapvető támpontot a sebésznek az anatómiai tájékozódás jelent. Ugyanakkor kiterjedt térfoglaló folyamatok jelentősen torzíthatják a normálanatómiát, illetve egyes funkciók (mind például a beszédközpontok elhelyezkedése) jelentős egyéni

variációt mutathat^{15–18}. Elsősorban fiatal korban, lassan növekvő térfoglalások esetén az agyi plaszticitásnak köszönhetően funkcionális reorganizáció is bekövetkezhet^{19, 20}. Egyes esetekben a funkcionális vizsgálatok pontosabb képet adhatnak a központi idegrendszer elokvens területeiről, illetve viszonyokról az eltávolítandó patológiás folyamattal. DTI-MR-vizsgálatokkal traktográfia végezhető, a fontosabb pályák vizualizálása céljából. Ezek a vizsgálatok speciális esetekben fontos támpontot adhatnak a műtét tervezéséhez.

Ugyanakkor az elokvens területeket legpontosabban intraoperatív funkcionális vizsgálatokkal, intraoperatív elektrofiziológiai módszerekkel lehet azonosítani. Az intraoperatív elektrofiziológia egyre szélesebb körben elterjedt, és lassan már nem csak opcionális, hanem obligát feltétel lehet például intramedullaris daganatreszekció során, hiszen mára már igazolt, hogy az intramedullaris gerincvelő-daganatok intraoperatív neurofiziológia mellett végzett eltávolítását követően a kimenetel szignifikánsan jobb, mint a kontrollesoportban¹³. Ennek természetesen feltétele, hogy a diagnosztika a megfelelő módon történjen. Korábban, amikor a monitorozásra csak SSEP-vizsgálatot alkalmaztak, számos álnegatív eredmény született, amikor is a megtartott SSEP-válaszok ellenére posztoperatív motoros deficit alakult ki^{21–23}. Ugyanakkor, például dorsalis behatolásakor a középvonali myelotomia után akár azonnal el is tűnhet a SSEP válasz, tovább korlátozva ennek a modalitásnak a jelentőségét^{24, 25}. Intramedullaris daganatok esetében a D-hullám, illetve a motoros kiváltott válaszok kombinált regisztrációjával lehet biztonságosan megelőzni a gerincvelő sérülését és megjósolni a posztoperatív motoros funkciót^{26–28}. Természetesen az SSEP-vizsgálatnak is megvan a maga helye. Elsősorban akkor alkalmazhatjuk akár önmagában is, ha a motoros és a szenoros pályák potenciális sérülése egy időben várható, mint például a scoliosis sebészi megoldása során¹¹. Ezeknél a beavatkozásoknál, amikor egy alkalmazott distrakciós erő hatására az SSEP-hullámok változást mutatnak, akkor egyértelműen javasolható, hogy az adott erőhatást meg kell szüntetni a gerincvelő-károsodás megelőzése céljából²⁹. Az elektrofiziológia emellett számos területen segíthet biztonságosan elvégezni a beavatkozást. Az irodalomban is, és saját anyagunkban is szerepel a tethered cord műtétek során alkalmazott intraoperatív diagnosztika. Ebben a betegségben a fejlődéstől függően életképes idegelemek lehetnek megjósolatlan helyen a kóros szövethez tapadva, melyek biztonságos azonosítása és megőrzése elektrofiziológiai módszerekkel lehetséges³⁰. Bár egyelőre kevés tapasztalatunk van, de gyűjtjük az adatokat a mély

fehérállományi, illetve agytörzsi daganatok eltávolítása során detektálható jelekről, hiszen a sebészeti technika fejlődésével az agytörzs legtávolabbi részei is hozzáférhetőek, és akár agresszív műtéti beavatkozást is végezhetünk rajta³¹. Bár a fehérállományi ingerlés hatékonyságáról az irodalomban ellentmondásos cikkek találhatóak, saját tapasztalataink alapján a direkt motoroskéreg-ingerléshez hasonló paraméterekkel, de kisebb csúcstávolságú bipoláris ingerlővel (1 mm vs. 5 mm) a fehérállományi struktúrák depolarizálhatóak, és következményes izomválaszok detektálhatóak.

2011. május és 2012. március között összesen 60 elokvens struktúrákat érintő idegsebészeti beavatkozás során alkalmaztunk elektrofiziológiai diagnosztikát. A vizsgálatok kérgi területek, mély fehérállományi struktúrák, gerincvelői területek, agyidegek, idegyökök lokalizációjáról adtak pontos és megbízható információt. Az intraoperatív elektrofiziológia minden esetben segített meghatározni a biztonságos eltávolítás határait. Műteteink során

nem a teljes eltávolítás, hanem a funkció megőrzése volt az elsődleges cél, emiatt nem tudunk érdemi statisztikai összehasonlítást végezni, illetve kontrollcsoportokat sem tudunk alkotni etikai okok miatt. Funkcionális képalkotó vizsgálatok rutinszerűen az éber műtétek előtt történtek, ezekben az esetekben az fMRI, illetve az intraoperatív elektrofiziológia eredményei összhangban voltak. Az fMRI mellett azért volt szükség intraoperatív diagnosztikára, mert a funkcionális képalkotás az elokvens területek lokalizációjáról csak valószínűségi adatokat szolgáltat.

Tapasztalataink alapján ezzel a segítséggel az elokvens területek környezetében a reszekció biztonságos módon maximálizálható, elérve az ideális egyensúlyt a posztoperatív neurológiai deficit megelőzése és a reszekció mértéke között. Az intraoperatív elektrofiziológia az idegsebészet fontos részévé vált³², és saját tapasztalataink szerint is elengedhetetlen feltétel bizonyos speciális idegsebészeti kórképek biztonságos műtéti kezeléséhez.

IRODALOM

- Hsu W, Bettegowd C, Jallo GI. Intramedullary spinal cord tumor: can we do it without intraoperative neurophysiological monitoring? *Childs Nerv Syst* 2010;26:241-5.
- Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of the resection. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):478-86. doi: 10.1016/j.nurt.2009.04.005.
- Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 1999;52:371-9.
- Nicolato A, Gerosa MA, Fina P, et al. Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas: a uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. *Surg Neurol* 1995;44:208-21.
- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338-45.
- Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-oncol* 2004;6:227-35.
- Sun J, Wang Z, Li Z, Liu B. Microsurgical treatment and functional outcomes of multi-segment intramedullary spinal cord tumors. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009;16:666-71.
- Pinosky ML, Fishman L, Reeves ST, Harvey SC, Pate SL, Palesch Y, et al. The effect of bupivacaine skull block on hemodynamic response to craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:1256-61.
- Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M, et al. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus* 2010;28(2):E7.
- Sartorius CJ, Berger MS. Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note. *J Neurosurg* 1998;88:349-51.
- Sala F, Bricolo A, Faccioli F, Lanteri P, Gerosa M. Surgery for intramedullary spinal cord tumors: the role of intraoperative (neurophysiological) monitoring. *Eur Spine J* 2007;16(Suppl 2):S130-S139.
- Sandalcioglu IE, Gasser T, Asgari S, Lazorisak A, Engelhorn T, Egelhof T, et al. Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients. *Spinal Cord* 2005;43:34-41.
- Sala F, Palandri G, Basso E, Lanteri P, Deletis V, Faccioli F, et al. Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors: a historical control study. *Neurosurgery* 2006;58:1129-43.
- Sciubba DM, Liang D, Kothbauer KF, Noggle JC, Jallo GI. The evolution of intramedullary spinal cord tumor surgery. *Neurosurgery* 2009;65(ONS Suppl 1):ons84-ons92.
- Hierholz K, Thiel A, Wienhard U, Pietrzyk WU, Von Stockhausen H-M, Karbe H, et al. Individual functional anatomy of verb generation. *Neuroimage* 1996;3:185-94.
- Herholz K, Thiel A, Wienhard K, et al. Individual functional anatomy of verb generation. *Neuroimage* 1996;3:185-94.
- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989;71:316-26.
- Corina DP, Loudermilk BC, Detwiler L, Martin RF, Brinkley JF, Ojemann G. Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: Implications for models of language representation. *Brain & Language* 2010;1:101-12.
- Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL. Preserved function

- on in brain invaded by tumor. *Neurosurgery* 1996;39:253-8.
20. Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, et al. Large-scale plasticity of the human motor cortex. *Neuroreport* 1995;6:742-4.
 21. Ginsburg HH, Shetter AG, Raudzens PA. Postoperative paraplegia with preserved intraoperative somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 1985;63:296-300.
 22. Jones SJ, Buonamassa S, Crockard HA. Two cases of quadriplegia following anterior cervical discectomy, with normal perioperative somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:273-6.
 23. Lesser RP, Raudzens P, Luders H, Nuwer MR, Goldie WD, Morris HH, et al. Postoperative neurological deficits may occur despite unchanged intraoperative somatosensory evoked potentials. *Ann Neurol* 1986;19:22-5.
 24. Kalkman CJ, Drummond JC, Hoi SU. Severe sensory deficit with preserved motor function after removal of a spinal arteriovenous malformation: correlation with simultaneous recorded somatosensory and motor evoked potentials. *Anesth Analg* 1994;78:165-8.
 25. Deletis V. Intraoperative neurophysiological monitoring. In: MacLeone D, editor. "Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System". 3rd ed. WB Saunders; 1999. p. 1204-13.
 26. Kothbauer K, Deletis V, Epstein FJ. Intraoperative spinal cord monitoring for intramedullary surgery: an essential adjunct. *Pediatr Neurosurg* 1997;247-54.
 27. Kothbauer K, Deletis V, Epstein FJ. Motor evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Neurosurg Focus (electronic journal)* 1998;4(5):1-9.
 28. MacDonald DB, Janusz M. An approach to intraoperative neurophysiological monitoring of thoracoabdominal aneurysm surgery. *J Clin Neurophysiol* 2002;19(1):43-54.
 29. Forbes HJ, Allen PW, Waller CS, Jones SJ, Edgar MA, Webb PJ, et al. Spinal cord monitoring in scoliosis surgery. Experience in 1168 cases. *J Bone Joint Surg (Br)* 1991;73-B:487-91.
 30. Quinones-Hinojosa A, Gadkary CA, Gulati M, von Koch CS, Russ Lyon R, Weinstein PR, et al. Neurophysiological monitoring for safe surgical tethered cord syndrome release in adults. *Surg Neurol* 2004;62:127-35.
 31. Bricolo A. Surgical management of intrinsic brain stem gliomas. *Operative techniques in neurosurgery* 2000;3(2):137-54.
 32. Deletis V, Sala F. Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: A review focus on the corticospinal tracts. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:248-64.

Már a 2012-es
ESC
irányelv¹ is tartalmazzaStroke megelőzésére nem valvularis
pitvarfibrilláció (NVPF) esetén*Válassza az **ELIQUIS®** -t

- a** Szuperior a stroke/szisztémás embolizáció megelőzésében² a warfarinhoz képest
21% RRR^{**}, p=0,01
- b** Szuperior biztonságossági profillal rendelkezik a major vérzések csökkentésében² a warfarinhoz képest
31% RRR, p<0,001
- c** Szuperior a bármely okból bekövetkező mortalitás csökkentésében² a warfarinhoz képest
11% RRR, p=0,047
- d** Nem igényel INR monitorozást³

**ELIQUIS®: Az egyetlen orális antikoaguláns,
amely biztosítja****E A FENTIEK MINDEGYIKÉT¹**

**RRR = relatív kockázatcsökkenés

*ELIQUIS®: Egy orális, direkt Xa faktor inhibitor a stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére olyan NVPF-ben szenvedő felnőtt betegek számára, akik a következő rizikófaktorok legalább egyikével rendelkeznek: korábbi stroke vagy tranzienis ischaemiás attack (TIA); életkor: ≥75 év; hipertónia; diabetes mellitus; tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA ≥II. osztály).³

További információkat az alkalmazási előírásban, valamint az ELIQUIS® felírására vonatkozó útmutatóban találhat. Kérjük, hogy az ELIQUIS® felírásakor beteget részére betegájékoztató kártyát is biztosítson.

▼ **Eliquis 5 mg és 2,5 mg filmtabletta** a nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció indikációjában (NVPF) (Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!) **Hatóanyag:** 5 mg ill. 2,5 mg apixaban filmtablettaként. **Terápiás javallatok:** A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél, amilyen például a korábbi stroke vagy TIA, az életkor ≥ 75 év, a hipertónia, a diabetes mellitus, valamint a tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA stádium ≥ II). **Adagolás és alkalmazás:** Az Eliquis javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át. Olyan betegek esetén, ahol az alábbiak közül min. 2 teljesül, az Eliquis javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át: életkor ≥ 80 év, testtömeg ≤ 60 kg vagy a szérum kreatininszint ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l). Átállítás: lásd az alkalmazási előírást. Veseelégtelenség: CrCl <15 ml/perc, vagy dializált betegeknél az apixaban nem javasolt. A súlyos veseelégtelenségben (CrCl = 15-29 ml/perc) az apixaban az alacsonyabb, naponta 2 x 2,5 mg dózisban kell alkalmazni. Májelégtelenség: Súlyos májelégtelenségben nem ajánlott. Enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben óvatosan kell alkalmazni; májfunkciós vizsgálatot kell végezni. Kardioverzió: A betegek maradhatnak az apixaban terápián kardioverzió alatt is. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív, klinikailag jelentős vérzés. Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség. Léziók vagy állapotok, melyek a nagyfokú vérzés jelentős rizikófaktorának tekinthetők. Bármilyen más antikoaguláns szerrel történő egyidejű kezelés, kivéve azokat a specifikus körülményeket, amikor a beteget az egyik antikoaguláns kezeléséről egy másikra állítják át, vagy amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják. **Különleges figyelmeztetések:** Figyelni kell a vérzésre utaló jeleket. Súlyos vérzés jelentkezőkor alkalmazását abba kell hagyni. Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát műbillentyűs, pitvarfibrilláló, vagy nem pitvarfibrilláló betegeknél nem vizsgálták, ezért alkalmazása ebben az

esetben nem javasolt. Magas vérzési kockázattal járó invazív beavatkozások előtt 48 órával, alacsony vérzési kockázattal járó invazív beavatkozások előtt az Eliquis adását legalább 24 órával korábban abba kell hagyni. Az invazív beavatkozás után az apixabant amilyen hamar csak lehet, újra el kell kezdeni. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** Az Eliquis alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg. Az Eliquis CYP3A4 és P-gp erős induktorokkal történő egyidejű adásakor óvatosság szükséges. Az Eliquis-t óvatosan kell alkalmazni, ha nem szteroid gyulladáscsökkentőket adják egyidejűleg a vérzés kockázatának növekedése miatt. Az Eliquis és a trombocita-aggregáció gátló szerek egyidejű alkalmazása növeli a vérzés kockázatát. A műtét után más trombocita-aggregáció gátlók Eliquis-szel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt. Nem javasolt az olyan szerek Eliquis-szel történő egyidejű alkalmazása, amelyek súlyos vérzés kockázatával járnak, pl.: a thrombolyticus szerek, a GPIIb/IIIa-receptor antagonisták, tienopiridinek (pl. klopidozról), dipiridamol, dextrans és szulfonpirazon. Az orvosi szén adása csökkenti az apixaban-expozíciót. **Terhesség és szoptatás:** Az apixaban terhesség nőknél történő alkalmazásáról nincs adat, alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Az apixaban alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a kezelést. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10) mellékhatás a szemvérzés (beleértve a conjunctivális vérzést is), vérzés, haematoma, epistaxis, gastrointestinális vérzés, rectális vérzés, invázív vérzés, haematúria, suffusio. Egyéb antikoagulánsokhoz hasonlóan az Eliquis alkalmazása is bármilyen szövetből vagy szervből eredő occult vagy nyilvánvaló vérzés fokozott kockázatával társulhat. A mellékhatások részletes leírását lásd az alkalmazási előírásban. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (J). **Kiszármazás:** 60x, forg. eng. szám: EU/1/11/691/003,009. Készült a 2014. július 28-i alkalmazási előírás alapján. A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba

hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez: Bristol-Myers Squibb Kft. 1024 Budapest, Lövőház u 39. Tel.: +36-1-301 97 02 Fax : +36-1-301 97 01

Ár: Bruttó fogyasztói ár: Eliquis 2,5 mg filmtabletta, 60x: 20179 Ft* és Eliquis 5 mg filmtabletta, 60x: 20179 Ft* TB támogatás: EU 70% 26. pont szerinti**. Térítési díj: Eliquis 2,5 mg filmtabletta, 60x: 6054 Ft* és Eliquis 5 mg filmtabletta, 60x: 6054 Ft*.

(* www.oep.hu/gyogyszer. Publikus gyógyszertervezés (PUPHA) alpont - Hatályba lépés időpontja: 2014. szeptember 1.)

** 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet és www.oep.hu/gyogyszer. Indikációhoz kötött készítmények alpont Hatályba lépés időpontja: 2014. május 1.)

Irodalomjegyzék: 1. Camm AJ et al. Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 3. ELIQUIS® (apixaban) alkalmazási előírás

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentenek bármilyen feltételezett mellékhatást. Anyaglejárás dátuma: 2014. szeptember 10.

ELI_2014_09_02

Eliquis®
apixaban

Válassza, hogy változtasson!

K-VITAMIN-ANTAGONISTÁK ÁLTAL BIZTOSÍTOTT ANTIKOAGULÁCIÓ EREDMÉNYESSÉGE PITVARFIBRILLÁCIÓBAN SZENVEDŐ AKUT STROKE- BETEGEK KÖRÉBEN – HAZAI TAPASZTALATOK

SAS Attila, CSONTOS Krisztina, LOVÁSZ Rita, VALIKOVICS Attila
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Stroke-, Vascularis és Általános Neurológiai és
Toxicológiai Osztály, Miskolc

EFFICACY OF ANTICOAGULATION WITH VITAMIN K ANTAGONISTS IN ACUT STROKE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION – HUNGARIAN RESULTS

Sas A, MD; Csontos K, MD; Lovász R, MD;
Valikovics A, MD, PhD

Ideggogy Sz 2015;68(1-2):47-51.



Háttér és célkitűzés – Az ischaemiás stroke-ok körülbelül 20%-a cardiogen eredetű, mely esetek felénél pitvarfibrilláció (PF) áll a háttérben. A PF antikoagulációs kezelésével csökkenthetjük az ilyen szívritmuszavarban szenvedő betegek stroke-kockázatát. A K-vitamin-antagonistákkal (KVA) végzett alvadásgátlás hatásosságát és biztonságosságát azonban közismert módon korlátozza a szűk terápiás ablak és az INR-értékek genetikai és táplálkozási tényezőktől, valamint gyógyszerkölcsonhatásoktól függő nagyfokú inter- és intraindividuális variabilitása. Célunknak tekintettük, hogy az akut stroke miatt kórházban kezelt, pitvarfibrilláló betegek körében megvizsgáljuk, milyen arányban részesülnek terápiában, és az milyen mértékű antikoaguláns hatást biztosít.

Módszerek – A 2012-ben osztályunkra bekerülő 226 pitvarfibrilláló akut stroke-beteg adatait dolgoztuk fel. Leíró statisztikával értékeltük a betegek releváns klinikai és terápiás jellemzőit, különös tekintettel az ismert PF-betegek beérkezéskori INR-értékére, illetve a betegség kimenetelére.

Eredmények – A vizsgált mintából 170 betegnél diagnosztizáltak PF-et a stroke miatti felvétele előtt, de 47%-uk nem szedett véralvadásgátlót. Akik antikoaguláció (83-an KVA, heten kis molekulás heparin) mellett kaptak stroke-ot, többségében (75%) nem voltak a terápiás INR-tartományban; jellemzően alulkezelték (INR<2) voltak.

Összességében az ismert PF-betegeknél kialakult stroke-esetek 81%-ának háttérben volt megfigyelhető az inadekvát mértékű vagy teljesen elmaradt antikoaguláció. A teljes vizsgált populációnak 41%-a távozott otthonába; 34%-uk további intézeti ellátást igényelt, 25%-uk meghalt.

Background and objective – An estimated 20% of ischemic strokes are of cardiogenic origin, half of which is associated with atrial fibrillation (AF). Anticoagulation treatment of patients with this arrhythmia reduces their risk of stroke. Effectiveness and safety of oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (VKA) is limited, however, by their well-known narrow therapeutic window and the substantial inter- and intraindividual variability of INR values depending on genetic and dietary factors as well as drug interactions. Our objective was to evaluate the prevalence of adequate anticoagulation and the level of anticoagulant effect actually achieved among patients with AF hospitalized for acute stroke.

Methods – Patients with AF admitted to our hospital ward in 2012 for acute stroke (n=226) were included in the analysis. Using descriptive statistics, relevant clinical and therapeutic characteristics of the patients were assessed, with special reference to the INR values on admission (among patients with known AF), and the clinical outcomes.

Results – Of the study cohort, 170 patients had a diagnosis of AF before the admission for stroke, but 47% of them did not take anticoagulants. Patients who suffered stroke while on anticoagulants (83 on VKA, 7 on low-molecular-weight heparins), were in most cases (75%) out of the therapeutic INR range, typically undertreated (INR<2). Overall, inadequate or completely absent anticoagulation was documented in 81% of the stroke cases occurring in patients with known AF. Of the entire study cohort, 41% was discharged home, 34% required continued institutional care, and 25% died.

Levelező szerző (correspondent): Dr. SAS Attila, B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Stroke-,
Vascularis és Általános Neurológiai és Toxicológiai Osztály; Miskolc
E-mail: sas.attila@gmail.com

Érkezett: 2014. augusztus 11. Elfogadva: 2014. november 24.

www.elimed.hu

Következtetések – Az ismert PF mellett kialakuló akut stroke-ok döntő többségében az antikoaguláns kezelés hiányát vagy elégtelenségét figyeltük meg. Az ilyen stroke-esetek hátterében gyakran a KVA-kezelés biztonságossági, tolerálhatósági és/vagy praktikus korlátai állnak. Megelőzésük érdekében jelentős változásokra van szükség az antikoagulációs gyakorlatban, beleértve a KVA-kezelés szorosabb kontrollját és az új típusú orális antikoagulánsok szélesebb körű alkalmazását.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, stroke, K-vitamin-antagonista, orális antikoaguláns, új típusú orális antikoaguláns, NOAC

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb kezelést igénylő aritmia. Ez a ritmuszavar az aritmiák okozta kórházi kezelések legfőbb oka is. Az is jól ismert, hogy a cardiovascularis mortalitást kétszeresére, a stroke-kockázatot pedig ötszörösére növeli a nem valvularis eredetű PF (NVVPF)¹⁻³. A PF által okozott stroke általában súlyosabb tünetekkel és rosszabb kimenetellel jár, mint az egyéb etiológiájú ischaemiás agyi keringészavar, illetve ilyen esetekben nagyobb a vérzéses transzformáció esélye is⁴. Európában több mint hatmillió PF-beteg él. Negyvenéves korunkban már több mint 25% az esélyünk arra, hogy életünk hátralévő részében PF lépjen fel⁴. A PF előfordulása az elkövetkező években még tovább fog növekedni, az ATRIA vizsgálat az Amerikai Egyesült Államokban 2050-re 2,5-szeres prevalencianövekedést jósol⁵⁻⁷. A ritmuszavar magyarországi előfordulását értékelő tanulmány⁸ szerint, a 2007–2009 közötti OEP-adatbázist feldolgozva a PF prevalenciája 2,95% (közel 300 000 ember), mely magasabb, mint azt eddig a nemzetközi adatokból származtattuk. Eredményeinkből látható, hogy bár kiemelkedően fontos a foglalkozás a PF-es betegekkel, régióinkban az antikoagulálás gyakorlata nem volt kielégítő a hagyományos terápia korlátai miatt. Ezzel szemben Nyugat-Európában már javuló tendencia észlelhető, mivel a European Society of Cardiology (ESC) nemzeti tagszervezeteinek közelmúltbeli, nagyszabású felmérése szerint (2012. február és 2013. március között kilenc részt vevő ország 3119 ambuláns és fekvő betegeinek adatait vizsgálták) a kardiológusoknál megjelenő PF-betegek 80%-a kapott valamilyen orális antikoagulánst (OAC), mely 71,6%-ban K-vitamin-antagonista (KVA), 8,4%-ban pedig új (non-KVA) orális antikoaguláns (NOAC) volt. Ezeknek a betegeknek az egyharmada kapott valamilyen thrombocytagátlót – főleg acetilszalicilsavat (ASA) – és a betegek csak mintegy 4,8%-a nem részesült semmilyen antithromboticus kezelésben⁹.

Conclusions – The inadequacy or lack of anticoagulation was observed in the vast majority of acute strokes in patients with known AF. These cases are often related to the well-documented limitations of VKA therapy in terms of its safety, tolerability and/or practical aspects. To prevent them, important changes are warranted in the anticoagulation practice, including the closer control of VKA therapy and the broader use of new oral anticoagulants.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, vitamin K antagonist, oral anticoagulant, new oral anticoagulant, NOAC

Módszerek

A Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Stroke-, Vascularis és Általános Neurológiai és Toxikológiai Osztályára 2012-ben felvett akut stroke-betegeinek adatait dolgoztuk fel, melyhez a kórházunk MedWorks rendszerét használtuk. Pitvarfibrilláló betegeket tekintettük azokat, akiknél már a kórházi felvételt megelőzően is ismert volt a PF, vagy a felvételkor, illetve a kórházi kezelés alatt derült ez ki egyszeri vagy Holter-EKG-val. Értékeljük a PF új vagy ismert voltát, az ismert PF-betegek beérkezéskori INR-értékét, a felvételkor észlelt tenziót, hogy találunk-e társuló szignifikáns carotisstenosist, szívult-rahangon eltéréseket, illetve a kimenetelt. Az adat-elemzéshez leíró statisztikát alkalmaztunk.

Eredmények

A vizsgált évben (2012) összesen 1211 akut stroke-beteget kezeltünk, közülük 1090 ischaemiás, 121 haemorrhagiás eredetű volt. Közülük 226 (18,7%) szenvedett PF-ben (átlagéletkor 73 év), a továbbiakban csak az ő adataikat vizsgáltuk. Ebben a csoportban 206 (91,2%) betegnek volt ischaemiás, 20 betegnek (8,8%) pedig haemorrhagiás stroke-ja. Közülük 170 esetben (75,2%) volt ismert, a maradék 56 esetben (24,8%) pedig új eltérés volt a PF. Felvételnél az ismert PF-betegek közül csak 90 (52,9%) kapott antikoagulánst [ezen belül 73 (81,1%) acenokumarolt, 10 (11,1%) warfarint, hét (7,8%) pedig LMWH-t]. A felvételnél – vagyis az akut stroke bekövetkeztekor – mért INR-értékek szerint az antikoagulált betegek közül csak 23 (25,6%) volt terápiás tartományban (INR: 2–3), 58 betegnél (64,4%) szubterápiás (INR<2), kilencnél (10,0%) pedig a kívánatosnál magasabb értékkel (INR>3) észleltünk. A stroke miatt felvett, ismert

1. táblázat. A stroke miatti kórházi kezelés előtt már ismert pitvarfibrilláció diagnózisú betegek (n=170) kezelésének jellemzői

Betegjellemzők és eredmények	n (%)
Kezelés a stroke előtt	170 (100,0)
Antikoagulánst szedett	90 (52,9)
Antikoagulánst nem szedett	80 (47,1)
Antikoaguláns típusa	90 (100,0)
Acenokumarol	73 (81,1)
Warfarin	10 (11,1)
LMWH	7 (7,8)
Antikoaguláns hatás	90 (100,0)
Szubterápiás (INR<2)	58 (64,4)
Terápiás (INR 2–3)	23 (25,6)
Szupraterápiás (INR>3)	9 (10,0)

2. táblázat. A teljes vizsgált betegcsoport (n=226) egyéb klinikai jellemzői

Betegjellemzők és eredmények	n (%)
Vérnyomás	226 (100,0)
Hipertenzió (>140/90 Hgmm)	138 (61,1)
Normotenzió (100–140/60–90 Hgmm)	80 (35,4)
Hipotenzió (<100/60 Hgmm)	8 (3,5)
Carotisultrahang ^a	152 (100,0)
Szignifikáns szűkület ^b	14 (9,2)
Szívultrahang	70 (100,0)
Fali hypokinesis	40 (57,1)
Cardiomyopathiás jelek	29 (41,4)
Intracardialis thrombus	1 (1,4)
Kimenetel	226 (100,0)
Ötthonába távozott	93 (41,2)
Áthelyezés krónikus osztályra	43 (19,0)
Áthelyezés rehabilitációs intézménybe	24 (10,6)
Áthelyezés egyéb akut osztályra	10 (4,4%)
Elhalálozás	56 (24,8)

^a A súlyos, teljes ellátásra szoruló betegeknél – klinikai relevancia hiányában – nem történt vizsgálat. A többi esetben minden nyaki verőér vizsgálata megtörtént, nem csak a stroke szempontjából relevánsaké.

^b Felveti a stroke atherothromboticus etiológiáját is a cardiogen embolizáció mellett.

PF-betegeknek tehát a döntő többségénél (138 beteg, 81,1%) volt inadekvát mértékű, vagy teljesen hiányzott az antikoaguláció (**1. táblázat**).

Beérkezéskor a 226 stroke-beteg közül 83-an (36,7%) kaptak – az antikoaguláns mellett vagy önmagában – thrombocytagátlót, közülük 61-en (73,5%) ASA-t, 22-en (26,5%) clopidogrelt.

A betegek egyéb klinikai jellemzőit a **2. táblázatban** foglaltuk össze. Ezek közül kiemelendő a

RÖVIDÍTÉSEK

ASA: acetilszalicilsav
 ATRIA: AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Study
 ESC: European Society of Cardiology
 INR (international normalized ratio): nemzetközi normalizált arányszám
 KVA: K-vitamin-antagonista
 LMWH (low-molecular-weight heparin): kis molekulatömegű heparin
 NOAC: új típusú (non-KVA) orális antikoaguláns
 OAC: orális antikoaguláns
 OEP: Országos Egészségbiztosítási Pénztár
 PF: pitvarfibrilláció
 ROCKET-AF: Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
 TTR (time in therapeutic range): terápiás tartományban töltött idő (%)

stroke 25%-os letalitása, valamint a PF-betegek stroke-kockázati tényezői közül a hipertónia (61%), a kamrafali hypokinesis (57%), valamint a cardiomyopathia (41%) gyakori fennállása. A stroke atherothromboticus etiológiájára utaló carotisstenosist ritkán találtunk.

Megbeszélés

Felmérésünkben kiderült, hogy az akut stroke-ot kapott betegek körében nagy a PF aránya (18,6%), ami megfelel a nemzetközi irodalom 20% körüli értékeinek⁴. A felmérésünkben dokumentált 25%-os letalitás megfelel a 30 napos általános stroke-mortalitásnak¹⁰, ami PF talaján kialakuló stroke-ok esetén – az egyéb kockázati tényezőktől függően – ennél lényegesen fokozottabb lehet^{4, 11}. A nemzetközi felmérésekben megfigyelhető, akár 80% körüli antikoagulációs aránytól⁹ azonban lényegesen elmaradva, tanulmányunkban a már ismert PF-betegeknek csupán alig több mint fele kapott valamilyen véralvadásgátlót, és mindössze egynegyedük-nél volt ez a terápia megfelelően beállítva. Az ismert PF-betegek többségét (81%) inadekvát vagy teljesen hiányzó antikoaguláció mellett érte a gutaütés: ezek jelentős része adekvát véralvadásgátló kezeléssel elkerülhető lett volna. Elfogadott, hogy az ilyen stroke-esetek hátterében gyakran a KVA-kezelés biztonságossági, tolerálhatósági és/vagy praktikus korlátai állnak¹². A hazai eredmények javításához a PF kezelési irányelveinek elterjedtebb

3. táblázat. Az American Academy of Neurology ajánlása pitvarfibrilláció antithromboticus kezelésére stroke-megelőzés céljából¹⁷

Populáció	Terápiás ajánlás	Ajánlás ereje ^a
„Lone” PF (<65 éves, nincs kockázati tényező)	nem kell kezelés, vagy ASA mérlegelhető	C
Ha antikoagulálás szükséges (egyéb korlátozás nélkül) ^b	az alábbiak egyike választandó: warfarin (INR 2,0–3,0) bármely NOAC acenokumarol (INR 1,25–2,0) + triflusal	B
Warfarinnal kezelt beteg, jó kontrollal	folytathatja a warfarint	C
A warfarin valamilyen okból nem megfelelő vagy azt visszautasítja:		
1. első vonalban	1. apixaban	B
2. ha az apixaban valamilyen okból nem áll rendelkezésre	2. egyéb NOAC (dabigatran, rivaroxaban)	C
3. ha semmilyen orális antikoaguláns nem áll rendelkezésre	3. ASA + clopidogrel	C
4. közepes stroke-kockázat és nagy vérzési kockázat esetén, ha a beteg valamiért nem tud vagy nem akar NOAC-ot szedni	4. acenokumarol (INR 1,25–2,0) + triflusal	B
Fokozott gyomor-bél vérzési kockázat	apixaban	C
Fokozott intracranialis vérzési kockázat	bármely NOAC	B
Nem lehetséges az INR-monitorozás	bármely NOAC	B

^aKötelezettség szintje: (A) kell /„must”, (B) javasolt/„should”, (C) lehet/„might”. Kedvező hatás a káros hatáshoz viszonyítva: (A) nagy mértékű, (B) közepes mértékű, (C) kis mértékű.

^bStroke/TIA után, vagy más megfelelő esetben az előny/kockázat mérlegelés alapján.

alkalmazására, a KVA-kezelés szorosabb kontrolljára, valamint az ilyen szempontból kedvezőbb tulajdonságú NOAC-ok szélesebb körű alkalmazására van szükség a klinikai gyakorlatban. A következőkben ezekhez szeretnénk iránymutatást adni anélkül, hogy ismertetnénk a törzskönyvezési vizsgálatok eredményeit, melyekről számos részletes referátum jelent meg.

A KVA-k optimális hatásának eléréséhez az INR-nek a 2–3 közötti értéktartományba kell esnie, mely többek között genetikai és táplálkozási tényezőktől, valamint gyógyszerkölsönhatásoktól függő nagymértékű variabilitást mutat. Ezt 2011-ben a brit háziiorvosi adatbázis elemzésével vizsgálták¹², ahol a mindennapi gyakorlatban rögzített INR-adatok alapján megállapítható volt, hogy az INR 2–3 közötti terápiás tartományban töltött idő (time in therapeutic range, TTR) növekvő arányával párhuzamosan fokozódott a warfarin stroke-prevenációs hatása. Összevetették a nem kezelt PF-betegekkel (akik – nem véletlen besorolású betegcsoportokról lévén szó – számos kiindulási paraméterükben különböztek a warfarinnal kezelt betegektől) is az adatokat, és megállapították, hogy 60% feletti TTR szükséges ahhoz, hogy a warfarinnal kevesebb stroke következzen be, mint bármilyen antithrom-

boticus kezelés nélkül¹². Egy 2013 szeptemberében napvilágot látott metaanalízis szerint a dabigatranal (2×110 és 2×150 mg dózisok összesítve) is megfigyelhető volt, hogy az ischaemiás stroke és szisztémás embolizáció elleni védőhatása csak a 65%-nál kisebb TTR-értékű warfarinkezelésnél volt kedvezőbb, míg a 65% feletti TTR-rel szedett warfarin kedvezőbb trendet mutatott a dabigatran-nál¹³. A rivaroxaban warfarinhoz hasonló (noninferior), illetve az apixaban warfarinnal kedvezőbb hatása ugyanakkor homogénnek mutatkozott a TTR-kategóriák szerinti elemzésekben^{13–15}.

Az AHA/ASA 2014-es, a stroke szekunder prevenciójára vonatkozó irányelve alapján¹⁶ PF-betegnek az újabb stroke megelőzésére elsőként KVA, második vonalban pedig apixaban vagy dabigatran indikált. A bizonyítékok a KVA és apixaban esetében erősebbek, mint dabigatran esetében. A rivaroxaban alkalmazása ugyancsak kedvező hatású lehet, de kevésbé meggyőző, mert a törzskönyvezési vizsgálatában (ROCKET-AF) a warfarincsoport átlagos TTR-je mindössze 55% volt. Manifeszt coronariabetegeknél (különösen akut coronaria-szindróma vagy stentbeültetés esetén) hasznos lehet az orális antikoaguláns kombinálása thrombocytagátlóval, de limitáltak az erre vonatkozó bizonyíté-

kok. Ha a beteg nem képes véralvadást gátlót szedni, ASA-monoterápia javasolt, de esetenként az ASA + clopidogrel kombináció is mérlegelhető¹⁶.

A PF kezelésére született legújabb amerikai neurológiai irányelvben az American Academy of Neurology a praktizáló neurológus igényeit szem előtt tartva fogalmazta meg terápiás ajánlásait, köztük olyan betegcsoportokra is, amelyekre kevesebb a klinikai vizsgálati bizonyíték¹⁷. Ezeket a jobb áttekinthetőség kedvéért a **3. táblázatban** foglaltuk össze.

A cikk megírásának idejében legfrissebb európai kardiológiai irányelv, az ESC 2010. évi, PF kezelésére vonatkozó ajánlásának 2012-es frissítése szerint¹⁸ antithromboticus kezelések közül csak az antikoagulálás ajánlott a stroke megelőzésére. A NOAC-ok részesítendőek előnyben a KVA-hoz képest nagyobb nettó klinikai hasznuk miatt (megelőzött stroke-ok és okozott vérzések kedvezőbb mérlege). Pitvarfibrillációban antithromboticus kezelés céljára nem ajánlottak a trombocytagátlók,

csak azoknak, akik az antikoagulálás minden formáját visszautasítják¹⁸.

Európában a NOAC bevezetése óta PF kezelésére és a stroke megelőzésére vonatkozó *neurológiai* irányelv még nem jelent meg. Hazai vizsgálatunkban az ismert PF mellett kialakuló, gyakran súlyos kimenetelű akut stroke-ok döntő többségében (81%) az antikoaguláns kezelés hiánya vagy inadekvát mértéke figyelhető meg. Annak érdekében, hogy csökkenjen az elkerülhető stroke-esetek száma, a hazai antikoagulálási gyakorlat megváltozásán kívül szükséges a klinikai vizsgálatokban a KVA-khoz képest összességében jobb mutatókkal rendelkező, új orális antikoagulánsok elterjedése a klinikai gyakorlatban, továbbá az erre a terápiás területre vonatkozó neurológiai irányelv megjelenése.

ÉRDEKELTSÉGI NYILATKOZAT

A cikk megjelenését a Bristol-Myers Squibb és a Pfizer támogatta.

432HU15PR00239-01

IRODALOM

1. Baumhacker M, Schirmer SH, Böhm M. Neue Antikoagulanzen für die Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2010; 135(46):2304-8.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. Circulation 1998;98:946-52.
3. Wolf PA, Abbott RB, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke 1991;22:983-8.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. for the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation: Eur Heart J 2010;31:2369-429.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1535-9.
6. Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, et al. Epidemiological profile of atrial fibrillation: A contemporary perspective. Prog Cardiovasc Dis 2005;48:1-8.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370-5.
8. Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Katona L. A pitvarfibrillatio prevalenciája Magyarországon. Orv Hetil 2012;153:339-42.
9. Lip GY, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace 2014;16(3): 308-19.
10. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet 2008;371:1612-23.
11. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke 2005;36(6):1115-9.
12. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thrombosis Haemostasis 2011;106(5):968-77.
13. Gómez-Outes A, Teixeira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. Thrombosis 2013;640723:1-18.
14. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. Circulation 2013;127:2166-76.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.
16. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-236.
17. Culebras A, Messé SR, Chaturvedi S, et al for the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation (full-length article). Neurology 2014;82(8). <http://www.neurology.org/content/82/8/716/suppl/DC1> (Article e-1).
18. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. for the Task Force. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: Eur Heart J 2012;33: 2719-47.

OSTEOPOROTICUS KOMPRESSZIÓS CSIGOLYATÖRÉSEK KEZELÉSE PMMA-AUGMENTÁLT CSAVAROS TRANSPEDICULARIS RÖGZÍTÉSSEL

PADÁNYI Csaba¹, MISIK Ferenc¹, PAPP Zoltán¹, VITANOVICS Dusan¹, BALOGH Attila¹, VERES Róbert^{1, 2}, LIPÓTH László^{1, 2}, BANCZEROWSKI Péter^{1, 3}

¹Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

²HM, Központi Honvéd Kórház Idegsebészeti Osztály, Budapest

³Semmelweis Egyetem, ÁOK, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

TREATMENT OF OSTEOPOROTIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE WITH PMMA AUGMENTED PEDICLE SCREW FIXATION

Padányi Cs, MD; Misik F, MD; Papp Z, MD; Vitanovics D, MD; Balogh A, MD; Veres R, MD, PhD; Lipóth L, MD; Banczerowski P, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(1–2):52–58.

Background – Over the last few decades many innovative operation technique were developed due to the increase of porotic vertebral fractures. These new techniques aim to reach the required stability of the vertebral column. In case of significant instability, spinal canal stenosis or neural compression, decompressive intervention may be necessary, which results in further weakening of the column of the spine, the minimal invasive percutan vertebroplasty is not an adequate method to reach the required stability, that is why insertion of complementary pedicular screws is needed. Considering the limited screw-fixing ability of the porotic bone structure, with this new technique we are able to reach the appropriate stability of cement-augmented pedicle screws by dosing cement carefully through the screws into the vertebral body. We used this technique in our Institute in case of 12 patients and followed up the required stability and the severity of complications.

Methods – Fifteen vertebral compression fractures of 12 patients were treated in our Institute. Using the classification proposed by Genant et al. we found that the severity of the vertebral compression was grade 3 in case of 13, while grade 2 in case of two fractures. The average follow up time of the patients was 22 months (12–39), during this period X-ray, CT and clinical control examinations were taken. During the surgery the involved segments were localised by using X-ray and after the exploration the canulated screws were put through the pedicles of the spine and the vertebral body was filled through the transpedicular screws with bone cement. Depending on the grade of the spinal canal stenosis, we made the decompression, vertebroplasty or corpectomy of the fractured vertebral body, and the replacement of the body. Finally the concerned segments were fixed by titanium rods.

Bevezetés – A porotikus csigolyatörések számának növekedése miatt az utóbbi évtizedekben több innovatív műtéti eljárás is napvilágot látott, melyeknek célja a gerinc megfelelő stabilitásának elérése. Jelentős instabilitás, gerinccsatorna-szűkülés, illetve neuralis kompresszió miatt szükségessé váló, a gerinc elülső vagy hátulsó oszlopának további meggyengítésével járó dekompresziós beavatkozás esetén a minimálisan invazív percutan vertebroplastica nem elegendő a megfelelő stabilitás eléréséhez, és kiegészítő transpedicularis csavarok behelyezése válik szükségessé. Figyelembe véve a porotikus csontszerkezet limitált csavarmegtartó képességét, továbbfejlesztett műtéti eljárás során kanulált transpedicularis csavarokon keresztül csontcementet adagolva érhetjük el a behelyezett implantátumok kellő rögzítésszilárdságát. Intézetünkben az eddigi 12 betegen alkalmazott technika elvárásai között szerepelt, hogy megfelelő stabilitást biztosítson és súlyos szövdményektől mentes legyen.

Anyag és módszer – Intézetünkben 12 beteg 15 kompressziós csigolyatörését kezeltük. A töréseket a Genant és munkatársai által használt klasszifikáció szerint besorolva 13 esetben a csigolyafractura grade 3, míg két esetben grade 2 fokozatúnak bizonyult. A betegek átlagos követési ideje 22 hónap (12–39) volt, ebben az időszakban rendszeres képalkotó és klinikai kontrollvizsgálatokat végeztünk. A műtét során a feltárást követően képerősítő segítségével határoztuk meg az érintett csigolyaszegmentumokat és a csigolya pediculuszain keresztül behelyeztük a kanulált csavarokat, melyeket csontcementtel rögzítettünk a csigolyatestben. Ezt követően elvégeztük – a canalisszűkülés mértékétől függően – a dekompresziót, a törtött csigolyatest vertebroplasticáját, vagy corpectomiáját és pótlását. Végezetül az érintett szegmentumokat titániumrudakkal rögzítettük.

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. BANCZEROWSKI Péter, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet; 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 251-2999, fax: (06-1) 251-5678, e-mail: banczerowski.peter@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2013. július 15. Elfogadva: 2014. január 29.

www.elitmed.hu



Eredmények – Valamennyi beteg esetében sikerült megszüntetnünk a kifejezett canalis spinalis stenosiszt, illetve a kanülált csavarokon keresztül a csigolyatesteket csontcementtel feltölteni és stabilizálni az érintett gerincszakaszt. Hat betegnél mutattunk ki csontcementkilépést, ebből egy esetben – súlyos szövődményként – pulmonalis embolisatio alakult ki, a többi esetben klinikai tünetek nem jelentek meg. Neurológiai progressziót, csavarkimozdulást, kyphosisprogressziót a későbbi követés során nem észleltünk. A betegek egy részénél, részben az életkoruk és a nehéz rehabilitálhatóságuk miatt, nem volt teljes a felépülés, jelentős residuais fájdalom és mozgásbeli korlátozottság volt megfigyelhető.

Következtetés – A megfelelő indikációk fennállása esetén megfelelő technikával végrehajtott eljárás a betegek számára biztonságosnak tekinthető. A beavatkozás jelentősen javítja a gerinc statikus stabilitását a preoperatív állapothoz képest, a gerincoszlopra rekálibrálható, az idegelemek felszabadíthatóak, a precíz műtéti technika és a csontcement pontos adagolhatósága csökkenti a súlyos szövődmények előfordulását, azonban a betegek életkorát és általános állapotát figyelembe véve mérlegelni kell az eljárás indikáltságát a várható eredmény és a nehéz rehabilitáció fényében.

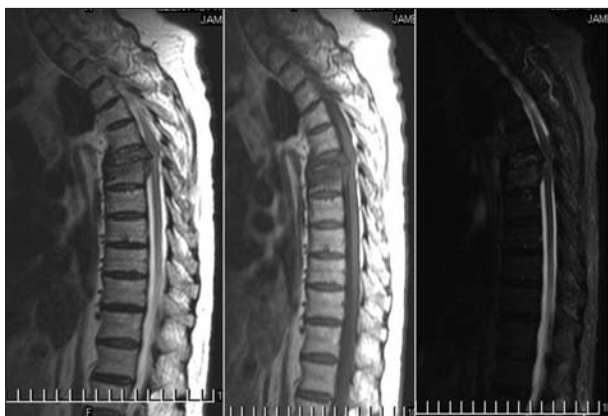
Kulcsszavak: augmentáció, transpedicularis rögzítés, osteoporosis, csigolyatesttörés

Results – In all cases the stenosis of spinal canal was resolved and the bone cement injected into the corpus resulted in adequate stability of the spine. In case of six patients we observed cement extravasation without any clinical signs, and by one patient – as a serious complication – pulmonary embolism. Neurological progression or screw loosening were not detected during the follow up period. Part of the patients had residual disability after the surgery due to their older ages and the problem of their rehabilitation process.

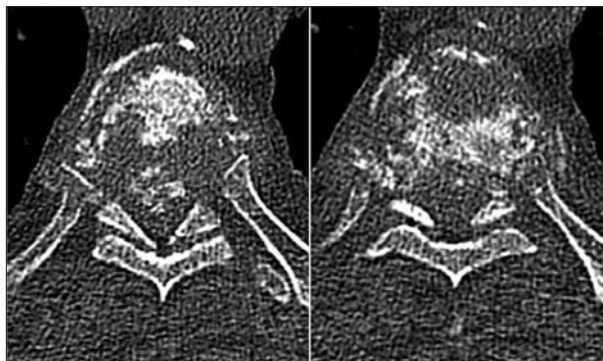
Conclusion – After the right consideration of indications, age, general health condition and the chance of successful rehabilitation, the technique appears to be safe for the patients. With the use of this surgical method, the stability of the spine can be improved compared to the preoperative condition, the spinal canal stenosis can be solved and the neural structures can be decompressed. The severity of complications can be reduced by a precise surgical technique and the careful use of the injected cement. The indication of the surgical method needs to be considered in the light of the expected outcome and the rehabilitation.

Keywords: augmentation, transpedicular fixation, osteoporosis, vertebral body fracture

Az epidemiológiai adatok szerint a magyar lakosság közel 10%-át, míg világviszonylatban körülbelül 200–250 millió embert érint a csontritkulás, azaz osteoporosis. Hazánkban 50 éves kor felett minden 3. nő és minden 5. férfi szenved valamilyen formában az osteoporosis okozta tünetek, illetve szövődmények miatt. Nők esetében a csonttömeg akár 30%-kal is csökkenthet a 40. és 60. életév között. A betegség egyre jelentősebb problémává válása elsősorban az öregedő társadalomnak és a



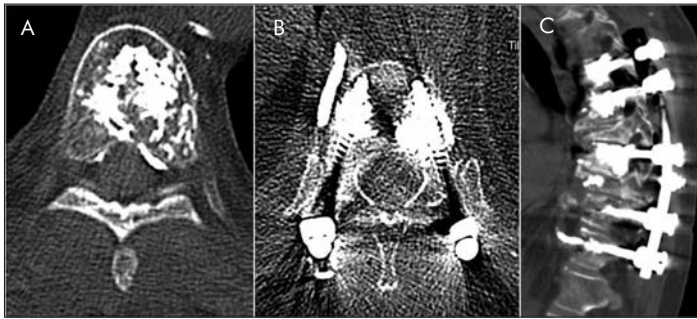
1. ábra. Canalis spinalis szűkülettel és myelonkompresszióval járó poroticus csigolyatörés különböző súlyozású MRI-felvételeken (T2, T1, STIR)



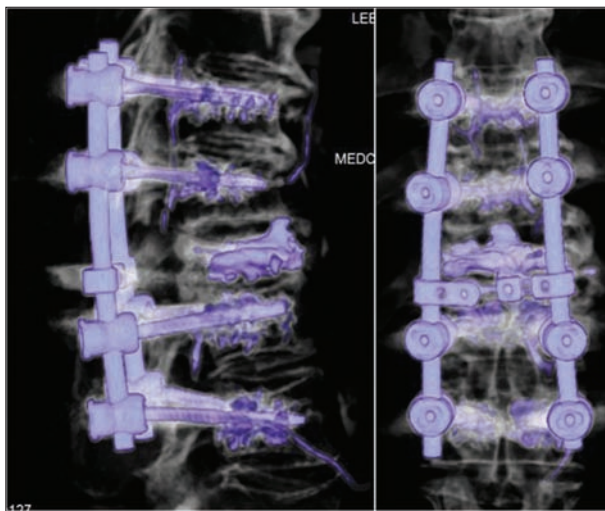
2. ábra. Súlyos canaliszűkülettel járó poroticus csigolyatörés axiális CT-képe

megváltozott életkörülményeknek tudható be, ugyanakkor kiemelt figyelmet érdemel a D-vitamin-hiány, mely az 50 évesnél idősebbek több mint 30%-ánál okoz patológiás csontelváltozást. Magyarországon évente mintegy 80 000 osteoporosis okozta csonttörést regisztrálnak, amelyből körülbelül 30 000 csigolyatörés. A törések egy része jelentős canalisstenosiszal és instabilitással is jár¹⁻⁵ (1., 2. ábra).

Az adatok becslésnek tekinthetők, mivel a csigolyatörések egy részét véletlenül fedezik fel röntgenfelvétel vagy egyéb képalkotó vizsgálat során, míg



3. ábra. Axiális síkú kontroll-CT-felvételek, melyek kismértékű, különböző irányú PMMA-kilépést mutatnak: **A:** dorsalis, canalis felé történő, illetve **B, C:** ventralis, ventrolateralis irányú extraforaminalis



4. ábra. Műtét utáni kontroll-CT 3D képei. Több irányból megfigyelhetjük a kanülált csavarok helyzetét, a csavarvégeket rögzítő csontcementet, valamint a törött csigolya plasztikáját. Az oldalirányú képen jól láthatók az epiduralis vénás plexus felé, illetve a prae- és paravertebralis vénák felé kilépő, a vénákat fonalszerűen kitöltő, megszilárdult cemex. Túlságosan híg konzisztenciájú vagy nagy mennyiségű PMMA beadása esetén ezen vénákon keresztül a beavatkozás súlyos szövődményét eredményező tüdőembólia következhet be

a betegek egy része panaszmentes, illetve időszakosan jelentkező háti vagy ágyéki fájdalomra panaszodik. Egy tanulmány szerint⁶ a középsúlyos és súlyos osteoporosisban szenvedő betegek 11–15%-ában derül fény korábbi, panaszt nem okozó vagy mérsékelt panaszokkal járó kompressziós csigolyatörésre. Megközelítőleg az esetek 10%-ában ismerik fel azonnal az akut csigolyatest-kompressziót. Egy csigolyatest törése utáni következő törés a szomszédos szegmentekben körülbelül 4–5-ször gyakrabban fordul elő, egyszerre több csigolyát

érintő elváltozásnál ez 12–20-szoros kockázatot jelenthet⁵.

Az osteoporosis okozta patológiás gerincelváltozások gyakorisága évről évre nő, egyre nagyobb figyelmet kap invazív kezelésük is. A poroticus kompressziós csigolyatesttörések legelterjedtebb minimálisan invazív kezelési módja a mai napig a kypho- vagy vertebroplastica^{7–13}.

Az eljárás lényege, hogy percutan, tű segítségével transpedicularisan az érintett csigolyatestbe juttatott folyékony polimer (polimetil-metakrilát, PMMA) csontcement, kitölti az összeroppant csigolyatesten belüli teret – kyphoplastica esetén –, részben visszaállítva a premorbid anatómiai viszonyokat. Myelonkompresszió esetén módosított változata, a nyílt vertebroplastica használható. Ebben az esetben feltárás során megtörténik a dekompreszió, illetve egy időben a csontcement poroticus testbe történő direkt, képerősítő alatt kontrollált injektálása is^{14–17}. Mindkét eljárás során, illetve a posztoperatív vizsgálatok alapján észlelt szövődmények közül a canalis spinalisba, illetve foramenbe folyó PMMA okozta gerincvelő-kompresszió, durazsák-, idegyök- vagy gerincvelő-sérülés, psoshaematoma, légmell, nyelési nehezítettség vagy a praevertebralis vénákba kilépő csontcement okozta tüdőembólia emelhető ki (**3., 4. ábra**). (A pulmonalis embolisatiót – az irodalom szerint – okozhatja a csontcement kilépése a prae- és paravertebralis vénás hálózaton keresztül, vagy pedig zsírembólia az injektálást követően a spongiosából kipereselt zsírszövet révén.)

Kifejezett cauda- vagy myelonkompresszió esetén, jelentős diszlokációval és canaliszűkülettel járó patológiás törésnél, instabilitásnál, illetve a gerincet érintő tumor és jelentős osteoporosis együttes fennállása esetén önmagukban a percutan plasztikák nem eredményeznek a betegek állapotában hosszú távú javulást, így ezekben az esetekben szükségessé válik kellő rögzítéssel kombinált direkt gerincsebészeti beavatkozás a megfelelő stabilitás, illetve dekompreszió eléréséhez.

Az utóbbi évtizedekben több olyan műtéti eljárás is napvilágot látott, melyek során a kívánt stabilitás eléréséhez transpedicularisan behelyezett csavarokat használnak. A standard csavarozási technika esetében azonban jelentős problémát jelent a poroticus, gyenge csontszerkezet limitált csavarmegtartó képessége, mely az esetek jelentős százalékában – az implantátumok körüli csontállomány további felszívódása, felritkulása révén – egy idő után a csavarok kilazulásához, következményképp a gerinc statikus stabilitásának elégtelenné válásához és progresszív kyphosishoz, fájdalomhoz, súlyosabb esetekben neurológiai tünetek kialakulásához

vezethet¹⁸⁻²¹. A csavar rögzítő ereje néhány egyszerűbb technikai fogással is fokozható, de ez általában további szövődémmel is jár. Nagyobb átmérőjű csavarok esetén nagyobb stabilitás érhető el, viszont ebben az esetben a pediculus törése nagyobb valószínűséggel következhet be. Bicorticalis csavarok esetén a stabilitás további 30%-kal növekedhet, hátrányként ellenben fokozott a veszély nagyér- vagy visceralis sérülésre²¹⁻²⁵. Tovább fokozható a csavarok rögzítőszilárdsága a csavarok számára kialakított járat feltöltésével csontcementtel közvetlenül annak behelyezése előtt, vagy a standard módon behelyezett csavar utólagos „körbeöntése” direkt vagy percutan vertebroplasticás technikával. Az injektált csontcement időnkénti kifolyása következtében létrejövő exotermikus reakció, illetve neurológiai struktúrák kompressziója miatt bekövetkező súlyosabb szövődmények miatt a PMMA ily módon történő használata széles körben nem terjedt el^{12, 27-31}.

A poliaxiális perforált kanülált csavarok együttes alkalmazása PMMA-val tovább korszerűsített műtéti eljárása volt azoknak a korábbi technikáknak, amelyeknek célja a hosszú távú stabilitás elérése, illetve az említett szövődmények minimalizálása az osteoporoticus csigolyatörésben szenvedő betegeknél. Az eljárás alatt bekövetkező szövődmények tekintetében a kilépő cemex vagy zsír okozta tüdőembólia jelenti a legnagyobb veszélyt, így fontos, hogy a bevezetett csavarok helyzete megfelelő legyen és csak a stabilitáshoz feltétlenül szükséges mennyiségű csontcementet fecskendezzünk a poroticus corpusba (maximum 2–3 ml), illetve az, hogy a cemex viszkozitása megfelelő legyen. Jó minőségű képerősítőn már 0,2 ml cemex kilépése is észlelhető az operáció alatt.

Cikkünkben saját tapasztalatainkat írjuk le az új eljárással kapcsolatban, melyet 2009-től 2012-ig intézetünkben 12 beteg esetében alkalmaztunk.

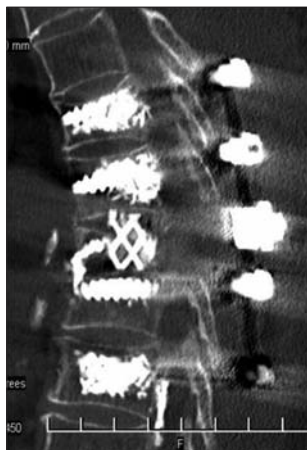
Anyag és módszer

Intézetünkben 2009 és 2012 között 12 beteg 15 kompressziós csigolyatörését kezeltük PMMA-augmentált kanülös transpedicularis csavarokkal. A kilenc nő és három férfi átlagéletkora 71 év volt (65–76 év). Mind a 12 beteg esetében a csigolyatestet, illetve a kisízületeket érintő kórfolyamatok jelentős mértékben rontották a gerinc elsősorban statikus stabilitását, jelentős életminőségbeli romlást eredményezve. A poroticus folyamatok következményeként az egy vagy több csigolyatestet érintő kompressziós törés, valamint a canalis spinalis stenosis jelentős diszkomfortérzetet, fájdalmat, az

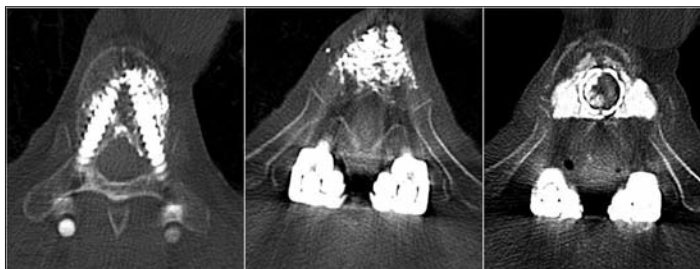
esetek egy részében neurológiai károsodást okozott. A betegek röntgenképanyagának áttekintése során a kompressziós csigolyatöréseket a Genant és munkatársai által leírt szemikvantitatív módszerrel⁶ osztályoztuk. A klasszifikáció a kompresszió mértéke alapján megkülönböztet enyhe (grade 1.), közepes (grade 2.) és súlyos (grade 3.) fokú poroticus törést, ezen belül a deformitás alakjának megfelelően ékképződést, bikonkáv deformitást és zömítéses törést. A grade 1. fokozat <25% magasságcsökkenést jelent az elülső, középső, vagy hátulsó csigolyamagasságban, grade 2. esetén 25–40% közötti, míg grade 3-nál >40% a magasságredukció. A 12 betegünk 15 csigolyatöréséből 13 a legsúlyosabb, grade 3., míg a maradék kettő a grade 2. csoportba volt besorolható. A két enyhébb fokozatú (grade 2.) törés esetében nem annyira a kompresszió mértéke, hanem a canalis, illetve neuroforamen szűkítetttsége és a szomszédos idegelem kompressziója szerepelt műtéti indikációként. A sikertelen konzervatív terápia vagy neurológiai tünetek megjelenése miatt került sor műtéti beavatkozásokra.

A PMMA-augmentált csavaros transpedicularis fixálás során a hagyományos csavarok helyett distalisán négy vagy több lyukkal rendelkező kanülált csavarokat használunk, amelyeken keresztül a megfelelően előkészített csontcementet (PMMA) a csigolyatestbe juttatjuk. Intézetünkben TANGO (Tango RS, Fa. Ulrich Medical, Germany) és PANGEA (DePuy Synthes) rendszereket használtunk.

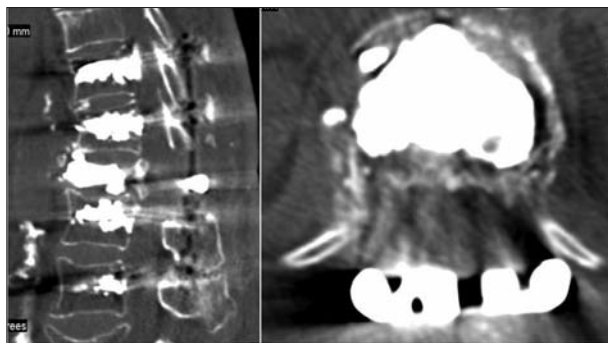
Altatás alatt a beteg hason fekvő testhelyzetében a dorsalis paravertebralis izomzat leválasztását követően röntgen-képerősítő segítségével meghatározzuk az érintett szegmentumokat, illetve a megfelelő csavar *entry pointokat*. A csavarok helyének előkészítése során kutasszal ellenőrizzük, hogy a járat fala nem penetrálja-e a pediculus vagy a csigolyatest corticalisát, mely később esetleg a cemex kicsorgásához vezethetne. Ezt követően szintén képerősítő ellenőrzése mellett a kanülált csavarokat transpedicularisan a poroticus csigolyatestbe csavarozzuk. A megfelelő szögben bejuttatott kanülált csavarok méreténél figyelembe kell vennünk, hogy a csavar hozzávetőlegesen a csigolyatest 80%-án át kell érjen a megfelelő stabilitás eléréséhez. A csavarok átmérője 6,5–7,5 mm között változott, hossza 45–55 mm, míg a belső átmérője 2,5–3,0 mm volt. A behelyezésüket követően Cleaning Stylettel megtisztítjuk a csavarok belső kanülált részét, mivel a testbe történő bejuttatásuk során a distalisán lévő pórusokon keresztül a csigolyatest belső poroticus állománya eltömítheti a csavar kanülált részét. Miután a csontcement elérte a megfelelő viszkozitást, fecskendő segítségével felszívjuk a kívánt mennyiséget, amely műtétjeink során átlag 2,2 ml



5. ábra. Posztoperatív sagittalis CT rekonstrukciós kép: a felvételen jól megfigyelhető a kanülált csavarok körül elhelyezkedő csontcement, valamint a corpectomizált csigolyatest helyére behelyezett MESH cage, minimális ventralis PMMA-extravasatióval. Sikeres kyphosiskorrekciónak.



6. ábra. Posztoperatív kontroll-CT axiális képei, megfigyelhető a csavarvégek körül elhelyezkedő PMMA, illetve a corpectomiát áthidaló MESH cage keresztmetszete



7. ábra. Műtét utáni kontroll-CT, sagittalis rekonstrukció: a kanülált csavarokat rögzítő csontcementen kívül megfigyelhető a törött, de canalis szűkületet nem okozó csigolyatest PMMA-val történő feltöltése. Axialis kép a vertebroplastikázott csigolyatestről

volt. A fecskendő végére felcsavart sima adapterrel, illetve a transpedicularis csavarok fejébe csatlakozó túadapter segítségével lehetőség nyílik a PMMA-csontcement tizedmilliliternyi adagolása a transpedicularis csavar distalis pólusain keresztül a poroticus csigolyatestbe. Az injektálás közben képerősítő

alatt figyeljük a csontcement csigolyatestben történő megjelenését és terjedését. A csavarvég körül megjelenő „felhősödés” jelzi a cement megfelelő kiáramlását a csavar oldalsó pórusain keresztül. A „pókláb”-szerűen, a corpus szélei felé hirtelen meginduló cemexvonalak jelentkezése esetén a további cementinjektálást felfüggesztjük, ugyanígy azonnal megállunk, ha a pediculus vagy corpus bármely felületén cemexextravasatio megjelenését tapasztaljuk (3., 4. ábra). Amennyiben az injektálást ezt követően is folytatnánk, úgy az nagy valószínűséggel idegelemek kompressziójához vagy tüdőembóliához vezetne. A csontcement megszilárdulásához szükséges idő körülbelül 10-15 perc, ez idő alatt az adaptereket nem távolítjuk el a csavarok fejéről a későbbi fixálás miatt. A csavarok behelyezését követően eltávolítjuk és pótoljuk (cemex vagy fémháló/MESH) a térszűkületet okozó törött vagy daganatos csigolyatestet, illetve érdemi térszűkület hiányában elvégezzük a komprimálódott csigolyatest vertebroplasztikáját (4-7. ábra). A szükséges számú szegmensbe a csavar, illetve a csontcement bejuttatását követően általában 6 mm átmérőjű titániumrudakkal történik a csigolyák fixálása (4. ábra).

Eredmények

A műtétet követően a betegek átlagos követési ideje 22 hónap (12-39) volt. Ez idő alatt a 6. héten, a 3., a 6., és a 12. hónapban kontroll-CT-, -röntgen-, illetve klinikai vizsgálatokat végeztünk.

A műtétre kerülő törések osztályozása alapján megállapítható, hogy a kanülált csavaros rögzítést minden esetben csak súlyos fokú (két esetben grade 2., 13 esetben grade 3.), kifejezett instabilitással és/vagy neuralis kompresszióval járó csigolyatörések esetén alkalmaztunk. Az enyhe (grade 1.), illetve a legtöbb közepes (grade 2.) fokú kompressziós törések jól kezelhetők vertebro- vagy kyphoplastikával, illetve külső ortézissel és konzervatívan.

A korábban leírt műtéti eljárást követően mind a 12 beteg esetében sikerült az érintett idegelemek dekompresziója, illetve a törött poroticus csigolyatest feltöltése vagy pótlása, ezáltal csökkentek a gyöki tünetek és a poroticus, komprimált csigolyatestek okozta jelentős, gyakran elviselhetetlen fájdalmak. A klinikai és radiológiai kontrollvizsgálatok során implantátumkilazulást, -törést, -elmozdulást, illetve neurológiai progressziót nem észleltünk. Négy esetben a rögzített szakasz alatti vagy feletti szomszédos csigolyákban bekövetkező új kompressziós fractura miatt szükség volt ismételt beavatkozásra (a rögzítés kiterjesztése vagy verteb-

roplastica). A posztoperatív CT-felvételeken hat esetben észleltünk kismértékű PMMA-extravasatiót, klinikai relevancia nélkül (3., 4. ábra). Szövődményként egy beteg esetében intraoperatív pulmonalis embólia jelentkezett, három betegnél észleltünk sebgyógyulási zavart, egy beteg a posztoperatív időszakban stroke-ot kapott. A betegek egy része hónapokkal a beavatkozást követően is jelentős mozgáskorlátozottságról számolt be. A nehéz rehabilitálhatóság miatt a gyógyulási folyamat jelentősen elhúzódott, a műtét során leválasztott paravertebralis izomzat elsősorban az idősebb életkor és a kevés mozgás (torna) miatt nehezen regenerálódott.

Jelentősebb életminőség-javulás csak megfelelő utókezeléssel, gyógytornával, rehabilitációval érhető el hosszú távon, így minden egyes beavatkozás előtt szükséges a várható előnyök és hátrányok mérlegelése a beteg általános állapotát figyelembe véve.

Megbeszélés

A csonttritkulás, ahogy a világ legtöbb fejlett országában, így Magyarországon is népbetegségnek tekinthető. A betegség okozta csigolyatörések száma manapság hazánkban körülbelül évi 30 000-re tehető. A kórfolyamat jellegéből adódóan az esetek egy részében a csigolyatest-összeroppanás ideggyök- vagy myelonkompresszióval, illetve jelentős gerincinstabilitással járhat. A csigolyatörések által okozott fájdalom, a gerinc alaki deformitásai, következményes testmagasság-csökkenés, a test statikai egyensúlyának megváltozása jelentős életminőség-romlást eredményez a beteg számára, illetve a várható élettartamuk a további szövődmények következtében rövidülhet.

A poroticus csigolyatestek okozta instabilitás és esetleges myelonkompresszió megszüntetése a mai modern gerincsebészetben még mindig komoly kihívást jelent a gerincsebészek számára, mivel az utóbbi pár évtizedben megjelent eljárások többségével a dekompreszió mellett csak részben sikerült visszaállítani a gerinc premorbid morfológiáját és statikáját. Manapság is széles körben alkalmazott technika a vertebroplastica, melynek során az érintett csigolyatestbe bejuttatott csontcementtel próbálják visszaállítani a csigolyatest szilárdságát. Az eljárás azonban nem minden esetben használható önállóan, mivel kifejezett instabilitás, diszlokáció, canalis spinalis vagy foramenszűkület, illetve

tumor esetén szükségessé válik az érintett csigolyaszakasz direkt feltárása és hátsó transpedicularis csavaros rögzítése is. A beavatkozás eredményeképp azonban tovább fokozódhat az instabilitás, gyakran a poroticus test és a pediculus további roncólása következik be, nem eredményezve hosszú távú javulást a betegeknél, illetve a gyenge csontszerkezet miatt igen gyakori a későbbi csavarkilazulás és kyphosisprogresszió. A nem megfelelő stabilitás és a korábban említett szövődmények minimalizálása érdekében ötvözték a két technikát továbbfejlesztett kanülált csavarokkal. Az így alkalmazott PMMA-kanülált transpedicularis csavaros eljárással operált betegeinknél a myelon- és/vagy gyöki dekompreszió mellett sikerült javítanunk a gerinc statikus stabilitásán. Az átlag 22 hónapos követés alatt elvégzett kontrollvizsgálatok során nem észleltünk csavarkilazulást vagy neurológiai progressziót. Négy esetben a rögzített szakasz alatti vagy feletti szomszédos csigolyákban bekövetkező új kompressziós fractura miatt szükség volt ismételt beavatkozásra (a rögzítés kiterjesztése vagy vertebroplastica). Az idős átlagéletkor és a gyakran már meglévő súlyos alapbetegségek miatt a műtét indikáltsága kellő mérlegelést tesz szükségessé.

Összegezve az alábbi esetekben véljük mérlegelendőnek a PMMA-augmentált transpedicularis csavaros technika alkalmazását:

- Jelentős canalisszűkületet, myelon- vagy caudakompresziót okozó poroticus törés.
- Kifejezett instabilitás, kyphosis, diszlokáció esetén, amikor önmagában a vertebroplastica nem oldja meg a dekompresziót.
- Tumor + osteoporosis. Az alapvetően a tumoros csigolyaérintettség miatt szükségessé váló dekompresziós-stabilizáló műtétnél, osteoporosis fennállása esetén.
- Első beavatkozásként végzett PVP során bekövetkező, tünetet okozó cemexkilépés vagy a későbbi kontrollok során észlelt kyphosisprogresszió esetén.

Tekintettel a beavatkozások invazivitására, a betegek általános belszervi és neurológiai állapota és a posztoperatív rehabilitálhatósága nagyban befolyásolja a műtét hosszú távú sikerességét, így e tényezők felmérése nélkül a beavatkozás jelentős kockázatot jelent a betegek számára. A műtéti indikáció végleges felállítását minden esetben a várható előnyök és kockázatok gondos mérlegelése alapján, az egyedi esetek adott körülményeinek figyelembevételével lehet elvégezni.

IRODALOM

1. Tzermiadianos MN, Renner SM, Phillips FM, Hadjipavlou AG, Zindrick MR, Havey RM, et al. Altered disc pressure profile after an osteoporotic vertebral fracture is a risk factor for adjacent vertebral body fracture. *Eur Spine J* 2008;17(11):1522-30. doi: 10.1007/s00586-008-0775-x. Epub 2008 Sep 16.
2. Sanfèlix-Gimeno G, Sanfèlix-Genovés J, Hurtado I, Reig-Molla B, Peiró S. Bone vertebral fracture risk factors in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain. A population-based cross-sectional study. 2013;52(1):393-9. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.022. Epub 2012 Oct 26.
3. Bącznyk G, Opala T, Kleka P, Chuchracki M. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density among postmenopausal women. *Arch Med Sci* 2012;8(2):332-41. doi: 10.5114/aoms.2012.28562.
4. Dublin AB, Hartman J, Latchaw RE, Hald JK, Reid MH. The vertebral body fracture in osteoporosis: restoration of height using percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(3):489-92.
5. Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai társaság szakmai ajánlása 2008 http://www.osteoporosis.hu/upload/osteoporosis/document/OP_szakmai_ajanlas2008.pdf.
6. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
7. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie acrylique percutanée. *Neurochirurgie* 1987;33:166-8.
8. Chu W, Tsuei YC, Liao PH, Lin JH, Chou WH, Chu WC, et al. Decompressed percutaneous vertebroplasty: A secured bone cement delivery procedure for vertebral augmentation in osteoporotic compression fractures. *Injury*. 2013 Jun;44(6):813-8. doi: 10.1016/j.injury.2012.10.017. Epub 2012 Nov 28.
9. Kim JH, Yoo SH, Kim JH. Long-term follow-up of percutaneous vertebroplasty in osteoporotic compression fracture: Minimum of 5 years follow-up. *Asian Spine J* 2012;6(1):6-14. doi: 10.4184/asj.2012.6.1.6. Epub 2012 Mar 9.
10. Kasper DM. Kyphoplasty. *Semin Intervent Radiol* 2010;27(2):172-84. doi: 10.1055/s-0030-1253515.
11. Chiras J, Depriester C, Weill A, Sola-Martinez MT, Deramond H. Percutaneous vertebral surgery. Technique and indications. *J Neuroradiol* 1997;24(1):45-59. French.
12. Guglielmi G, Andreula C, Muto M, Gilula LA. Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, technique, and complications. *Acta Radiol* 2005;46(3):256-68. Review.
13. Al-Assir I, Perez-Higueras A, Florensa J, Muñoz A, Cuesta E. Percutaneous vertebroplasty: a special syringe for cement injection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(1):159-61.
14. Percutaneous vertebroplasty for treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures: an evidence-based analysis. *Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10(19):1-45. Epub 2010 Oct 1.
15. Do HM, Kim BS, Marcellus ML, Curtis L, Marks MP. Prospective analysis of clinical outcomes after percutaneous vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral body fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1623-8.
16. Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE. Ex vivo biomechanical comparison of hydroxyapatite and polymethylmethacrylate cements for use with vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(10):1647-51.
17. Tonolini M, Bianco R. Pulmonary cement embolism after pedicle screw vertebral stabilization. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5(3):272-3. doi: 10.4103/0974-2700.99710.
18. Cook SD, Salkeld SL, Stanley T, Faciane A, Miller SD. Biomechanical study of pedicle screw fixation in severely osteoporotic bone. Tulane University Health Sciences Center, Department of Orthopaedic Surgery, 1430 Tulane Avenue, SL-32, New Orleans, LA 70112, USA. scook2@tulane.edu *Spine J* 2004;4(4):402-8.
19. Soshi S, Shiba R, Kondo H, Murota K. An experimental study on transpedicular screw fixation in relation to osteoporosis of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991;16(11):1335-41.
20. Steffee AD, Biscup RS, Sitkowski DJ. Segmental spine plates with pedicle screw fixation. A new internal fixation device for disorders of the lumbar and thoracolumbar spine. *Clin Orthop Relat Res* 1986;203:45-53.
21. Wittenberg RH, Lee KS, Shea M, White AA 3rd, Hayes WC. Effect of screw diameter, insertion technique, and bone cement augmentation of pedicular screw fixation strength. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(296):278-87.
22. Lotz JC, Hu SS, Chiu DF, Yu M, Colliou O, Poser RD. Carbonated apatite cement augmentation of pedicle screw fixation in the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(23):2716-23.
23. Hernigou P, Duparc F. Rib graft or cement to enhance screw fixation in anterior vertebral bodies. *J Spinal Disord* 1996;9(4):322-5.
24. Pfeiffer BA, Krag MH, Johnson C. Repair of failed transpedicle screw fixation. A biomechanical study comparing polymethylmethacrylate, milled bone, and matchstick bone reconstruction. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19(3):350-3.
25. Sarzier JS, Evans AJ. Intrathecal injection of contrast medium to prevent polymethylmethacrylate leakage during percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(5):1001-2.
26. Deramond H, Depriester C, Galibert P. Percutaneous vertebroplasty with PMMA, technique, indications and results. *Radiol Clin North Am* 1998;36:533-46.
27. Harrington KD. Major neurological complications following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:1070-3.
28. Sifuentes GWA, Lamúa RJR, Gallego RJI, Vázquez DM. Cement pulmonary embolism after vertebroplasty. *Reumatol Clin* 2013 Mar 4. doi: pii: S1699-258X(12)00249-5. 10.1016/j.reuma.2012.07.005. English, Spanish.
29. Tourtier JP, Cottez S. Images in clinical medicine. Pulmonary cement embolism after vertebroplasty. *N Engl J Med* 2012;366(3):258. doi: 10.1056/NEJMicm1010341.
30. Park SY, Modi HN, Suh SW, Hong JY, Noh W, Yang JH. Epidural cement leakage through pedicle violation after balloon kyphoplasty causing paraparesis in osteoporotic vertebral compression fractures - a report of two cases. *Orthop Surg Res* 2010;5:54. doi: 10.1186/1749-799X-5-54.
31. Wilkes RA, Mackinnon JG, Thomas WG. Neurological deterioration after cement injection into a vertebral body. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76(1):155.

ZÁRVÁNYTESTES MYOSITIS

BODOKI Levente¹, VINCZE Melinda¹, GRIGER Zoltán¹, CSONKA Tamás², DANKÓ Katalin¹, HORTOBÁGYI Tibor^{2, 3}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

²Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

³Neurológiai Klinika, Neuropatológiai Laboratórium, Debrecen

INCLUSION BODY MYOSITIS

Bodoki L, MD; Vincze M, MD; Griger Z, MD; Csonka T, MD; Dankó K, MD; Hortobágyi T, MD
Ideggogy Sz 2015;68(1-2):59-67.



Az idiopathiás gyulladós myopathiák (IIM) szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. Közéjük tartozik a zárványtestes myositis (IBM), mely a közép- és időskorúak igen kevésbé ismert, progresszív, lassú lefolyású izombetegsége. Patogenezisének pontos leírása máig nem történt meg, bár vannak elméletek, tanulmányok a témában. A betegség diagnózisa gyakran az első tünetek megjelenését követően évek múlva történik meg. Jelenleg nem megállítható, legfeljebb lassítható a betegség lefolyása.

Célunk saját eseteink ismertetésével és irodalmi áttekintéssel felhívni a figyelmet erre a súlyos, rokkantsághoz vezető betegségekre. Hangsúlyozzuk a klinikus és a neuropatológus szoros együttműködésének fontosságát a zárványtestes myositis diagnosztizálásában. Párhuzamot vonunk a nemzetközi tapasztalatok és saját eseteink között, elsősorban a diagnosztika tekintetében. Bár nem rendelkezünk hatékony terápiával, mégis nélkülözhetetlen a gyors diagnózis a progresszió lassítása érdekében. Ritka betegségről van szó, ennek ellenére nemcsak az immunológiai szakrendeléseken, hanem más területeken is találkozhatunk a kórképpel, ezért is fontos megismerni és időben felismerni.

Kulcsszavak: idiopathiás inflammatorikus myopathiák, zárványtestes myositis, amyloid- β_{42} , p62; TDP-43, IBMPFD

The idiopathic inflammatory myopathies are systemic, chronic autoimmune diseases characterized by proximal symmetrical muscle weakness. One of the main diseases in this group is inclusion body myositis (IBM), an underdiagnosed, progressive muscle disease characteristically affecting the middle-aged and older population. It has a slow, relentlessly progressive course. The precise pathogenesis of the disease remains unknown. In most of the cases it is diagnosed a few years after the appearance of the first symptoms. The muscle biopsy typically shows endomysial inflammation, with invasion of mononuclear cells into the non-necrotic fibers, and also rimmed vacuoles. It appears, that both inflammation and degeneration are present at the onset of the disease.

Our aim is to raise awareness about this disease which leads to severe disability, with clinicopathological case presentations and literature overview, emphasizing the importance of collaboration between the clinician and the neuropathologist. No effective therapy is currently available but the rapid diagnosis is essential to slow disease progression. Although this is a relatively rare disease, patients are presenting not only in immunology outpatient clinics; our reports aims to raise awareness and facilitate accurate early diagnosis of IBM.

Keywords: idiopathic inflammatory myopathies; inclusion body myositis; amyloid- β_{42} ; p62; TDP-43; IBMPFD

Levelező szerző (correspondent): Dr. HORTOBÁGYI Tibor, Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék; 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (06-52) 255-248, e-mail: hortobagyi@med.unideb.hu

Érkezett: 2012. december 20. Elfogadva: 2013. március 20.

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás immunmediált betegségek, melyeket progresszív proximális izomgyengeség jellemez. Közéjük tartozik a primer, felnőttkori polymyositis és dermatomyositis, a gyermekkori (juvenilis) myositisek, az overlap myositis, a tumoraszociált myositis, a zárványtestes myositis és az egyéb típusú myositisek. A diagnózis a Bohan és Peter által 1975-ben felállított kritériumrendszer alapján történik¹. Ide tartozik 1. az izomgyengeség, 2. a pozitív izombiopszia, 3. az izomenzimek szérum szintjének emelkedése, 4. az elektromiográfián a myopathiás triász jelenléte és 5. a jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben.

A gyulladásozombetegségekkel kapcsolatos ismereteink az utóbbi években rohamosan bővülnek. Ugyanakkor a zárványtestes myositis a közép- és időskorúak még mindig igen kevésbé ismert, progresszív izombetegsége, mely súlyos rokkantsághoz vezet. A zárványtestes myositist több mint 40 évvel ezelőtt írták le először, a kórképet mindig is rejtélyessé tette az autoimmunitás, a megmagyarázhatatlan izomrost-degeneráció és izomrostvesztés együttes megjelenése, a basophil szegélyű intracitoplazmatikus vakuólumok jelenléte.

Közleményünk célja, hogy összefoglaljuk eddigi ismereteinket a klinikai tünetekről, a patomechanizmusról, a prognózisról. Ezen kívül saját, zárványtestes myositisben szenvedő betegeinkkel kapcsolatos tapasztalatainkat is ismertetjük. Célunk, hogy saját ismereteinket is felhasználva felhívjuk a figyelmet erre a ritka, de fontos entitásra. Ki fog tűnni, hogy nincs egyetértés a betegség patogenezi-séről a kutatócsoportok között; ez az összefoglalás felvázolja az eddigi elméleteket, lehetőségeket. Szövetani képeinkkel is kiemeljük a neuropatológusoknak a betegség diagnosztizálásában játszott nélkülözhetetlen szerepét. Az irodalmi példák mellett saját eseteink is alátámasztják, hogy a betegség lassú lefolyású, nem megállítható és kezelése sem megoldott².

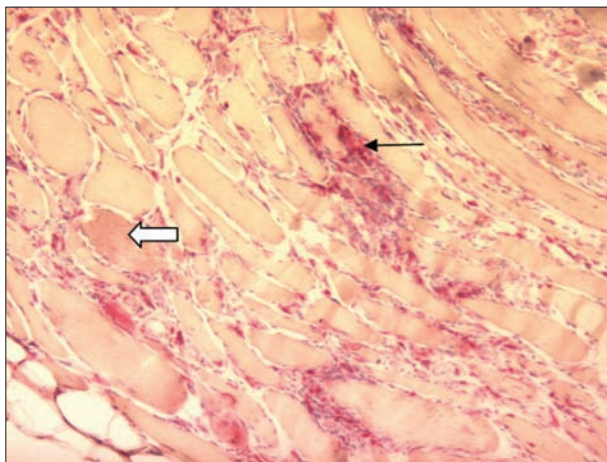
Módszerek

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének III. Számú Belgyógyászati Klinikáján korábban kezelt, illetve jelenleg is gondozás alatt álló, zárványtestes myositises betegeket mutatjuk be. Az esetfeldolgozások retrospektíven, a kórrajzok alapján történtek. A cikkben közölt szövetani képeink a zárványtestes myositis jellegzetes elváltozásait mutatják (1–4. ábra). A szövetani vizsgálatok a következőképpen történtek. Az izombiopsziás mintákat frissen fagyasztottuk, majd hematoxilinnal és

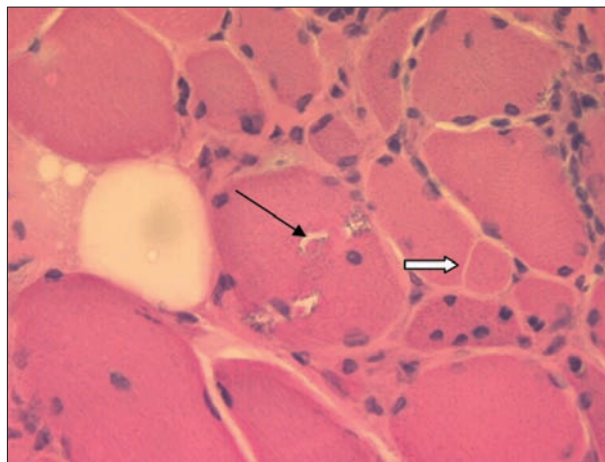
RÖVIDÍTÉSEK

ANF: antinukleáris-faktor
 AZT: azathioprin
 BACE: β -szekretáz
 CAM: cancer associated myositis, tumorral társult myositis
 CK: kreatinkináz
 CSA: cyclosporin A
 DM: dermatomyositis
 EMG: elektromiográfia
 GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz
 GPT: glutamát-piruvát-transzamináz
 HLA: humán leukocyaantigén
 IBM: inclusion body myositis, zárványtestes myositis
 IBMPFD: inclusion body myositis, Paget-kór és frontotemporalis dementia együttese
 IIM: idiopathiás inflammatorikus myopathia
 JDM: juvenilis dermatomyositis
 JPM: juvenilis polymyositis
 LDH: laktát-dehidrogenáz
 MHC: major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex
 MMF: mycophenolat mofetil
 MTX: methotrexat
 NAM: nekrotizáló autoimmun myopathia
 OM: overlap myositis
 PCR: polymerase chain reaction
 PM: polymyositis
 SIRTUIN1: NAD-dependent deacetylase sirtuin-1
 TDP-43: TAR DNA-binding protein 43
 TGF- β : transforming growth factor β

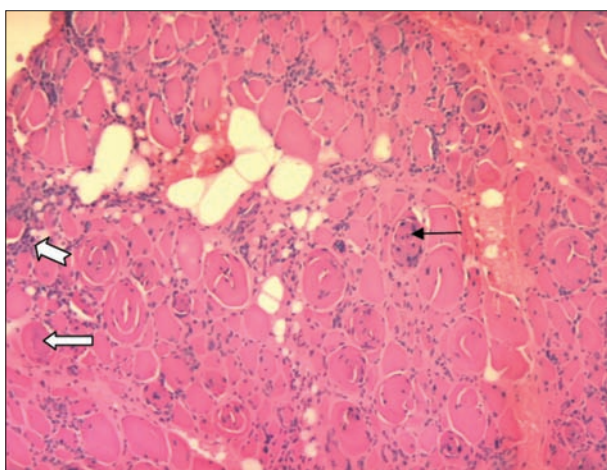
ezinnal festettük. Valamennyi esetben használtunk enzim- és immunhisztokémiai reakciókat is (ATP-áz, savas foszfatáz, citokrom-oxidáz, diaforáz, HLA-ABC, Gömöri, PAS, ePAS, Szudán fekete). Az elkészült metszeteket a 3D Histec által forgalmazott Panoramic szkennelrel digitalizáltuk és a 3D Histec Panoramic Viewer program segítségével digitális képeket készítettünk³⁻⁵. A betegek izomerejét a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a Manual Muscle Testing rendszer segítségével határoztuk meg⁶. Ebben a pontrendszerben minden izom erejét 0-tól 10-ig értékeljük. Rutinszerűen a következő nyolc izomcsoport vizsgálatára került sor: nyaki flexorok, m. deltoideus, m. biceps brachii, m. gluteus maximus, m. gluteus medius, m. quadriceps femoris, a csukló extenzorai és a boka dorsalflexorai. A nyaki flexorok kivételével mindegyik izom vizsgálható mindkét oldalon, így összesen 150 pont adható az izmok erősségére (MMT 150). Ha pedig unilaterálisan vizsgáljuk az izmokat, 80 pont a maximum (MMT 80).



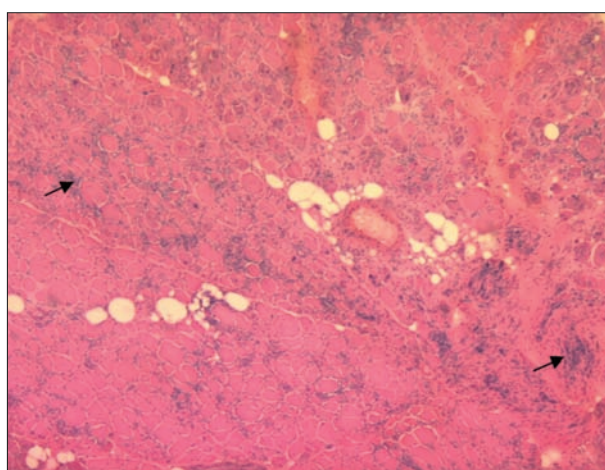
1. ábra. IBM szövettani képe. A savas foszfatáz fokozott expressziója a gyulladásához társuló élénk lizoszomális aktivitás jele mind a lobsejtekben (fekete nyíl), mind az izomrostokban (fehér nyíl). (Savas foszfatáz; 100×)



3. ábra. IBM szövettani képe. Jellemző basophil szegélyű citoplazmatikus vakuólumok (fekete nyíl) figyelhetők meg. Rosthasadás (fehér nyíl) is látható. (HE; 400×)



2. ábra. IBM szövettani képe. Fokozott rostkaliber-ingadozás és maginternalizáció (fekete nyíl), endomysialis fibrosis, rosthadsás, örvénylő rostok (fehér nyíl) és idült gyulladás (vágott fehér nyíl) látható. (HE; 100×)



4. ábra. IBM szövettani képe. Az átnézeti képen súlyos fokú idült lobsejtes beszűrődés látható (például a nyílaknál), a gyulladásos sejtekben basophil (kék) sejtmagvakal. (HE; 50×)

Eredmények, esetismertetések

Mindenekelőtt egy tüneteit és lefolyását tekintve is „klasszikus” zárványtestes myositiszes beteg esetét ismertetjük. Az idős nőbeteg első, polymyositisre jellemző tünete 76 éves korában jelentkeztek, ezt megelőzően ilyen jellegű panaszja nem volt. Végtagjainak izomereje szimmetrikusan és fokozatosan csökkent, emelésük egyre nehezebb lett, tipikusan a fekvő helyzetből történő felülés nehezítetté, majd önállóan lehetetlenné vált számára. Ezt követően öt hónap alatt – megtartott étvágy mellett – 10 kg-ot fogyott. Alsó végtagjainak is fokoza-

tos gyengülését észlelte, járása igen nehezítetté vált. A tünetek kezdete után három hónappal elvégzett érsebészeti vizsgálat szerint alsó végtagjainak artériás és vénás keringése rendezett volt. Két hónap múlva elektromiográfiás vizsgálatot végeztek a jobb oldali musculus deltoideusban, a bal oldali musculus vastus lateralisban és a jobb oldali musculus tibialis anteriorban. Mindhárom izomban akut myositisnek megfelelő kép volt detektálható. Ugyanebben a hónapban a laboratóriumi értékei közül kiemelendők a CK 3830 E/l, a GOT 147 E/l, a GPT 181 E/l, az LDH 997 E/l értékek. Autoantitest-eltérést nem mutattunk ki, antisztintáz-szind-

róma nem állt fenn. Tumorirányú kivizsgálás során malignus folyamatot nem találtunk. Bohan és Peter diagnosztikai kritériumainak megfelelően izombiopsziát is végeztünk a bal kar laterális oldalának felső harmadából. Az emelkedett izomenzimértékek miatt szteroidkezelést indítottunk. Ennek köszönhetően a laboratóriumi paraméterek javultak (CK 1117 E/l, GOT 79 E/l, GPT 151 E/l, LDH 601 E/l), és a beteg izmai is kissé erősödtek. A következő elvégzett gyógytorna, fizioterápia is javított kissé a beteg állapotán. Egyhetes klinikai tartózkodás után 3×32 mg methylprednisolon (Medrol)-kezeléssel otthonába engedték a beteget. Az elkészült szövettani kép megfelelt zárványtestes myositisnek. Az emelkedett savasfoszfátáz-expresszió a gyulladásához társuló fokozott lizoszomális aktivitás jele (**1. ábra**). Jellegzetes myopathiás szöveti kép igazolódott, számos intracitoplazmatikus sejttaggal, az atrófiás és hipertrófiás rostok miatt fokozott rostkaliber-ingadozással, hasadt és örvénylő szerkezetű rostokkal, az endomysium fibrosisával (**2. ábra**). A basophil szegélyű citoplazmatikus vakuólumok (**3. ábra**) jelenléte a leírt myopathiás jelek és a mononukleáris lobsejtes beszűrődés (**4. ábra**) együttállásával megerősítette a zárványtestes myositis diagnózisát. Egy hónap múlva jelentkezett ismét betegünk. Izmai az egy hónap alatt sokat gyengültek, sorvadt, atrófiás izomzatot láttunk, széles alapú járással, segítséggel tudott csak közlekedni. CK-értéke 969 E/l, GOT 62 E/l, LDH 814 E/l, GPT 186 E/l volt. A beteg panaszai tehát perzisztálnak, a szövettani és klinikai kép alapján zárványtestes myositis esete áll fenn. Közleményünk elfogadásakor a beteg a rendszeres gyógytorna mellett 2×24 mg Medrol-kezelésben részesül.

Következő, ötvenéves nőbetegünk anamnézisé, zárványtestes myositis előtti betegségeit is megemlítjük. Kilencéves kora óta ismert krónikus idiopathiás thrombocytopeniás purpurája, emiatt 29 éves korában splenectomia történt. Negyvenkilenc éves kora óta terápiarefrakter, szteroidkezelésre csak átmenetileg reagáló alsó végtagi oedemái vannak. Az oedemák mellett enyhe hyperthyreosis, enyhe proteinuria és mindkét oldali inguinofemoralis régióban nyirokcsomó-duzzanat lépett föl; az aspirációs citológiai vizsgálat és biopszia malignitást nem igazolt. Ugyanakkor a nyirokcsomók területén fokozott fibroblastaktivitást láttunk. Artériás és vénás keringése is megfelelő, így alsó végtagi oedemáinak oka valószínűleg lymphadenomegalia volt. Néhány hónap múlva drenázst végeztünk, mely effektív volt. Ezt követően, két hónap múlva végzett izombiopszia – az ennél a betegnél is jelentkező szimmetrikus proximális izomgyengeség hát-

terében – zárványtestes myositist igazolt. Az izombiopsziát követő két hónapos kontroll szerint a beteg jól van, izom-MR-vizsgálata gyulladást nem igazolt. A beteg sokat tornázik, lábszára nem duzzadt. Laborparaméterei a normáltartományon belüliek, immunszerológiai ANF granuláris pozitívítást igazoltunk. Izomereje manual muscle testing (MMT-) skálán 145/150. Jelenleg a beteg állapota stagnál, kezelés nem szükséges.

Végül egy idős nőbetegünk esetét közöljük, aki exitált klinikai tartózkodása alatt. Izmai egyre gyengébbek lettek, a panaszok első jelentkezésekor azonban még nem tulajdonított ennek nagy jelentőséget. Végül már a beteg nem bírta tartani a nyakát, hátát, egyre hamarabb fáradt. A tünetek kifejezetté válását követő két hónap múlva neurológiai vizsgálat is történt, myasthenia gyanújával Mestinonkezelést indítottak. Ezután három hónap múlva az elektroneuronográfiás vizsgálaton negatív volt a repetitív ingerléses teszt. Az elektromiográfiás vizsgálat a jobb oldali musculus deltoideusban és a jobb oldali musculus vastus lateralisban igen kifejezett myogen laesiót mutatott, amplitúdó- és tartamcsökkenéssel és fokozott polyphasiával. Ez polymyositisre utalt. Ezt követően két hónap múlva láttuk először immunszakrendelésünkön a beteget, akut felvételre került sor. A beteg igen gyenge, elesett állapotban volt, járókerettel közlekedett. Fejét megtartani nem tudta, Schanz-gallért viselt, nyelési nehezítettségről számolt be. Szimmetrikus proximális izomgyengeséget, nagyfokú kyphosist észleltünk, MMT-értéke 70/150, CK-értéke 285 E/l volt, echokardiográfián myocardiumérintettség is látszott. Mindez polymyositisre utalt, izombiopsziát is végeztünk, 1 mg/ttk szteroidkezelést indítottunk. Nasogastricus szondát is levezettünk a későbbiekben, röntgenvizsgálat valóban megerősítette az oesophagus-diszmotilitást. Immunszerológiai leletében ANF nucleolaris pozitívítást igazoltunk, az anti-Jo-1 negatív lett. A szteroidkezelés klinikailag kis javulást hozott, laboratóriumi értékei is javultak. A beteg egyértelmű kérését is figyelembe véve a nasogastricus szonda eltávolításra került, mert a beteg tudott nyelni. Az időközben elkészült szövettani lelet megfelelt a zárványtestes myositisnek. Kórházi tartózkodásának végén vérnyomása emelkedett és légzése nehezítetté vált. Vízhajtó kezelés hatására ezek másnapra enyhültek, de a beteg aspiráció miatt elhunyt. Ennél a betegnél igen előrehaladott állapotban diagnosztizáltuk a betegséget. Az izmok igen kifejezett gyengesége mellett nyelőkcső-érintettség és szívérítettség is igazolódott. A nyelőkcső érintettsége olyan fokú volt, hogy szisztémás szervi érintettségként ez okozta a beteg halálát.

Megbeszélés

PREVALENCIA

A zárványtestes myositis prevalenciája eltérő a különböző etnikai csoportokban és populációkban. A betegség patogenezisében genetikai tényezők is szerepet játszanak. Más autoimmun betegségekhez hasonlóan az europid populáció fogékonysága összefügg a HLA-DR3 alléllal és a 8.1 MHC ősi haplotípussal. A zárványtestes myositis különböző populációkban megfigyelhető változatos prevalenciája valószínűleg kapcsolatban van a haplotípusnak a populációban megfigyelhető gyakoriságával is. *Mastaglia* 2009-ben megfigyelte, hogy az MHC-nak még nagyobb befolyása lehet, mint korábban gondolták, hatással lehet például arra, hogy hány éves a beteg a betegség első megjelenésekor, milyen súlyos lesz a betegség és milyen lesz a betegség progressziója⁷. További kutatások szükségesek a genetikai meghatározottság hatásának minél pontosabb kimutatására, ez segíthet a prevalenciaadatok és a patogenezis megértésében is.

PATOGENEZIS

A patogenezis megértésében uralkodó zűrzavart jól mutatja, hogy maga a zárványtestes myositis név is egy olyan 26 éves beteg 1971-es említéséből származik, aki nem is ebben a betegségben szenvedett⁸. A betegség patogenezise komplex és számos tényezőt magában foglaló folyamat. Mind az izomrost-degeneráció, mind a mononukleáris sejtek nagyszámú megjelenése része a zárványtestes myositis patológiájának, de pontos viszonyuk egymáshoz nem ismert. *Askanas* és munkatársai szerint a degeneráció a primer és egyben a legfontosabb tényező az izomgyengeség kialakulásában. 2011-es cikkükben összefoglalják, melyek azok a sejtszintű abnormalitások, melyek megfigyelhetőek a betegségben. Az izomrostokban számos fehérje akkumulálódik, „bezáródik” aggregátumok formájában, ilyen például az amyloid- β_{42} és ennek különböző oligomereit, illetve a foszforilált τ páros helicalis filamentumok formájában. Mindezeknek izomrost-károsító szerepet tulajdonítanak. Ide sorolják még az endoplazmatikus retikulumot ért stressz szerepét és a SIRT1 csökkent deacetilázaktivitását is. Mindezen jelenségeket *Askanas* szerint az intracelluláris környezet előregedése provokálja⁹. Egy még újabb, 2012-es cikkben *Dimachkie* is a zárványtestes myositis degeneratív eredetét emeli ki¹⁰. *Weihl* 2010-ben a két „klasszikus” aggregátum (amyloid- β és hyperfoszforilált τ) mellett három további aggregátumkomponensről is említést tesz: TDP-43, p62 és

LC3. Legvalószínűbb, hogy a fehérje-homeosztázis változásai vezetnek a fehérjék lerakódásához. A legfontosabb, hogy ezek közül a TDP-43 nevű aggregátum az, mely a klinikumban is képes lehet arra, hogy a zárványtestes myositist elkülönítse egyéb gyulladásos myopathiáktól. *Weihl* szerint a fehérje-homeosztázis változásait kivédeni próbáló terápia is eredményes lehet a jövőben a betegség kezelésében¹¹.

Greenberg 2010-es cikkében összefoglalja azokat az elméleteket, melyek magyarázhatják a betegség kialakulását. Az amyloid- β és foszforilált τ mellett ő igen sok másik, potenciális fehérjét is felsorol, melyek szerepet játszhatnak az izomrost-károsításban. Ide tartozik többek között: prionfehérje, ubiquitin, cathepsin B és D, α 1-antichimotripsin, ApoE, BACE1, BACE2, TGF β 1, cystatin C, szuperoxid-dizmutáz, több interleukin, transzglutamináz 1 és 2, γ -tubulin. Az immunrendszer felől egyrészt már az 1980-as évek óta ismert a T-sejtek szerepe, de leírták újabban a B-sejtek aktivitását is zárványtestes myositises izomban. Több állatkísérlet is zajlott az IBM pontos mechanizmusának leírására, mindeddig sikertelenül¹².

A zárványtestes myositisben típusosan a nonnekrotikus izomrostokat fokálisan körbeveszik és el is árasztják a CD8+ T-sejtek és macrophagok. Mind a megtámadott, mind a meg nem támadott izomrostok nagy mennyiségben expresszálnak HLA-1 molekulákat, ez feltétlenül szükséges a CD8+ sejtek számára történő antigénprezentációhoz. Ugyanakkor az is igaz, hogy a HLA-1-pozitív izomrostoknak csak egy alcsoportját támadják meg az immunsejtek. *Ivanidze* és munkatársai öt, IBM-ben szenvedő beteg izomrostjait klasszifikálták aszerint, hogy megtámadták-e őket az immunsejtek, vagy nem, és lézeres mikrodisszekcióval izolálták az izomrostok intracelluláris tartalmát. A mintákat microarray-hibridizációval és kvantitatív PCR-rel elemezték. HLA-1 upreguláció volt megfigyelhető mind a megtámadott, mind a meg nem támadott izomrostokban, szemben a kontrollokkal. Ezzel szemben a megtámadott rostokban az interferon- γ -receptor egyik láncja és több, az interferon- γ által indukált gén serkentően szabályozott volt¹³. Ebből látható, hogy a HLA-1 akár nagymértékű expressziója sem elég ahhoz, hogy az adott rostot biztosan megtámadják a CD8+ T-sejtek. 1984 óta úgy gondolták, hogy a humorális immunitás nem játszik szerepet a zárványtestes myositis kialakulásában¹⁴. 2001 óta azonban többször felvetették a betegségben az immunglobulinok szerepét, 2005-ben pedig plazmasejteket mutattak ki a zárványtestes myositisben szenvedő betegek izmaiban¹⁵. *Salajegheh* és munkatársai 2011-ben találtak új autoantitesteket

zárványtestes myositises betegek plazmájában. Hatvanöt személy, köztük 25, zárványtestes myositisben szenvedő beteg plazma-autoantitestjeit vizsgálták immunoblottal. A 25 betegből 13 esetben mutattak ki a plazmában keringő antitesteket egy 43 kDa-os izom-autoantigén ellen. Ez véleményük szerint új biomarker lehet ebben a betegségben¹⁶. Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a jövőben a humorális immunitást is kutatnunk kell, ha pontos képet akarunk kapni a patomechanizmusról.

KLINIKUM

A klinikai lefolyást vizsgálva megállapítható, hogy lassú, krónikusan romló betegségről van szó. A zárványtestes myositis diagnózisát általában a tünetek első megjelenését követő néhány év múlva állapítják meg¹⁷. Az esetismertetések során tárgyalt harmadik betegünk is az első, enyhe tüneteknek nem tulajdonított nagy jelentőséget, csak évek múlva fordult orvoshoz. A tipikus neurológiai tünetek az izomgyengeség és atrófia a musculus quadricepsben, a csuklók flexoraiban és az ujjak flexoraiban figyelhető meg. Kísérő tünetként leggyakoribb a nyelési nehezítettség, illetve az aszimmetrikus gyengeség. A szérumkreatinín-szint általában 2000 E/l alatt van. Kiemelendő, hogy a mi egyik bemutatott betegünkénél a kreatinín-szint kezdetben közel 4000 E/l volt. Ebben az esetben a 2000 E/l alatti értéket csak a szteroidkezelés segítségével tudtuk elérni. Az izombiopszia típusosan az endomysialis gyulladást mutatja, mononukleáris sejtek inváziójával a non-necroticus rostokba, illetve kerek vakuólumokat. Mindez azt sugallja, hogy a gyulladás és a degeneráció mindig együtt van jelen a betegség kialakulásakor. A zárványtestes myositis oka mind a mai napig ismeretlen, de genetikai tényezők, az idősödés, az életmód és környezeti faktorok szerepet játszhatnak. A legújabb tanulmányokban az amyloid- β -akkumuláció mellett a proteolízisdefektus és az immunrendszer-abnormalitások lehetőségét is felvetik a patomechanizmusban. A patomechanizmus megértése az eddigi sikertelen terápiás próbálkozásokat is a megfelelő, hatékony irányba terelheti¹⁸. *Benveniste* és munkatársai 2011 novemberében közölt cikkükben megállapítják, hogy a zárványtestes myositis lassan progrediáló, de nem halálos betegség, és az immun-suppresszív kezelés nem javítja a természetes lefolyását. Sőt, 136 beteg követéséből készült tanulmányukban rámutatnak, hogy ezek a szerek kis mértékben ugyan, de súlyosbíthatják a rokkantságot¹⁹. Ismert a nyelési nehezítettség társulása zárványtestes myositissel, de csak kevés tanulmányban írnak

erről részletesen. *Murata* munkatársaival tíz beteget vizsgált meg ebből a szempontból. A betegeket két csoportra osztották: olyan betegekre, akik panaszkodtak nyelési nehezítettségről, és olyanokra, akik nem. Mind a tíz beteget megvizsgálták videofluoroszkópiával és számítógépes pharyngooesophagealis manometriával. Érdekes módon, a videofluoroszkópia minden betegnél jelzett izompropulziót a hypopharyngealis és a felső oesophagus-sphincternél. Akiknél klinikai panasz formájában is jelentkezett a nyelési nehezítettség a betegség során, azoknál az elváltozás is nagyobb mértékű volt. A felső oesophagus-sphincter inkomplett nyitódása volt megfigyelhető minden esetben. Ezek az eredmények rámutatnak, hogy a nyelési zavarok már elkezdődnek jóval azelőtt, ahogy a beteg ezeket klinikailag jelezné²⁰. A polymyositis és a dermatomyositis ellentétben a zárványtestes myositis igen ritkán társul szívérítettséggel. *Ballo* és munkatársai mégis találtak egy esetet, ahol feltehetően patofiziológiai kapcsolat volt a zárványtestes myositis és a szívbetegség között. Biopsziával igazolt zárványtestes myositisben szenvedő betegükénél a betegség első klinikai megjelenése után néhány hónappal szívelégtelenség és dilatatív cardiomyopathiára visszavezethető kamrai aritmiák alakultak ki. A beteg esetén a szív megnagyobbodásának és elégtelen működésének nem volt semmilyen patofiziológiai oka, melyet laboratóriumi vagy eszközös módszerekkel ki lehetett volna mutatni²¹; a myocardium érintettségét mi is igazolni tudtuk echokardiográfiával egyik betegükénél. Egy 2012-es svéd tanulmány szerzői 66, zárványtestes myositisben szenvedő beteg esetén vizsgálták a betegség lefolyását. A leggyorsabb izomerő-csökkenés a térd extenziója esetén volt tapasztalható. Gyorsabb volt a betegség progressziója férfiak esetén, illetve az első tünetek megjelenését követő öt éven túl. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban nem találtak összefüggést a progresszió mértéke és a szérumkreatinín-szint, az életkor vagy az első tünetek jelentkezése között. Ebben a tanulmányban, *Benveniste* tanulmányával szemben, kimutatták, hogy az immun-suppresszív szerek lassítják a progressziót. Náluk a leghatékonyabb szer a mycophenolat mophetil volt, és itt is a térdextenzió esetén találták a legkisebb javulást. Összegzésként megállapítják, hogy a nem kezelt zárványtestes myositises betegek izomereje havonta 1%-kal csökken, leginkább a musculus quadricepsben²². *Cox* és munkatársai 2011-ben vizsgálták, hogy a felső és alsó végtagok izmainak MR-vizsgálata segítséget jelenthet-e a diagnózis felállításában. Harminkét, zárványtestes myositisben szenvedő beteg esetén vizsgálták az izomatrófiát, a zsíros infiltrációt és a

gyulladás. A talált adatokat összehasonlították a betegség tartamával, az izomgyengeséggel és a szérumkreatinín-szintekkel is. A zsíros infiltráció sokkal gyakoribb volt, mint a gyulladás. A zsír leginkább a musculus flexor digitorum profundusban, a comb anterior izmaiban és a musculus gastrocnemius medialis részében volt megfigyelhető. Statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a zsír mennyisége és a betegség súlyossága, tartama és a CK-szint között. Ezek alapján az MRI elősegítheti a már klinikailag is gyanús betegek diagnózisát, de nem váltja ki a feltétlenül szükséges izombiopsziát²³. Ezt igazolja saját tapasztalatunk is, amint azt második esetismertetésünk során leírtuk. Véleményünk szerint a diagnózist megkönnyítheti a mágneses rezonancia, de a klinikum, a laboratóriumi vizsgálatok és az izombiopszia az elsődlegesek. A testtartás és az izomerő vizsgálata is fontos a zárványtestes myositisben szenvedő betegek esetében. Ennek fontosságára világítanak rá *Bernhardt* és munkatársai 2011-ben, amikor kilenc beteg ilyen irányú vizsgálatára került sor. Azok a betegek, akiknek térdextenzorai erősebbek voltak, közel normális sagittális térdmozgásokra voltak képesek. Ahogy a musculus quadriceps ereje csökkent, a mozgásminták fokozatosan abnormálissá váltak. Az izomerő-vizsgálatok, a testtartás analízise sokat segíthet a betegek állapotának felmérésében, és rendszeres elvégzésük hozzájárul ahhoz, hogy felismerjük, mikor van betegünknek segédeszközre szüksége²⁴.

PROGNÓZIS

Két betegünknel is láttuk, hogy a zárványtestes myositis lassan progrediál, nem megállítható betegség. Hatékony kezelés nem áll rendelkezésre²⁵. A legtöbb beteg átmeneti kedvező terápiás választ sem ad kortikoszteroidra. A methotrexat (MTX), cyclosporin A (CSA), azathioprin (AZT) vagy mycophenolat mophetil (MM) legtöbbször ineffektívek. Az intravénás immunglobulinnal többször próbálkoztak, ez az immunmoduláns szer az, mely a leginkább hasznosnak tűnik a betegségben^{26, 27}. Azonban ez is csak a betegek egy részénél lehet hatásos, összességében az eredmények kiábrándítóak. Ezek az adatok arra világítanak rá, hogy a degeneratív folyamat még fontosabb lehet, mint a gyulladásos folyamat. A patogenezis fontosságára kell itt még egyszer felhívni a figyelmet. Olyan szerkezetek, melyek az autophagiát stimulálják, és melyek a rák és neurodegeneratív betegségek esetén fejlesztés alatt állnak, zárványtestes myositis esetén is a klinikai tanulmányok következő jelöltjei²⁸. Az alemtuzumab nevű, humanizált monoklonális anti-

testtel is végeztek vizsgálatot, átütő sikert azonban ez sem hozott, bár a T-sejt-szám a megismételt izombiopsziában csökkent^{29, 30}. Olasz szerzők megpróbálták simvastatint alkalmazni zárványtestes myositisesekek kezelésében, 12 betegnek adtak simvastatint, sikert azonban nem értek el³¹. A gyógytorna, mint a többi idiopathiás inflammatorikus myopathia esetén, itt is segíthet a progresszió lassításában, az életminőség esetleges javításában, a mindennapi tevékenységek ellátásában. Különösen fontos szerep jut ebben a betegségben a kerekesszékek és egyéb, a beteg mozgását megkönnyítő segédeszközöknek, melyek általában a betegség kezdete után 5-10 éven belül válnak szükségessé^{26, 32}. *Cox* és munkatársai 64 beteget követtek 12 évig, felismerve a zárványtestes myositisben szenvedő betegek hosszú távú követésének klinikai jelentőségét. Negyvenhat beteg meghalt a követés ideje alatt, az életben maradt betegek súlyosan rokkant státusba jutottak. Itt is az alsó végtagok bizonyultak gyengébbeknek, 47%-uk kerekesszékre kényszerült. A betegek leggyakrabban a légzőrendszer betegségében haltak meg³³.

FRONTOTEMPORALIS DEMENTIA ÉS ZÁRVÁNYTESTES MYOSITIS

Ez progresszív és gyakran félrediaosztizált, autoszomális domináns módon öröklődő betegség. A kórkép a következő jellegzetes klinikai triásszal jelentkezik: 1. a harmadik, illetve negyedik életév-tizedben jelentkező proximális és distalis myopathia jellegzetesen IBM morfológiai képével, 2. a csontrendszer korai megjelenésű Paget-kórja és 3. frontotemporalis demencia (IBMPFD). A betegség oka a VCP (valosin-containing protein) gén missense mutációja³⁴. A betegek körülbelül 30%-ában egyedül izomgyengeség jelentkezik. Ezért tehát nagyon fontos, hogy a biztosan, illetve valószínűleg IBM-ben szenvedő betegek esetén mindenképpen rákérdezzünk az anamnézis felvétele során a demencia, illetve a Paget-kór családi előfordulására is^{35, 36}. Az izomgyengeség proximális és distalis is lehet. Különböző tanulmányokban már írtak azokról az izomcsoportokról, melyeket a betegség gyakrabban érint, de tervezik a jövőben nagyobb betegszámú vizsgálatok elvégzését is. Egyes esetekben még az arcizmok és a nyelv gyengeségéről is beszámoltak; a tünetek szimmetrikusak és – gyakrabban – aszimmetrikusak is lehetnek. Gyakran az izmok érintettsége foltszerű, egy területen több izmot is érint a betegség. A mély ínreflexek általában hiányoznak. A betegek a betegség előrehaladásával tolószékbe kényszerülnek. Emelkedett CK-szintek, elektromiográfia és izom-MRI segítenek a diagnózis megállapításában. Az alkalikus foszfatáz szé-

rum szintje, illetve a röntgenvizsgálatok a Paget-kór követésére adnak lehetőséget. A hisztopatológiai lelet a betegek egy részében megegyezik az IBM esetén látottakkal. Ugyanakkor sok betegnek nincsenek tipikus basophil szegélyű („rimmed”) vakuólumai; őket egyszerűen nem specifikus myopathiákként írják le³⁷. Megfigyelhető lehet a szövettani képen a rostátmérő ingadozása és az endomysialis kötőszövet felszaporodása. Ha jelen vannak, a vakuólumok a sarcoplasmában és subsarcolemmalisan is megtalálhatóak. Szabálytalan alakúak és basophil törmelék lehet bennük. Néhány esetben még eosinophil testeket is leírtak a betegek izmaiban. Lokalizációját tekintve a VCP nevű fehérje egészséges emberben szarkoplazmatikusan, intramionukleárisan és perinukleárisan fordul elő. Ezzel szemben, IBMPFD-ben szenvedő betegek esetén a VCP szarkoplazmatikus és mionukleáris inklúziókat formál³⁸. A VCP jelenléte tehát nem specifikus IBMPFD-re és más izombetegségekben is meg lehet találni. A frontotemporalis dementiák (FTDk) a neurodegeneratív kórképek egyik alosztálya, melyet a prefrontális és anterior temporalis lebenyek degenerációja jellemez; neuropatológiailag ezért a frontotemporalis lobaris degeneráció (FTLD) elnevezés használatos. Körülbelül a betegek fele számol be a családban előforduló demen-

tiáról, ami azt sugallja, hogy a genetikának fontos szerepe van a betegségben. Az FTLD-k egyik nagy csoportja az FTLD-TDP-k osztályába tartozik³⁹, korábban ezek is az FTLD-U nagycsaládba tartoztak (az „U” betű az ubiquitinált zárványokat jelöli). Az IBMPFD volt az első, genetikailag is azonosított FTLD-U^{40, 41}. Jellemzőjük, hogy intraneuronálisan ubiquitin és TDP-43 pozitív zárványok vannak. A TDP-43 zárványok jelenléte az FTLD-TDP-ben és az amyotrophiás lateralis sclerosisban arra utal, hogy kulcsszerepet játszanak e két betegség patogenezisében⁴². A TDP-43 pozitív inklúziók megtalálhatók IBMPFD-ben szenvedő betegek agyában az érintett idegsejtek magjában és citoplazmájában is. Fontos tehát gondolnunk erre a nemrég leírt, érdekes entitásra, mely színes klinikai képpel is jelentkezhet, de az is előfordulhat, hogy az izomtűneteken kívül más panaszja nincs a betegnek. Gondos anamnézissel és képalkotó, illetve szövettani vizsgálattal azonban megállapítható a diagnózis.

Dézsai és munkatársai azonos témájú publikációjának kéziratunk közlésre elfogadása után jelent meg (43).

A munkát a Debreceni Egyetem, 'Bridging Fund 2012' támogatta.

IRODALOM

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
2. Greenberg SA. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2012;25:630-9.
3. Dziađzio M, Hortobágyi T, Kidd D, Chee R. Common variable immunodeficiency with coexisting central nervous system sarcoidosis. Case report and literature review with implications for diagnosis and pathogenesis. *Ideggyogy Sz* 2011;64:405-8.
4. Bodoki L, Vincze M, Hortobágyi T, Griger Z, Csonka T, Dankó K. (Anti-signal recognition particle autoantibest pozitív myositis.) (in Hungarian) *Ideggyogy Sz* 2014;67:347-353.
5. Csonka T, Szepesi R, Bidiga L, Péter M, Klekner Á, Hutóczky G, et al. The diagnosis of herpes encephalitis – a case-based update. (A herpesz encefalitisz diagnosztikájáról egy esetismertetés kapcsán.) (in Hungarian) *Ideggyogy Sz* 2013; 66:337-342.
6. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:465-72.
7. Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: variability in prevalence and phenotype and influence of the MHC. *Acta Myol* 2009;28:66-71.
8. Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-8.
9. Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis: conformational multifactorial ageing-related degenerative muscle disease associated with proteasomal and lysosomal inhibition, endoplasmic reticulum stress, and accumulation of amyloid- β 42 oligomers and phosphorylated τ . *Presse Med* 2011;40(4 Pt 2):e219-35.
10. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Semin Neurol* 2012;32:237-45.
11. Wehl CC, Pestronk A. Sporadic inclusion body myositis: possible pathogenesis inferred from biomarkers. *Curr Opin Neurol* 2010;23:482-8.
12. Greenberg SA. Theories of the pathogenesis of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:221-8.
13. Ivanidze J, Hoffmann R, Lochmüller H, Engel AG, Hohlfeld R, Dornmair K. Inclusion body myositis: laser microdissection reveals differential up-regulation of IFN- γ signaling cascade in attacked versus nonattacked myofibers. *Am J Pathol* 2011;179:1347-59.
14. Engel AG, Arahata K. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. II: Phenotypes of autoimmune cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1984;16:209-15.
15. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Due B, et al. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis. *Neurology* 2005;65:1782-87.
16. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 kDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One* 2011;6(5):e20266.
17. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112:727-47.

18. Suzuki N, Aoki M. Inclusion body myositis. *Brain Nerve* 2011;63:1205-15.
19. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maissonobe T, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011;134:3176-384.
20. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurol Sci* 2012;33:765-70.
21. Ballo P, Chiodi L, Cameli M, Malandrini A, Federico A, Mondillo S, et al. Dilated cardiomyopathy and inclusion body myositis. *Neurol Sci* 2012;33:367-70.
22. Lindberg C, Oldfors A. Prognosis and prognostic factors in sporadic inclusion body myositis. *Acta Neurol Scand* 2012;125:353-8.
23. Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CS, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1153-61.
24. Bernhardt KA, Oh TH, Kaufman KR. Gait patterns of patients with inclusion body myositis. *Gait Posture* 2011;33:442-6.
25. Váncsa A, Dankó K. Inclusion body myositis pathomechanism and therapy. Article in Hungarian. *Orv Hetil* 2008;149:1413-8.
26. Quick A, Tandan R. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in inflammatory muscle disease. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:192-8.
27. Kierdaszuk B, Kami ska A. Inclusion body myositis: therapeutic approaches. A case report. *Neurol Neurochir Pol* 2011;45:68-73.
28. Lloyd TE. Novel therapeutic approaches for inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:658-64.
29. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain* 2009;132:1536-44.
30. Benveniste O, Hilton-Jones D. International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology, Paris, on 29 May 2009. *Neuromuscul Disord* 2010;20:414-21.
31. Sanricca C, Mora M, Ricci E, Tonali PA, Mantegazza R, Mirabella M. Pilot trial of simvastatin in the treatment of sporadic inclusion-body myositis. *Neurol Sci* 2011;32:841-7.
32. Alexanderson H. Exercise in inflammatory myopathies, including inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:244-51.
33. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain* 2011;134:3167-75.
34. Fanganiello RD, Kimonis VE, Córte CC, Nitrini R, Passos-Bueno MR. A Brazilian family with hereditary inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Braz J Med Biol Res* 2011;44:374-80.
35. Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J, Watts G. VCP disease associated with myopathy, paget disease of bone and frontotemporal dementia: Review of a unique disorder. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:744-8.
36. Conrad C, Weihl, Alan Pestronk, and Virginia E. Kimonis Valosin-containing protein disease: inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19:308-15.
37. Kimonis VE, Mehta SG, Fulchiero EC, Thomasova D, Pasquali M, Boycott K, et al. Clinical studies in familial VCP myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Am J Med Genet A* 2008;146A:745-57.
38. Greenberg SA, Watts GD, Kimonis VE, et al. Nuclear localization of valosin-containing protein in normal muscle and muscle affected by inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* 2007;36:447-54.
39. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
40. Forman MS, Mackenzie IR, Cairns NJ, Swanson E, Boyer PJ, Drachman DA, et al. Novel ubiquitin neuropathology in frontotemporal dementia with valosin-containing protein gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:571-81.
41. Schroder R, Watts GD, Mehta SG, Evert BO, Broich P, Fliessbach K, et al. Mutant valosin-containing protein causes a novel type of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2005;57:457-61.
42. Strong MJ, Hortobágyi T, Okamoto K, Kato S. Amyotrophic lateral sclerosis, Primary lateral sclerosis and Spinal muscular atrophy. *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. 2nd ed. In: Dickson DW, Weller RO (eds.). Wiley-Blackwell; 2011. pp. 418-33.
43. Dézsi L, Danielsson O, Gáti I, Varga ET, Vécsei L. [Inclusion body myositis--a rarely recognized disorder]. *Ideggyogy Sz* 2013 Mar 30;66(3-4):89-101. Hungarian.

THE FIRST IDENTIFIED CENTRAL-EASTERN EUROPEAN PATIENT WITH GENETICALLY CONFIRMED DENTATORUBRAL-PALLIDOLUYSIAN ATROPHY

Dénes ZÁDORI¹, Tímea TÁNCZOS¹, Katalin JAKAB¹, László VÉCSEI^{1,2}, Péter KLIVÉNYI¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

KÖZÉP-KELET-EURÓPA ELSŐ GENETIKAI VIZSGÁLATTAL IGAZOLT DENTATORUBRAL-PALLIDOLUYSIAN ATRÓFIÁS BETEGE

Zádori D, MD, PhD; Tánczos T, MA, PhD; Jakab K, MD, PhD; Vécsei L, MD, PhD, DSc; Klivényi P, MD, PhD, DSc
Ideggyogy Sz 2015;68(1-2):68-71.

Aims – Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA) is an inherited neurodegenerative disorder characterized by a trinucleotide repeat expansion. The disease mainly occurs amongst the Japanese and is extremely rare in the European population. The characteristic clinical symptoms are cerebellar ataxia, dementia, choreoathetoid movements, epileptic seizures and myoclonus. The aim of this study is to present the first genetically confirmed Hungarian case of DRPLA.

Case report – The middle-aged female patient developed the characteristic clinical symptoms except myoclonus over her late thirties with positive family history. The major finding in the skull magnetic resonance imaging was the atrophy of infratentorial brain structures with the consequential dilation of related cerebrospinal fluid spaces. A detailed neuropsychological examination was also performed and it revealed moderate cognitive dysfunctions, mild depression and anxiety. As underlying conditions, Huntington's disease and common spinocerebellar ataxia forms all came into consideration, but all the result of the respective genetic tests were negative. However, the test for mutation in the ATN1 gene revealed pathological heterozygous CAG repeat expansion.

Conclusion – This case study serves as the first description of genetically confirmed DRPLA in the Central-Eastern region of Europe, the clinical features of which seems to be very similar to the previously reported cases.

Keywords: dentatorubral-pallidolusian atrophy, cerebellar ataxia, dementia, chorea, Central-Eastern Europe

Célkitűzés – A dentatorubral-pallidolusian atrófia (DRPLA) trinukleotidismétlődés-kiterjedés által okozott örökletes neurodegeneratív kórkép. A betegség főként a japán populációban fordul elő, az európai populációban extrém ritka. A kórkép jellegzetes tünetei a cerebellaris ataxia, dementia, choreoathetoid mozgásminta, epilepsziás rohamok és a myoclonus. Bemutatjuk az első, genetikai vizsgálattal igazolt magyar DRPLA-esetet.

Esetismertetés – Középkorú nőbetegünk kórképre jellegzetes tünetei – a myoclonus kivételével – a harmincas évei végétől kezdődően jelentkeztek, a mozgászavar és dementia szempontjából a családi anamnézis pozitív volt. A koponya-MR-vizsgálat során a legszembetűnőbb eltérés az infratentorialis agyi struktúrák atrófiája volt a környező liquorterek következményes tágulatával. A részletes neuropszichológiai vizsgálat közepes fokú kognitív funkciózavar mellett enyhe depressziót és szorongást tárt fel. A Huntington-kór és a gyakori spinocerebellaris ataxiaformák irányában végzett genetikai vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. Az ezt követően végzett vizsgálat heterozigóta CAG ismétlődés-kiterjedést mutatott az ATN1 génben.

Következtetés – Az ismertett beteg Közép-Kelet-Európa első genetikai vizsgálattal igazolt DRPLA-esete, melynek klinikuma nagyon hasonló a szakirodalom korábban közölt eseteihez.

Kulcsszavak: dentatorubral-pallidolusian atrófia, cerebellaris ataxia, dementia, chorea, Közép-Kelet-Európa

Correspondent: Péter KLIVÉNYI, MD, PhD, DSc, Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Phone: (06-62) 545-351, fax: (06-62) 545-597. E-mail: klivenyi.peter@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2014. június 26. Elfogadva: 2014. július 17.

www.elitmed.hu

Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) is an autosomal dominantly inherited neurodegenerative disorder which is clinically characterized by cerebellar ataxia, dementia, choreoathetoid movements, epileptic seizures and myoclonus^{1,2}. The disease is caused by a CAG repeat expansion in the ATN1 gene mapped to 12p13.31³. The physiological function of the gene product, atrophin-1 has not been elucidated, yet. The number of CAG repeats ranges from six to 35 in normal subjects, while it is 54 to 79 in DRPLA patients⁴. There is an inverse correlation between the size of expanded CAG repeats and the age at onset⁴, and a characteristic anticipation also can be observed, which is more pronounced in cases of paternal transmission⁴. The combination of the above-mentioned characteristic symptoms is determined by the age at onset: the symptoms of patients with late onset (over the age of 40 years) are predominantly characterized by ataxia and dementia⁴. With regard to geographical distribution, DRPLA is found almost exclusively amongst the Japanese⁵, with a prevalence of 4-7 in 1,000,000 people⁶. There are only a few reports of Caucasian cases⁷. The clinico-genetic phenomenology of the non-Asian DRPLA cases is similar to the Asian ones⁷. With regard to brain imaging, skull magnetic resonance imaging (MRI) scans revealed the following abnormalities: cerebellar atrophy with dilatation of the fourth ventricle, tegmental atrophy of the midbrain with aqueductal dilatation, cerebral cortical atrophy with mild lateral ventricular dilatation⁸. Electroencephalographic (EEG) studies showed paroxysmal diffuse spike and wave complexes with slow basic activity, but the EEG findings can be normal even in cases of patients with epileptic seizures⁹.

Clinical details

The 47-year-old female patient was first admitted to our clinic with the aim of the diagnostic work-up of her unknown movement disorder in 2011. With regard to her previous case history, it should be mentioned that her stance and gait problems became expressed eight years ago and progressed during the previous years. In addition to motor symptoms, emotional lability, agitation, sleep disturbances with nightmares and somnambulism could also be observed by her relatives. It should be mentioned that she suffered from purulent meningitis in 1996, but there are no other relevant diseases in her case history. With regard to her family history, her father suffered from an illness accompanied with a similar movement disorder and dementia. His symptoms

started approximately at the age of 50 years and he died at the age of 66 years due to respiratory complications at an intensive care unit. On neurological examination, our female patient presented bilateral hypacusis, ocular ataxia, hypermetric saccades, weakness of upward gaze, grade I nystagmus beating in left gaze position and a kind of upbeat nystagmus, slight choreiform movements in the limbs, dysdiadochokinesis, scanning speech, moderate cerebellar ataxia in all limbs more expressed in the lower extremities, severe trunk ataxia with broad-based gait. The unaided stance and gait could not be implemented. The detailed neuropsychological assessment revealed cognitive dysfunctions and mood disturbances. The patient showed considerable problems with her executive functions (frontal and temporal lobes), i.e. her letter and semantic fluencies (5 and 5 words, respectively) were severely impaired with the presence of several repetitions and perseveration (deficits in switching versus inhibition). The complex working memory (prefrontal and parietal regions) was also impaired in the mirror of the performance of the patient in the backward digit span test (2 out of 5 points), in the listening span test (1.6 out of 6 points) and in the counting span tests (2 out of 6 points). The visuo-spatial working memory functions (dorsal parieto-frontal networks) were also altered (2 out of 5 points in the Corsi Block Tapping Test). With regard to the assessment of episodic memory (right anterior and posterior prefrontal regions, the medial temporal lobe including the hippocampal formation) the Mini-Mental State Examination did not show any considerable impairment (29 out of 30 points). However, the Rivermead Behavioral Memory Test revealed everyday memory problems (6 out of 9 points). With regard to implicit learning (frontostriatal functions), the Alternating Serial Reaction Time task showed the lack of significant sequence learning. The Beck Depression Inventory and State-Trait Anxiety Inventory suggested the presence of mild depression and anxiety (13 and 67 points, respectively). The applied laboratory test (ions, serum electrophoresis, inflammatory markers, ferritin, creatine kinase, complete blood count, thyroid functions, lipoproteins) did not show any unequivocal abnormality. However, slight acanthocytosis can be observed in the blood films. The skull MRI revealed the marked dilatation of the fourth ventricle and the basal subarachnoid cisterns around the mesencephalon and the pons due to the marked atrophy of the infratentorial brain structures (**Figure 1A**). According to the dentate nuclei and medial cerebellar nuclei T2 and FLAIR hyperintense signals could be observed (**Figures 1B** and

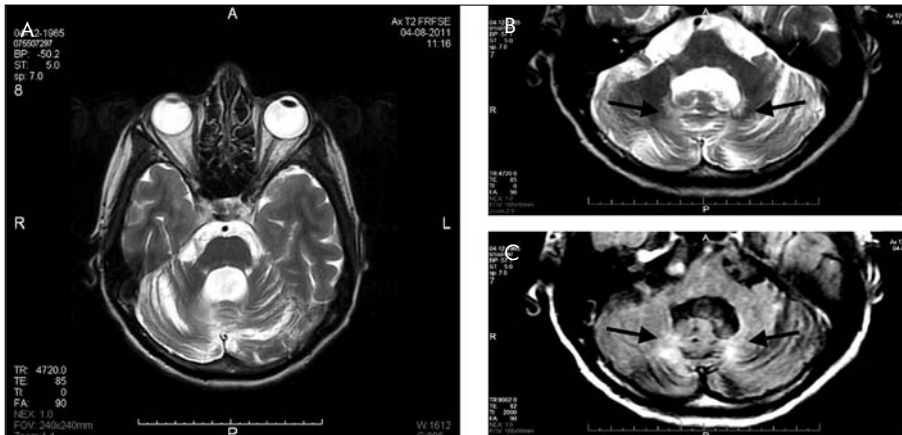


Figure 1. The main characteristic magnetic resonance imaging (1.5 Tesla) features of our patient with dentatorubral-pallidoluysian atrophy. The atrophy of infratentorial brain structures is accompanied with the consequential dilation of related cerebrospinal fluid spaces in T2-weighted sequences (A). Furthermore, according to the dentate nuclei and medial cerebellar nuclei T2 (B) and FLAIR (C) hyperintense signals could be observed (indicated by black arrows)

C). The supratentorial CSF spaces were also mildly dilated. The basal ganglia were without any major alteration. The EEG showed bifronto-temporal intermittent rhythmic delta activity.

In 2012, the patient was admitted again to our clinic after occurrence of grand mal seizures. The EEG demonstrated periodic sharp and slow waves according to the parieto-occipital brain areas bilaterally.

The genetic tests excluded the possibility of Huntington's diseases and common spinocerebellar ataxia forms in the background of clinical symptoms. However, the test of CAG repeats in the ATN1 gene (Centogene AG, Rostock, Germany) proved pathological expansion ($11/57 \pm 1$ repeats).

Discussion

The prevalence of DRPLA is extremely low amongst the non-Asian people, there are only a few reported cases⁷. With regard to European DRPLA families, the systematic review of Wardle et al. reported some cases from the United Kingdom, Malta, Netherland, Italy, Spain, France and Portugal in addition to the early reports of a Belgian family and a Yugoslavian patient with DRPLA phenotype (without genetic confirmation) from 1946 and 1958, respectively. Recently, several genetic studies have been carried out involving a large num-

ber of Polish¹⁰, Greek¹¹ and Czech¹² ataxic patients with no finding of DRPLA in the background. So this case study serves as the first report of genetically confirmed DRPLA case from the Central-Eastern region of Europe. The positive family history and the lack of other underlying cause in the background of clinical symptoms suggested a genetic alteration in the background. The exclusion of pathologic CAG repeat expansion causing Huntington's diseases or common forms of spinocerebellar ataxias, and the occurrence of epileptic seizures in the case history in addition to chorea, cerebellar ataxia and dementia draw our attention to the possibility of DRPLA in the background and the suspect was confirmed by the genetic analysis which revealed a pathological CAG repeat expansion ($11/57 \pm 1$ repeats) in the

ATN1 gene. The clinico-genetic phenomenology of our patient seems to be very similar to the previously reported cases, i.e. her symptoms developed in her late thirties with dementia, ataxia, chorea and mood disturbances, from which ataxia and mainly frontal type of dementia were the most prominent ones. Later, epileptic seizures could also be observed, while myoclonus could not be detected. The MRI findings were characteristic of DRPLA, i.e. atrophy of the infratentorial brain structures was the dominating alteration. With regard to therapeutic approaches, tiapride (100 mg b.i.d.) was administered to relieve chorea, only with slight effect. However, after the regular administration of levitracetam (500 mg b.i.d.), epileptic seizures could not be observed further. To improve her mood disturbances, sertraline (75 mg q.d.) was applied with moderate effect. With regard to other family members, the father of the patient probably also had pathological CAG repeat expansion in the ATN1 gene in the background of his gait disorder and early onset dementia, but post-mortem genetic analysis is not possible. The sister and the three children of the patient are asymptomatic and they did not want to undergo genetic testing.

In conclusion, this case study reports the first genetically confirmed DRPLA patient in Hungary presenting most of the main characteristic features of this disease which is extremely rare amongst the non-Asian populations.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding of the studies reported in the paper: TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052 and furthermore, this research was realized in the frames of TÁMOP 4.2.4. A/1-11-1-2012-0001 “National Excellence Program – Elaborating and operating an inland student and researcher personal support

system”. The project was subsidized by the European Union and co-financed by the European Social Fund.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Yamada M. Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Neuropathology* 2010;30:453-7.
2. Klivényi P, Horváth Z, Vécsei L. Clinical features and diagnosis of spinocerebellar ataxia. *Ideggyogy Sz* 2004;57:11-22.
3. Takano T, Yamanouchi Y, Nagafuchi S, Yamada M. Assignment of the dentatorubral and pallidolusian atrophy (DRPLA) gene to 12p 13.31 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1996;32:171-2.
4. Ikeuchi T, Onodera O, Oyake M, Koide R, Tanaka H, Tsuji S. Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA): close correlation of CAG repeat expansions with the wide spectrum of clinical presentations and prominent anticipation. *Semin Cell Biol* 1995;6:37-44.
5. Goto I, Tobimatsu S, Ohta M, Hosokawa S, Shibasaki H, Kuroiwa Y. Dentatorubropallidolusian degeneration: clinical, neuro-ophthalmologic, biochemical, and pathologic studies on autosomal dominant form. *Neurology* 1982;32:1395-9.
6. Inazuki G, Kumagai K, Naito H. Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA): its distribution in Japan and prevalence rate in Niigata. *Seishin-Igaku* 1990;32:1135-8.
7. Wardle M, Morris HR, Robertson NP. Clinical and genetic characteristics of non-Asian dentatorubral-pallidolusian atrophy: A systematic review. *Mov Disord* 2009;24:1636-40.
8. Uyama E, Kondo I, Uchino M, Fukushima T, Murayama N, Kuwano A, et al. Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA): clinical, genetic, and neuroradiologic studies in a family. *J Neurol Sci* 1995;130:146-53.
9. Inazuki G, Baba K, Naito H. Electroencephalographic findings of hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989;43:213-20.
10. Sulek-Piatkowska A, Zdzienicka E, Raczynska-Rakowicz M, Krysa W, Rajkiewicz M, Szirkowiec W, et al. The occurrence of spinocerebellar ataxias caused by dynamic mutations in Polish patients. *Neurol Neurochir Pol* 2010;44:238-45.
11. Koutsis G, Pemble S, Sweeney MG, Paudel R, Wood NW, Panas M, et al. Analysis of spinocerebellar ataxias due to expanded triplet repeats in Greek patients with cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 2012;318:178-80.
12. Musova Z, Sedlacek Z, Mazanec R, Klempir J, Roth J, Plevova P, et al. Spinocerebellar ataxias type 8, 12, and 17 and dentatorubro-pallidolusian atrophy in Czech ataxic patients. *Cerebellum* 2013;12:155-61.

Hazai rendezvények

2015. március 16–19. **Mellkasi, hasi és neurológiai CT-vizsgálatok** – Szeged
Inf.: palkoand@gmail.com, cserhati.klari@gmail.com
2015. március 16–20. **Neuroradiológiai tanfolyam** – Budapest
Inf.: martjan@oiti.hu, tanfolyam@mail.oiti.hu
2015. március 21. **Fókuszban a gerincbetegségek** – Budapest
Inf.: info@emedica.hu
2015. március 26–28. **The 9th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)** – Budapest
Inf.: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu, cony@comtecmed.com
2015. március 27–28. **III. Vaszkuláris Prevenció és Rehabilitációs Napok Kardiológia és Neurológia határok nélkül a határ mentén** – Sopron
Inf.: simon.eva@sopronigyogykozpont.hu, vprn@asszisztencia.hu
2015. április 18. **Az alvászavarok korunk és jövőnk meghatározó betegsége. Terápiás lehetőségek** – Budapest
Inf.: info@emedica.hu
2015. április 23–25. **A Magyar Gyermeckneurológiai Társaság Kongresszusa** – Kaposvár
Inf.: hollody.katalin@pte.hu, drcsorbaeszter@gmail.com
2015. május 8–9. **A Magyar Fejfájás Társaság XXII. Kongresszusa** – Siófok
Inf.: apardutz@yahoo.com, info@top-congress.hu
2015. május 19–22. **Membrán-Transzport Konferencia** – Sümeg
Inf.: torok.zsolt@brc.mta.hu, info@remedicon.hu
2015. szeptember 17–19. **A Magyar Stroke Társaság XII. Konferenciája és a Magyar Neuroszonológiai Társaság Konferenciája** – Sopron
Inf.: molnarsandor@sopronkorhaz.hu, biszkup@altagra.hu
2015. október 9–10. **A Magyarországi Fájdalom Társaság Kongresszusa** – Szeged
Inf.: tajti.janos@med.u-szeged.hu, info@congress-service.hu
2015. november 6–7. **A Magyar Alvásdiagnostikai és Terápiás Társaság X. Kongresszusa** – Budapest
Inf.: kongresszus2015@gmail.com
2015. december **A Magyar Gerincgyógyászati Társaság 2015. évi Tudományos Ülése** – Bükkfürdő
Inf.: annamaria.somhegyi@bhc.hu, gerinc@asszisztencia.hu



Bővült az eLitMed-en elérhető lapok száma!

Legújabb online elérhető lapunk:
a Magyar Orvos

Kiadónk rangos és elismert
orvosi lapportfóliója
folyamatosan bővül

Keresse online
újságjainkat
az eLitMed.hu-n,
ahol a szakma számára
elérhetővé tesszük
legtöbb kiadványunkat.

- > **LAM**
Tudományos cikkek
Aszklepion – orvoslás a társtudományok
és művészetek tükrében
 - > **LAM Extra Házi orvosoknak**
 - > **LAM KID (Kalcium Interdiszciplináris Fórum)**
 - > **Ideggyógyászati Szemle**
– az egyetlen impakt faktorral rendelkező
magyar nyelvű folyóirat IF: 0,348
 - > **Magyar Orvos**
 - > **Magyar Fogorvos** (csak print)
 - > **Klinikai Onkológia** (klinikaionkologia.hu)
 - > **Hypertonia és Nephrologia**
 - > **Nővér**
 - > **Hivatásunk**
-
- > Cikkek teljes terjedelemben
 - > Közel 7000 lektorált közlemény
 - > Naponta többször frissülő tartalom
 - > Összesen több mint 12 000 cikk

Mérvadó, naprakész tartalom

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE.

Az egyetlen impaktfaktorral rendelkező, magyar nyelvű orvostudományi folyóirat Magyarországon.

A print+online együttes éves előfizetési díj 7900 Ft!

Megrendelheti a Literatura Medica Kiadónál
telefonon (06 1 316 4556), e-mailben (litmed@lam.hu)
vagy online (www.elitmed.hu).

