



### FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla  
merkely.bela@kardio.sote.hu

### FŐSZERKESZTŐK

Gál János  
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert  
roblanger@hotmail.com

### SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

#### Graduális képzés

Matolcsy András  
matolcsy@korb1.sote.hu

#### PhD-képzés

Szél Ágoston  
szel@ana2.sote.hu

#### Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós  
szatmik@bel1.sote.hu

#### Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István  
predadr@gmail.com

#### Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Magyar Pál, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sótonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Lívía, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

#### Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt  
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az **ORVOSKÉPZÉS** megjelenik negyedévente

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közzéi joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolása, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

### ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata  
2008; LXXXIII. évfolyam, 5:335-418.

#### Orvosképzés Szerkesztőség:

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

#### Munkatárs:

KROMPHOLCZ KATALIN  
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

#### Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

**Telefon:** 210-4403

**Fax:** 210-0914, 459-1500/56471

#### Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

**E-mail:** info@semmelweiskiado.hu

orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

#### Szerkesztő:

VINCZE JUDIT  
vincze.judit@mail.datanet.hu

#### Kiadásért felel:

TANCOS LÁSZLÓ  
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

#### Nyomdai előállítás:

BlackPrint Nyomdaipari Kft.

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó  
www.semmelweiskiado.hu



## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális  
képzés folyóirata  
2008; LXXXIII. évfolyam, 5:335-418.

Az  
ORVOSKÉPZÉS  
folyóirat  
megrendelésével kapcsolatos  
információ a lap végén olvasható!

## Neurológiai kötelező szinten tartó tanfolyam

A tanfolyam szervezője:  
*Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika*

**Corner Rendezvényközpont,**  
1051 Budapest, Bajcsy Zs. u. 12.

**2008. november 24–27.**

### A TANFOLYAM RENDEZŐJE

*Dr. Takáts Annamária*  
klinikai főorvos

### A KIADVÁNYT SZERKESZTETTE

*Dr. Bereczki Dániel*  
egyetemi tanár

A tanfolyam OFTEXT kódszáma: SE-TK/2008-07/00227



DR. BERECKZI DÁNIEL  
egyetemi tanár, az Orvosképzés szerkesztőbizottsági tagja

## Lectoris salutem,

A kötelező szakmai továbbképzések célja a szakorvosok és szakorvosjelöltek számára a gyakorlati klinikai munkához szükséges információk rendszeres felfrissítése. Egy-egy nagyobb szakterületen, így a neurológián belül is, jellemzővé vált a specializálódás nemcsak a klinikai munkánk során, de az oktatásban és a kutatásban is. Az általános neurológiai betegellátás mellett sokan választanak egy szűkebb részterületet – specializált szakrendelések foglalkoznak például fejfájós betegekkel, neuroimmunológiai kórképekkel, cerebrovascularis betegségekkel, liquordiagnosztikával vagy klinikai elektrofiziológiai vizsgálatokkal. Természetes, hogy az egyes részterületekkel mélyebben foglalkozó kollégák az adott területen egyrészt naprakészebb elméleti ismeretekkel, másrészt nagyobb klinikai tapasztalattal rendelkeznek.

Minden neurológustól elvárható az alapvető neurológiai ismeretek mellett az is, hogy rálátása legyen a klinikai neurológia fejlődési irányaira, legyen világos fogalma a szűkebb érdeklődési területén kívül eső részterületek új diagnosztikus módszereiről és terápiás lehetőségeiről is. A szinten tartó tanfolyamok célja tehát többszörös. Egyrészt fontos a korábban szerzett alapismeretek átismétlése, megerősítése, a kórfolyamatok háttérében álló patológiai és kóreltani ismeretek újbóli összefoglalása. Másik cél a rendelkezésünkre álló diagnosztikus és terápiás lehetőségek kritikus szemléletű összefoglalása, az új diagnosztikus és terápiás lehetőségek megismerése, és ezek megfelelő értékelése. Végül, hasznosnak bizonyulhatnak a tanfolyamok azért is, mert lehetőséget nyújtanak olyan személyes szakmai kapcsolatok kialakítására, melyek révén a későbbiekben betegeinknek célzottan, a részterületet legjobban ismerő szakemberektől kérhetünk konzíliumot, vizsgálatokat. Ennek elősegítésére adjuk meg a táblázatban a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján működő speciális szakrendeléseket (lásd e lapszám végé, 415. oldalon; előjegyzés a 06-1-210-0330 telefonszámon).

Az Orvosképzés az Orvosi Hetilap után a második legrégebben megjelenő magyar nyelvű orvosi folyóirat. Címéhez híven, felvállalta a Semmelweis Egyetem által szervezett kötelező szinten tartó tanfolyamok anyagának közlését. Az ilyen tematikus továbbképző lapszámok nem véletlenül népszerűek a szakorvosok és a szakorvosjelöltek körében. Tömören, 2-3 oldalnyi terjedelemben foglalják össze az egyes részterületek legfontosabb és legfrissebb információit, így a korábban tanult egyetemi tankönyvek kiegészítőjeként szolgálnak. Egy adott óraszámú továbbképző tanfolyam a neurológia minden részterületének áttekintésére természetesen nem vállalkozhat – válogatásra kényszerültünk. A jelenlegi neurológiai továbbképzési összefoglaló 25 előadás tömör kivonatát tartalmazza. Hasonló kiadvány 2006-ban jelent meg utoljára (Orvosképzés, 2006; 5:277-364, szerk.: Szirmai Imre). A tematikán kisebb változtatások történtek, néhány előadást összevontunk, a korábbi címekhez tartozó felfrissítések mellett külön előadásban jelennek meg a neurogenetikai vizsgálati módszerek, a liquordiagnosztikai lehetőségek, illetve összefoglaljuk az internet alkalmazásának lehetőségeit is a mindennapi orvosi gyakorlatban.

Reméljük, az összeállított anyag nemcsak a továbbképzést záró internet-alapú vizsgához, hanem a mindennapi betegellátás során is hasznos lesz a tanfolyamon részt vevő kollégáknak.

Budapest, 2008 októbere

Bereczki Dániel  
egyetemi tanár

## Your patient doesn't know he's in A-Fib. Do You?



Know what's going on with your patients anytime, anywhere with the AF Monitoring Zone available in the Lumax DR-T and CRT-D. When combined with BIOTRONIK Home Monitoring®, the AF Monitoring Zone offers a dedicated and programmable AF detection zone that alerts you to a patient's AF episode and provides confirmation with the automatic transmission of a "high definition" IEGM-Online HD®.

- Respond with confidence to clinically significant AF episodes
- Assess AF severity and symptomatology with detailed and specific AF statistics derived from the AF Monitoring Zone, not mode switching

Just take a look at what others have to say, "In recipients of implantable devices, automatic wireless telemetry with Home Monitoring® was efficient and reliable. It's application may overcome some current challenges in AF management by early notification and precise measurement of both AF burden and ventricular rate during AF."<sup>1</sup>

So incorporate the AF Monitoring Zone into your daily routine, it's the next best thing to having an office ... everywhere.

<sup>1</sup> Niraj Varma et al., Detection of Atrial Fibrillation by Implanted Devices with Wireless Data Transmission Capability, PACE January 2005; 28: S133-136

## A Tanfolyam programja / Tartalom / Contents

### 2008.11.24. HÉTFŐ

09:00 – 09:45	Prof. dr. Bereczki Dániel, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Internetes adatbázisok használata a neurológiában <i>The application of internet databases in neurology</i>	341. oldal
10:00 – 10:45	Prof. dr. Kamondi Anita, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Az EEG-vizsgálat szerepe a neurológiai diagnosztikában <i>The EEG in the neurological diagnostic workup</i>	344. oldal
11:00 – 11:45	Prof. dr. Kenéz József, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Vascularis idegrendszeri betegségek képalkotó diagnosztikája <i>Imaging in the diagnostics of vascular diseases of the brain</i>	347. oldal
11:45 – 13:00 Szünet			
13:00 – 13:45	Dr. Molnár Mária Judit tudományos főmunkatárs Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	A neurogenetikai vizsgálatok jelentősége a klinikai gyakorlatban <i>The impact of neurogenetic investigations in clinical practice</i>	349. oldal
14:00 – 14:45	Dr. Sipos Ildikó, klinikai orvos Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Liquorvizsgálatok. Gyulladásos idegrendszeri kórképek <i>Routine cerebrospinal fluid analysis. Neuroinflammatory disorders</i>	353. oldal
15:00 – 15:45	Dr. Simó Magdolna, klinikai főorvos Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	A sclerosis multiplex és kezelési irányelvei <i>Multiple sclerosis and its therapeutic guideline</i>	355. oldal

### 2008.11.25. KEDD

09:00 – 09:45	Prof. dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	A mozgás szabályozása <i>Regulation of movements</i>	357. oldal
10:00 – 10:45	Dr. Takáts Annamária, klinikai főorvos Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák. Diagnosztikai kritériumok <i>Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes</i>	362. oldal
11:00 – 11:45	Prof. dr. Kamondi Anita, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Tremorok differenciáldiagnózisa <i>Differential diagnosis of the tremors</i>	364. oldal
11:45 – 13:00 Szünet			
13:00 – 13:45	Dr. Takáts Annamária, klinikai főorvos Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	A Parkinson-kór gyógyszeres kezelése <i>The pharmacotherapy of Parkinson's disease</i>	367. oldal
14:00 – 14:45	Dr. Kovács Tibor, egyetemi docens Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Primer degeneratív dementiák <i>Primary degenerative dementias</i>	369. oldal
15:00 – 15:45	Prof. dr. Bereczki Dániel, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Az elsődleges fejfájások és kezelésük <i>Primary headaches and their treatment</i>	374. oldal
16:00 – 16:45	Dr. Bozsik György, klinikai főorvos Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Tüneti fejfájások, neuralgiák és terápiájuk <i>Symptomatic headaches, neuralgias and their treatment</i>	378. oldal

### 2008.11.26. SZERDA

09:00 – 09:45	Prof. Dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Az agyi keringés szabályozása – ischaemiák, határterületi infarctusok <i>Regulation of cerebral blood flow – ischemias, borderzone infarcts</i>	380. oldal
10:00 – 10:45	Dr. Debreczeni Róbert, egyetemi adjunktus Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Ischaemiás cerebrovascularis kórképek kezelése <i>Treatment of ischemic cerebrovascular diseases</i>	385. oldal
11:00 – 11:45	Dr. Vastagh Ildikó, klinikai főorvos Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Agyi vénás keringészavarok <i>Cerebral venous thrombosis</i>	387. oldal
11:45 – 13:00 Szünet			
13:00 – 13:45	Prof. Dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	A gondolkodás zavarai agyi vascularis károsodásokban <i>Disturbances of cognition in vascular lesions of the brain</i>	389. oldal
14:00 – 14:45	Dr. Debreczeni Róbert, egyetemi adjunktus Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM) <i>Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)</i>	392. oldal
15:00 – 15:45	Dr. Ilinczy Sándor, egyetemi tanársegéd Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Spinalis kórképek – a gerincvelő vascularis és metabolikus eredetű betegségei <i>Spinal disorders – vascular and metabolic diseases of the spinal cord</i>	394. oldal

**2008.11.27. CSÜTÖRTÖK**

09:00 – 09:45	Dr. Arányi Zsuzsanna, egyetemi adjunktus Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Az epilepszia gyógyszeres kezelésének újabb szempontjai <i>New aspects of antiepileptic drug treatment</i>	396. oldal
10:00 – 10:45	Prof. dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Eszméletvesztéssel járó betegségek differenciáldiagnózisa (A tudatzavarok meghatározása) <i>Differential diagnosis of diseases with loss of consciousness (Definition of disturbances of consciousness)</i>	399. oldal
11:00 – 11:45	Dr. Banczerowszki Péter, főorvos Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet	Neuroonkológia <i>Neuro-oncology</i>	403
11:45 – 13:00 Szünet			
13:00 – 13:45	Dr. Rózsa Csilla, főorvos Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Neurológiai Osztály	A neuromuscularis transzmisszió zavarai <i>Disorders of neuromuscular transmission</i>	406. oldal
14:00 – 14:45	Dr. Lovas Gábor, egyetemi tanársegéd Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Paraneoplasziás eredetű neurológiai betegségek (PND) <i>Paraneoplastic neurological disorders (PND)</i>	408. oldal
15:00 – 15:45	Dr. Arányi Zsuzsanna, egyetemi adjunktus Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika	Polyneuropathiák, alagút szindrómák és kezelésük <i>Polyneuropathies and tunnel syndromes</i>	411. oldal

## Internetes adatbázisok használata a neurológiában

*The application of internet databases in neurology*

**Bereczki Dániel**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: internet, MEDLINE, Cochrane Könyvtár, evidence-based medicine

Key-words: internet, MEDLINE, Cochrane Library, evidence-based medicine

A klinikailag fontos legfrissebb információk megszerzésének egyik legfontosabb akadálya, hogy nincs elegendő idő az új eredmények követésére. A tankönyvek rendszerint megbízható általános ismereteket adnak a tünettanról, egy-egy körkép epidemiológiai, patológiai és diagnosztikai vonatkozásairól, de nem várható el, hogy minden részletében a legkorszerűbb diagnosztikus és terápiás módszerek szerepeljenek. A folyóiratokhoz sem mindig fordulhatunk egy betegágy mellett felvetődő probléma kapcsán, ugyanis a folyóiratok a szerkesztésük és nagy számuk miatt rendszerint nem használhatók eléggé hatékonyan egy-egy konkrét klinikai kérdés gyors megválaszolásában. Természetesen ez nem jelenti azt, hogy nincsen szükség a mindennapi munkánk során a tankönyvekre, illetve, hogy fölöslegesnek tartanánk a szakfolyóiratok olvasását. Mindössze arról van szó, hogy ha egy beteg ellátása során megfogalmazott klinikai kérdés megválaszolásakor gyorsan van szükségünk a legfrissebb és legmegbízhatóbb információra, ezekhez a hagyományos forrásokhoz a mindennapi gyakorlatban csak ritkán fordulhatunk eredményesen.

A klinikailag fontos új ismeretekre tehát szükségünk van, de ezeket a hagyományos módszerekkel nem vagy csak nehezen tudjuk megszerezni. Ezért van egyre nagyobb jelentősége a nagy mennyiségű információt tartalmazó elektronikus adatbázisoknak. Az internet az elmúlt években Magyarországon is könnyen hozzáférhetővé vált, és ez az „információs forradalom” teljesen új lehetőségeket adott a gyakorló orvos számára is ahhoz, hogy az internet előtti világhoz képest sokkal hamarabb jusson a mindennapi gyakorlatot befolyásoló új ismeretekhez. Az internet neurológiai vonatkozásait angol és magyar nyelven is összefoglalták (*Busis és Honig, 1999; Bereczki, 2002; Lengyel, 2002*).

Az elektronikus adatbázisok egyik legfontosabb értéke a keresett információ gyors megtalálásának lehetősége. Az adatbázisokhoz tartozó keresőprogramok használatakor kulcsszavak alkalmazásával gyorsan megtalálhatjuk a szükséges információt. Az elektronikus adatbázisok másik előnye az, hogy rendszeresen felfrissülnek a legújabb információkkal. A frissítés gyakorisága az adatbázistól függ – például a MEDLINE esetében ez folyamatosan történik, a Cochrane Könyvtárnál (*The Cochrane Library, 2008*) negyedévente. Az elektronikus adatbázisok további előnye a kényelmes használat: ha egy számítógép és internetkapcsolat rendelkezésre áll, éjjel-nappal, akár otthonról is megkaphatjuk a kívánt információt. Az elektronikus információk bősége mellett azonban természetesen továbbra is szükség van a hagyományos tanulási és továbbképzési

módszerekre is. Ezeket a hagyományos módszereket is segíthetik azonban az elektronikus adatbázisok: ha egy előzetes elektronikus keresés után összeállított pontos listával megyünk a könyvtárba, jelentősen lerövidíthetjük a számunkra szükséges dokumentumok előkereséséhez szükséges időt. A következőkben részletesen ismertetjük a MEDLINE és a Cochrane adatbázisokat, valamint felsorolunk néhány egyéb, fontos elektronikus adatbázist.

### MEDLINE

A MEDLINE (*Medical Literature, Analysis and Retrieval System Online*) az amerikai Nemzeti Orvostudományi Könyvtár (National Library of Medicine, NLM) szolgáltatása. Az adatbázis 1966-tól kezdődően tartalmazza a legfontosabb egészségügyi témájú folyóiratokban megjelenő közlemények hivatkozásait és a közlemények összefoglalóit. 2002-től kezdve, keddtől szombatig naponta több mint 2000 újabb hivatkozás kerül az adatbázisba, ami így évente közel félmillió új hivatkozással bővül. A MEDLINE adatbázisa többféle keresőprogrammal használható (OVID, SILVERPLATTER stb), online hozzáférésre 1971-től van lehetőség. Az ingyenes internetes hozzáférést 1997 júliusától biztosítja az NLM. Az internetes felhasználáskor a PubMed (<http://www.pubmed.com>) vagy a NLM Gateway (<http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd>) nevű keresőprogram alkalmazására van szükség. Az utóbbival lehetőség nyílik az OLDMEDLINE nevű adatbázis keresésére is, mely az 1953–1965 között publikált, több mint másfél millió közlemény bibliográfiai adatát tartalmazza, összefoglalók nélkül.

A MEDLINE keresés során mindenképpen célszerű módszertani szűrőket alkalmazni. Ezek azok a kifejezések, amelyekkel egyre szűkebbre foghatjuk kérdéseinket, illetve leginkább az általunk valóban vizsgált kérdésre adott választ kapjuk meg. Ilyen szűrők a természetes nyelv szavai („text words”, tw), az ún. orvosi tárgyú címszavak („medical subject headings”, MeSH), az ún. korlátozó paraméterek („limiters”, pl. a publikáció típusa – publication type, pt-; vagy a közlés éve – publication year, py). Végül a módszertani szűrők közé tartoznak az ún. logikai kapcsolószavak: és, vagy, nem („boolean operators”: AND, OR, NOT).

### A Cochrane Könyvtár

Az utóbbi 10 év exponenciálisan növekvő adatbázisa, a nemzetközi, nem profitorientált Cochrane Együttműködés teljesítményét összefoglaló Cochrane Könyvtár. Az új

adatokkal felfrissítve, negyedévenként, CD-n jelenik meg. Egyes részei az interneten térítésmentesen is hozzáférhetőek. A Cochrane Könyvtár a következő adatbázisokat tartalmazza:

▶ **Szisztematikus Összefoglalók Cochrane Adatbázisa** (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR*)

A témakör szerint szerveződő munkacsoportok által készített és felfrissített szisztematikus összefoglaló tanulmányokból és a kutatómunkához elengedhetetlenül szükséges részletes vizsgálati tervekben (ún. protokollok) áll. Ennek része a „Megjegyzések és Kritikák Rendszere”, amely lehetővé teszi, hogy az összefoglalókról az interneten online visszajelzések, kritikai megjegyzések érkezhessenek, miáltal a tanulmányok (Cochrane Reviews) minősége folyamatosan javul. Az adatbázisban 2008 nyarán több mint 5400 szisztematikus összefoglaló szerepel.

▶ **Hatékonysági Vizsgálatok Összefoglalóinak Gyűjteménye** (*The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)

A brit Állami Egészségügyi Szolgálat (NHS) Yorkban található Összefoglaló Tanulmányok Terjesztési Központja (NHS Centre for Reviews and Dissemination) által meghatározott minőségi követelményeknek megfelelő egyéb szisztematikus kutatások strukturált összefoglalóit és kritikai értékelésüket tartalmazza. Az adatbázisban 2008 közepén több mint 8000 dokumentum olvasható.

▶ **Cochrane Kontrollált Vizsgálatok Gyűjteménye** (*The Cochrane Controlled Trials Register, CCTR*)

Az egyre növekvő számú (1999 elején több mint 200 ezer, 2003 közepére már több mint 360 ezer, 5 évvel később már 540 ezer) kontrollált tanulmány bibliográfiai adatait tartalmazza, köztük számos olyan munkát, amely konferencia-összefoglalókban és más forrásokban szerepel. Ezek jelentős része a MEDLINE-on nem szerepel, és a folyóiratok laponkénti, kézi átnézésével került elő. A CCTR tehát a világon végzett kontrollált vizsgálatoknak jelenleg a legátfogóbb, elektronikusan kereshető bibliográfiai adatbázisa.

▶ **Módszertani Adatbázisok** (*The Cochrane Database of Methodology Reviews és a Cochrane Methodology Register*)

Olyan közleményekre és könyvekre hivatkozik, amelyek a szisztematikus klinikai kutatások módszertani alapját szolgálják. A Cochrane Könyvtárhoz tartozik egy több száz oldalas kézikönyv is, amely részletesen leírja, hogyan kell szisztematikus összefoglalót készíteni (<http://www.cochrane.org/cochrane/hbook.htm>). A kézikönyv glosszriumot is tartalmaz, a legfontosabb kifejezések magyarázatával.

▶ **Egészségügyi Technológiai Elemzési Adatbázis** (*Health Technology Assessment Database, HTA*)

Egészségügyi technologiaelemzéssel (prevenció, rehabilitáció, oltások, gyógyszerek és készülékek, sebészi és konzervatív eljárások stb.) kapcsolatos, több mint 7500 dokumentum egységes struktúra szerint készült kivonatát tartalmazza.

▶ **A brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (NHS) gazdasági elemzési adatbázisa**

Az egészségügyi beavatkozások gazdasági elemzésével foglalkozó több mint 4000 elemzés összefoglalója, és további több mint 23 000 bibliográfiai adat szerepel 2008 közepén ebben az adatbázisban.

Az interneten több mint 70 000 honlapon található egészségügyi információ (*Cline és Hayes, 2001*). Az elektronikus adatbázisok használatának sok előnye, de több veszélye is van (*Hunt és Mitsai, 2000; Kiley, 2002; Eysenbach és Köhler, 2002*). A legnagyobb veszélyt az interneten található információk *kritika nélküli* elfogadása jelenti. Az egészségügyi témájú honlapok elvárható minőségi feltételeinek európai elvárásait magyar nyelven is közzétették (*Zalai és Nagy, 2002*). Az interneten elhelyezett dokumentumok számottevő része szakmailag nem ellenőrzött információkat tartalmaz, de a szakmailag ellenőrzött információkkal (pl. MEDLINE) kapcsolatban is el kell döntenünk, hogy az adott konkrét klinikai döntés során használhatjuk-e a talált választ. Az elektronikus adatbázisok további hátránya a nyelvi akadály: bár vannak magyar nyelvű honlapok, az igazán eredményes elektronikus kereséshez és a talált dokumentumok értékeléséhez az angol nyelvismeret nélkülözhetetlen. Néhány hasznos internetcímet az 1. és 2. táblázat tartalmaz.

1. táblázat

Válogatás a neurológiai betegségek ellátásával kapcsolatos legfontosabb angol nyelvű internetes honlapokból

A HELY NEVE	INTERNET CÍM	TARTALOM
American Academy of Neurology	<a href="http://www.aan.com">www.aan.com</a>	Az Amerikai Neurológiai Akadémia honlapja, egyebek mellett számos klinikai irányművet tartalmaz
European Federation of Neurological Societies	<a href="http://www.efns.org">www.efns.org</a>	Az EFNS honlapja
European Neurological Society	<a href="http://www.ensinfo.com">www.ensinfo.com</a>	Az ENS honlapja
European Stroke Organization (ESO)	<a href="http://www.eusi-stroke.org/">http://www.eusi-stroke.org/</a>	Az ESO (korábbi EUSI) honlapja
International Headache Society	<a href="http://www.i-h-s.org">www.i-h-s.org</a>	Társasági honlap
Movement Disorder Society	<a href="http://www.movementdisorders.org/">http://www.movementdisorders.org/</a>	Társasági honlap



A HELY NEVE	INTERNET CÍM	TARTALOM
World Stroke Organization	<a href="http://www.world-stroke.org/">http://www.world-stroke.org/</a>	Társasági honlap
International League Against Epilepsy	<a href="http://www.ilae-epilepsy.org/">http://www.ilae-epilepsy.org/</a>	Társasági honlap
National Library of Medicine: MEDLINE	<a href="http://www.pubmed.com">http://www.pubmed.com</a>	A MEDLINE teljes adatbázisa kereshető, 1996 óta ingyenesen!! Több ezer folyóirat közleményeinek összefoglalóit tartalmazza 1966-tól
Cochrane Collaboration	<a href="http://www.cochrane.org">http://www.cochrane.org</a>	A Cochrane Könyvtár legfrissebb kiadásában szereplő szisztematikus áttekintések összefoglalói
Cochrane Neurological Network	<a href="http://www.cochraneneuronet.org">http://www.cochraneneuronet.org</a>	A Cochrane Neurológiai Hálózat honlapja
Internet Stroke Center	<a href="http://www.strokecenter.org/">http://www.strokecenter.org/</a>	Részletes lista („link”) az interneten található, több mint 100 irányelvről és konszenzus megállapodásról, már lezárult és jelenleg folyó klinikai vizsgálatról
Scottish Intercollegiate Guideline Network. Clinical Guidelines	<a href="http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/index.html">http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/index.html</a>	Klinikai irányelvek gyűjteménye
National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov">http://www.guideline.gov</a>	Klinikai irányelvek gyűjteménye
National Library of Medicine: HSTAT	<a href="http://hstat.nlm.nih.gov">http://hstat.nlm.nih.gov</a>	Egészségügyi szolgáltatás-technológia elemzés
American Heart Organization: Scientific Statement Topic List	<a href="http://www.americanheart.org">http://www.americanheart.org</a>	A stroke témakörben 17 ajánlás/irányelv
Agency for Healthcare Research and Quality: Clinical Practice Guidelines Online	<a href="http://www.ahrq.gov">http://www.ahrq.gov</a>	Irányelvek gyűjteménye
University of York: Centre for Reviews and Dissemination	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">http://www.york.ac.uk/inst/crd</a>	Szisztematikus áttekintések, gazdasági értékelések, technológiai elemzések összefoglalói
Medknowledge: Suchkatalog für Medizin	<a href="http://www.medknowledge.de/germany/research/guidelines.htm">http://www.medknowledge.de/germany/research/guidelines.htm</a>	Németországi klinikai irányelvek
NHS Research and Development Centre for Evidence-Based Medicine	<a href="http://www.cebm.net">http://www.cebm.net</a>	Alapismeretek az EBM-ről, oktatási anyagok, kapcsolódási pontok folyóiratokhoz
The CASP Critical Appraisal Skills Programme Home Page	<a href="http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm">www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm</a>	Tanulási módszer a szakirodalom kritikus értékeléséhez
Center for Health Evidence	<a href="http://www.cche.net">http://www.cche.net</a>	Pontokba szedett szempontok találhatóak a különböző jellegű szakirodalmi adatok kritikus értékeléséhez
Szakirodalom keresése, hivatkozások (MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar, Wanfang Data)	<a href="http://www.pubmed.com">www.pubmed.com</a> , <a href="http://www.indexcopernicus.com">www.indexcopernicus.com</a> , <a href="http://www.scopus.com">www.scopus.com</a> , <a href="http://www.scirus.com">www.scirus.com</a> , <a href="http://www.scholar.google.com">www.scholar.google.com</a> , <a href="http://www.wanfangdata.com">www.wanfangdata.com</a>	Bibliográfiai és citációs adatbázisok
Mulford Library	<a href="http://mulford.meduohio.edu/instr/">http://mulford.meduohio.edu/instr/</a>	Szerzői utasítások gyűjteménye
Klinikai vizsgálatok honlapja	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a>	Információk klinikai vizsgálatokról

2. táblázat

Néhány magyar nyelvű orvosi internetes honlap

A HELY NEVE	INTERNET CÍM	TARTALOM
Ideggyógyászati Szemle	<a href="http://elitmed.hu/kiadvanyaink/ideggyogyaszati_szemle/">http://elitmed.hu/kiadvanyaink/ideggyogyaszati_szemle/</a>	A folyóirat online verziója
Országos Egészségügyi Szakkönyvtár	<a href="http://www.medinfo.hu">http://www.medinfo.hu</a>	Része a Magyar Orvosi Bibliográfia, mely magyar nyelvű folyóiratok közleményeinek és egyéb dokumentumok összefoglalóit is tartalmazza, a MEDLINE-hoz hasonló keresési lehetőségekkel.
EBM TUDOR irányelvek	<a href="http://160.114.96.21/webtext/texthun.htm">http://160.114.96.21/webtext/texthun.htm</a>	A brit Department for International Development (DFID) támogatásával létrejött honlap, számos hasznos kapcsolódási ponttal („link”)
Egészségügyi Minisztérium	<a href="http://www.eum.hu">http://www.eum.hu</a>	Egészségpolitikai információk, klinikai irányelvek
Gyógyinfok	<a href="http://www.gyogyinfok.hu/kapcsolodas.htm">http://www.gyogyinfok.hu/kapcsolodas.htm</a>	Egészségügyi információk

## Neurológiai kötelező szinten tartó tanfolyam

A HELY NEVE	INTERNET CÍM	TARTALOM
Magyar Orvosi Kamara	<a href="http://www.mok.hu">http://www.mok.hu</a>	Egészségügyi információk
Országos Egészségbiztosítási Pénztár	<a href="http://www.oep.hu">http://www.oep.hu</a>	Egészségügyi információk
Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat	<a href="http://www.antsz.hu">http://www.antsz.hu</a>	Egészségügyi információk
Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága	<a href="http://www.miet.hu">www.miet.hu</a>	A MIET honlapja
Magyar Stroke Társaság	<a href="http://www.stroketars.hu">www.stroketars.hu</a>	Társasági honlap
Magyar Fejfájás Társaság	<a href="http://www.fejfajas-tarsasag.hu/">www.fejfajas-tarsasag.hu/</a>	Társasági honlap
Magyar Tudományos Parkinson Társaság	<a href="http://www.parkinson-tarsasag.hu/">http://www.parkinson-tarsasag.hu/</a>	Társasági honlap
Magyarországi Fájdalom Társaság	<a href="http://www.fajdalom-tarsasag.hu">http://www.fajdalom-tarsasag.hu</a>	Társasági honlap

### Irodalom

1. Busis NA, Honig LS. Neurologists and the Internet. *Arch Neurol* 1999; 56:1335-1337.
2. Kiley R. Does the Internet harm health? *BMJ* 2002; 324:238.
3. Lengyel A. Neurológia az Internet korában. *Ideggyógy Sz* 2002; 55:45-49.
4. Bereczki D. Elektronikus adatbázisok szerepe a gyakorlati döntéshozatalban cerebrovascularis betegségben szenvedők ellátása során. *Orv Hetil* 2002; 143:1353-1359.
5. Cline RJW, Haynes KM. Consumer health information seeking on the Internet: the state of the art. *Health Educ Res* 2001; 16:671-692
6. Eysenbach G, Köhler C. Database of adverse events related to the Internet has been set up. *BMJ* 2002; 324:239
7. Hunt DL, Jaeschke R, McKibbon KA. Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 283:1875-1879.
8. Zalai K, Nagy Z. Az egészségügyi témájú weboldalak minőségi feltételei. *Gyógyszerészeti Hírlap* 2002; 13:8-10
9. *The Cochrane Library. Issue 2, 2008. Chichester: Wiley.*

## Az EEG-vizsgálat szerepe a neurológiai diagnosztikában

*The EEG in the neurological diagnostic workup*

### Kamondi Anita

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: EEG, epilepszia, tudatzavar, encephalitis, encephalopathy  
Key-words: EEG, epilepsy, unconsciousness, encephalitis, encephalopathy

Az elektroencefalográfia (EEG) megbízható eszköz az agyi működészavarok kimutatásában. Alkalmazására szükség van az epilepszia és a tudatzavarok, illetve tudatzavarhoz hasonló állapotok (pszichiátriai okok, szedatívumok, gyógyszermérgezés, locked-in szindróma) diagnosztikájában, valamint azokban a betegségekben, amikor képalkotó módszerrel szerkezeti eltérés nem igazolható. Az agyhalál megállapításában az EEG-vizsgálat az egyéb vizsgálatok eredményeivel együtt segít.

Az EEG jel az agykéreg legfelső rétegében az apicalis dendritekre érkező serkentő és gátló postsynapticus potenciálok, valamint a sejttesteken keletkező akciós potenciálok összegződésével keletkezik. Intracellulárisan kb. -60 mV nyugalmi feszültség mérhető. Különböző típusú ioncsatornák megnyílása vagy bezáródása a transzmembránfeszültség változását okozza. Nagy kéregterületek szinkron aktivitása esetén a fejbőrre helyezett elektródokkal feszültségváltozást mérhetünk. A skalpról elvezetett EEG-jelek 50–100 mikrovolt méretűek. Az EEG regisztrálására a nem polározó ezüst-ezüstklorid elektródokat az ún. nemzetközi 10-20-as rendszer által meghatározott pontokra erősítjük. A hagyományos EEG-vizsgálathoz 16 vagy

több csatornás készüléket használunk. A feszültségváltozás az egyenletes sebességgel mozgó papíron hullámszerűen jelenik meg. Az EEG-vizsgálat során bipoláris és unipoláris elvezetést alkalmazunk. Bipoláris elvezetésben az egymás mellett elhelyezkedő elektródok aktivitásának különbségét, unipoláris elvezetésben az aktív és az inaktív referál elektród feszültségkülönbségét mérjük.

Az EEG-jelek legfontosabb ismérvei a hullámok frekvenciája, amplitúdója (feszültsége), fázisviszonyai, morfológiája, eloszlása a skalpon, visszatérő jellege, valamint külső ingerekre bekövetkező változása. A klinikai EEG-vizsgálat során a 0,5–30 Hz-es frekvenciatartományban vizsgáljuk az aktivitást.

Ha az EEG-vizsgálat indikációja nem helyes, a diagnosztikai hibák lehetősége megnő, illetve nem kapunk megfelelő adatokat a diagnózis vagy a kezelés meghatározásához.

### Epilepszia

Az EEG-n látható epileptiform aktivitás 78–98%-ban specifikus epilepsiára, azonban a lelet szenzitivitása

mindössze 25–56%. Egyszeri alkalommal végzett negatív EEG-vizsgálat nem zárja ki az epilepszia lehetőségét: epilepsziás betegek kb. 10%-ában az EEG soha nem mutat eltérést. Egészséges személyek 0,5%-ában epilepsziás jel előfordulhat az EEG-n, tehát az izgalmi jel nem bizonyít epilepszia-betegséget. Epilepsziás betegek EEG-jén, akiknek havonta legalább egy rohamuk van, sokkal nagyobb valószínűséggel jelenik meg interictalis epileptiform aktivitás, mint azoknak, akiknek ennél ritkábbak a rohamai. Interictalis eltérés az epilepsziás roham után 24 órán belül az esetek több mint 50%-ában megfigyelhető, a később végzett vizsgálatoknál csak az esetek egyharmadában. Az EEG-vizsgálat ismétlésével (legfeljebb 4 alkalom), valamint aktivációs tesztekkel (hiperventiláció, fotostimuláció) és alvászvizsgálattal (természetes alvás, indukált alvás, alvásmegvonás) az epilepsziás betegek 80%-ában kimutatható kóros aktivitás. További lehetőség az interictalis aktivitás kimutatására a 24 órás vagy hosszabb EEG-monitorizálás.

Az EEG segít meghatározni a rohamtípust (focális vagy generalizált), az epilepszia szindrómát, és ezek alapján a gyógyszer kiválasztását. Az EEG epilepsziás mechanizmust igazolhat paroxysmalis klinikai tünetek hátterében (pl. grimaszolás, rágó, nyálzó mozgások, rohamokban jelentkező nystagmus, hirtelen bekövetkező vérnyomás- és szívritmus-változás, esetleg légzéscsökkentés).

Számos epilepszia-szindróma jellegzetes EEG-eltéréssel jár, melyek már csecsemőkorban kimutathatók.

Idiopathiás generalizált epilepsziában generalizált tüske vagy többestüske és 3-5 Hz-es lassú hullámmintázat jelenik meg, a háttértevékenység normális. A többestüskeminta myoclonus jelenségekkel együtt gyakoribb. Gyermekkori absence epilepsziára 3 Hz-es bilaterális, szinkron tüskehullám-mintázat jellemző, mely általában 5–10 s-ig tart. Az interictalis EEG-n normális vagy occipitalis ritmusos delta-csoportok jelenhetnek meg. Juvenilis absence esetén a többestüske-minta gyakoribb.

Myoclonus epilepsziában aszimmetrikus, rövid többestüske-hullámsorozatokat regisztrálhatók, az esetek felében fotoszenzitivitás figyelhető meg.

A mesialis temporalis lebeny epilepszia, mely gyakran hippocampus sclerosissal társul, elülső, középső temporális interictalis tüskékkel jelentkezhet, a rohamok alatt 5–7 Hz-es tüskesorozat látható.

Az első nem provokált eszméletvesztéses rosszulletés után újabb roham közel 60%-os valószínűséggel fordul elő, ha az EEG-n epileptiform eltérés jelent meg. Először jelentkező epilepsziás roham után EEG-vizsgálat feltétlenül szükséges, lehetőleg a rohamot követő 4 héten belül.

Az interictalis EEG-vizsgálatok jelentősége krónikus, jól beállított epilepsziában korlátozott. Nincs összefüggés az interictalis EEG-eltérések és a klinikai rohamok száma között, és a gyógyszerek hatásosságát sem lehet megítélni az interictalis aktivitás alapján. Nem az EEG-t kezeljük, mindig a klinikai kép határozza meg a kezelést.

Jelenleg nincs elfogadott álláspont azzal kapcsolatban, hogy milyen mértékben képes az EEG a gyógyszerelhatást követően megjelenő interictalis epileptiform aktivitás vagy egyéb jelek alapján a rohamok kiújulását előre jelezni.

## Encephalopathiák

A különböző típusú encephalopathiákban az EEG-elváltozások nem specifikusak, azonban segítséget nyújthatnak a károsodás természetének meghatározásához. Általában lassú aktivitás figyelhető meg. Enyhe metabolikus károsodásban a normális alfa-ritmus lassul, súlyosabb esetekben téta- és töredékes vagy folyamatos delta-tevékenység is megjelenik (parenhythmia). Emellett számos egyéb mintázat, mint például frontális intermittáló ritmusos delta aktivitás (FIRDA), periodikus lateralizált epileptiform kiülés (PLED) és szinmorf kétoldali trifázisos hullám is kialakulhat.

Metabolikus encephalopathiában (máj, vese, elektrolit-háztartás zavara, anoxia) a lassú háttértevékenységben gyakran izolált vagy 1,5–3 Hz-es trifázisos hullámok jelennek meg. Az EEG kórosságát nem a toxikus metabolit abszolút koncentrációja, hanem a koncentrációváltozás, illetve az ezzel korreláló klinikai állapotromlás gyorsasága határozza meg. Hypoglykaemiában a generalizált lassulás mellett focális delta hullámok is előfordulhatnak, gyakrabban akkor, ha focális neurológiai kórjelek is találhatók.

A dializált betegek kb. 1%-ában dialízis encephalopathia alakul ki. Ezt az állapotot az EEG már korai stádiumban jelezheti a frekvencia csökkenésével.

Benzodiazepinek és barbiturátok miatti tudatzavarban gyors béta-tevékenységet vagy indukált alvásnak megfelelő EEG-t láthatunk téta- és vertex pozitív burts-ök formájában. Clozapine szedése generalizált lassú tevékenység mellett tüskehullám-aktivitást provokálhat.

Endokrin encephalopathiákban nehéz lehet elkülöníteni az elsődleges endokrin hatást a következményes elektroliteltérések által okozott EEG-változásoktól. Előfordulhat generalizált vagy frontális lassulás, mely trifázisos hullámokkal vagy periódikus éleshullámokkal együtt jelentkeznek.

Ischaemiás és anoxiás károsodás esetén a burst suppression mintázat és az izoelektromos EEG-jel egyértelműen rossz prognózist jelent. Ha ezekben az állapotokban az EEG spontán vagy indukált reaktivitása megtartott, akkor a kimenet kedvezőbb lehet.

## Idegrendszeri fertőzések

Akut encephalitisben az EEG mindig kóros, ezért lázas, zavart beteg lassú EEG-je a diagnózist támogatja. Temporalis lokalizációjú focális delta-hullámok vagy PLED herpes simplex encephalitisre utalnak. Kétoldali epileptiform aktivitás herpes encephalitisben rossz prognózist jelez.

Szubakut sclerotizáló panencephalitisben az EEG-elváltozások jellegzetesek: magas feszültségű, generalizált periodikus lassúhullám-csoportok, ún. Rademacker-komplexumok jelennek meg myoclonusokkal egyidőben.

HIV-fertőzésben az EEG-háttértevékenység meglapul, HIV-dementia komplexben a betegek 10%-ában epilepsziás rohamok jelentkeznek.

### Dementia

Az élettani öregedés során az EEG háttéraktivitása meglassul, 7-8 Hz-es alfa-tevékenység a jellemző, időszakosan temporalis lassú hullámok is előfordulhatnak.

A dementia korai klinikai stádiumában az EEG nem használható a diagnózis eszközeként, mert nincsenek elváltozások. A kognitív zavar súlyosbodásával a kóros EEG-aktivitás egyre kifejezettebbé válik. Kvantitatív EEG-vizsgálatok (frekvencia-összetevők és ezek eloszlása) kísérleti körülmények között a differenciáldiagnózist segíthetik, azonban rutinszerűen nem alkalmazhatók.

Alzheimer-kór kezdeti szakaszában az EEG-ben nincs elváltozás. Később az alfa-aktivitás csökken, majd megszűnik. A dementia corticalis dementiában szenvedők EEG-je már diffúzan lassú, reaktivitása gátolt. A kóros aktivitás a frontális és temporalis lebenyek felett a legkifejezettebb. Ritkán periódusos éles hullámok, epileptiform jelek is láthatók. Fel nem ismert komplex parciális rohamok progresszív dementia benyomását kelthetik. Ez EEG-vel diagnosztizálható állapot, antiepileptikus kezelés a tüneteket megszünteti.

Frontotemporalis lobaris dementiában az EEG frekvenciaredukciója a dementia súlyosságával arányos.

Sporadikus Creutzfeldt–Jacob-betegek 65%-ában jellegzetes, generalizált, 0,5–2 Hz-es periódusos komplexek figyelhetők meg myoclonusokkal vagy anélkül. Ezen eltérések a Heidenhain-variánsban occipitalis és/vagy frontocentrális lokalizációban jelentkeznek. A periódusos komplexek specificitása magas (95%), azonban más előrehaladott dementiában, toxikus encephalopathiában és átmeneti globális ischaemia után is előfordulhatnak. A jellegzetes EEG és a klinikai tünetek együttesen 99%-os pozitív prediktív értékkel bizonyítják a CJ-betegséget.

Variáns CJ-betegségben, fatális familiáris insomniában, Gerstmann–Straussler–Scheinker-szindrómában periódusos trifázisos komplexek nem jelennek meg.

Hirtelen jelentkező kognitív hanyatlás hátterében állhat nemkonvulzív epilepszia, esetleg interictalis epileptiform aktivitás, mely EEG-vizsgálattal kimutatható.

### Pszichiátriai betegségek

Különböző pszichiátriai betegségekben enyhe EEG-eltéréseket írtak le, azonban ezeknek sem diagnosztikai, sem prognosztikai jelentősége nincs. Az EEG-nek kiemelkedő szerepe van a késői indulású absence epilepszia és az absence status felismerésében. Felnőttkorban ez az állapot akut pszichotikus epizóddal téveszthető össze.

#### Irodalom

1. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (suppl. II): 2-7.
2. Smith SJM. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (suppl. II): 8-12.
3. Jaeseung J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1490-1505.
4. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt–Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:935-951.
5. Firosh Khan S, Ashalatha R, Thomas SV, Sarma PS. Emergent EEG is helpful in neurology critical care practice. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:2454-2459.
6. Hirsch LJ. Continuous EEG Monitoring in the Intensive Care Unit: An Overview. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 332-340.
7. Pearce KM, Cock HR. An audit of electroencephalography requests: Use and misuse. *Seizure* 2006; 15:184-189.
8. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart* 2003; 89:353-358.

### EEG-monitorizálás

A tartós EEG-monitorizálás fontos az alábbi állapotokban:

1. az epilepszia típusának meghatározása,
2. az interictalis epileptiform aktivitás és a rohamgyakoriság mennyiségi meghatározása,
3. epilepszia műtét előtti kivizsgálása,
4. átmeneti, ismétlődő neurológiai jelenségek vizsgálata,
5. éjszakai epilepszia és parasomniák elkülönítése,
6. nemepilepsziás (psychogen) rohamok diagnózisa.

Az ambuláns EEG alkalmas a rohamok mennyiségi paramétereinek meghatározására. A video EEG-monitorizálás rendkívül költséges módszer, mely speciálisan képzett asszisztenciát igényel. A vizsgálat során nagy mennyiségű adat gyűlik össze, ennek egy részét automatikus programok segítségével lehet feldolgozni, de a leletezés így is nagyon időigényes.

A műtét előtti invazív EEG-monitorizálás elsődleges célja a fókusz lokalizálása.

### Status epilepticus

Status epilepticus kezelése során EEG-vizsgálat szükséges. Az EEG-vizsgálat az intenzív osztályon segítheti a diagnózist és a kezelést nemkonvulzív epilepsziás rohamok esetén, mivel ezeket klinikailag gyakran nehéz felismerni. Ismeretlen etiológiájú tudatzavar hátterében az esetek 10%-ában nemkonvulzív status epilepticus áll!

Konvulzív státusban, az általános anesztézia bevezetése után, az EEG-aktivitás alapján ítélni lehet a kezelés hatékonyságát. A burst-suppression minta megjelenése általánosan elfogadott markere az elégséges kezelésnek. A gyógyszerelés ellenére fennálló folyamatos elektrográfias epileptiform aktivitás kedvezőtlen prognózist jelent.

A nemkonvulzív status (absence, komplex parciális, elektrográfias) EEG-jelei a rohamtípustól függően különbözőek lehetnek: folyamatos tüskehullám-minta, diffúz lassú aktivitás tüskékkel vagy anélkül, periódusos vagy repetitív epileptiform aktivitás. Nemkonvulzív epilepsziás rohamra kell gondolni hirtelen kialakuló zavartság vagy tudatzavar esetén, ha a beteg ismert epilepsziás, ha idegrendszeri fertőzés nem zárható ki, ha a közelmúltban koponya-, fejsérülés, illetve cerebrovascularis esemény volt. Konvulzív status epilepticus az idegszövet kimerülése és a gyógyszeres kezelés hatására átmehet nemkonvulzív formába.

## Vascularis idegrendszeri betegségek képalkotó diagnosztikája

*Imaging in the diagnostics of vascular diseases of the brain*

**Kenéz József**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: digitális imaging, stroke, CT, MR, perfúzió, diffúzió, mismatch, penumbra, thrombolysis  
Key-words: *digital imaging, stroke, CT, MR, perfusion, diffusion, mismatch, penumbra, thrombolysis*

A digitális képalkotó eljárások megjelenése és gyors, széles körű elterjedése kiemelkedő szerepet biztosított a neuroradiológiának mind a klinikai neurológia területén, mind a neuroscience tudományos alap kutatásaiban. Indokoltnak látszik tisztelettel megemlékezni a neuroimaging (és egyébként az egész in vivo imaging) legnagyobb, Nobel-díjas személyiségeiről: *Hounsfield* és *McCormack* a CT, *Lauterburg* és *Mansfield* az MR területén alkotott maradandót.

Az említett vizsgálómódszerek mellett az angiográfiás vizsgálatok, különösen ezek digitális változata, a DSA, az ultrahangvizsgálatok, valamint különösen az izotópvizsgálatok, és azok neuronukleáris jellegű változatai igen tekintélyes szerepet játszanak. Hogy mégis a CT- és az MR-vizsgálatok képezik jelen előadás témáját, az elsősorban annak tudható be, hogy a praxisban alapvető jelentőségűvé váltak, és nem utolsósorban megjelenésük óta in statu nascendi fejlődési állapotban vannak. Az MRI-vel kapcsolatban ez közismert, a CT pedig az utóbbi néhány évben a multislice spirál-CT megjelenésével és a CT perfúzió klinikai alkalmazásával bizonyította távlatos lehetőségét.

Az agyi ér eredetű megbetegedéseket összefoglaló néven stroke-nak nevezzük. Ezek az agyi katasztrófák mintegy 75%-ban ischaemiás infarctusok, 10–15%-ban intracerebrális vérzések, mintegy 5%-ban subarachnoidealis vérzések, és a maradék 5%-ban különböző egyéb okokra, mint például vénás occlusióra vagy egyéb, néha tisztázatlan eredetre vezethetők vissza. Stroke esetében az első fontos lépés mind terápiás, mind prognosztikai szempontból annak tisztázása, hogy ischaemiás vagy vérzéses stroke-ról van-e szó. A kérdés biztos eldöntése először a CT-vizsgálattal vált lehetségessé, ezért stroke esetén az első akut teendő a CT-vizsgálat.

Az **ischaemiás stroke** agyi eltéréseinek CT-értékelésénél hosszú ideig 3 fejlődési fázist különböztettünk meg.

*Bevezető stádium*, mely a klinikai tünetek kezdetétől 24-48 óráig tart. Az első 12 óra a hiperakut fázis. Ilyenkor a perfúziós deficit által érintett agyrészlet hipodenzitást mutat az érintetlen részletekhez képest. A hipodenzitás a kialakulóban lévő citotoxikus oedema miatt keletkezik. 1%-os víztartalom-emelkedés 4 Hounsfield egységnyi (HU) denzitáscsökkenést okoz. A korszerű CT-berendezések használata esetén szinte soha nem negatív az akut stroke CT-képe. További segítséget jelenthet *Pexman* és *mitsai* ASPECTS programjának alkalmazása (Alberta Stroke Program Early CT Score, AJNR 2001; 22: 1534-1542).

*Fejlődési stádium* a második naptól a végstádium, a definitív károsodást jelző lágyulás kialakulásáig tart. Hossza sok mindentől, de első sorban a perfúziós deficit kiterjedésétől függ. A fejlődési stádium jellemzői a hipodenzitás, mely a pár napos infarctusnál átmenetileg csökkenhet is nekrobiotikus folyamatok miatt („foging effect”), a kezdetben térszűkítő hatás és az átmeneti kontraszthalmozás. Ez utóbbi jelenségek mérsékeltek.

*Végstádiumban* lágyulások, reakciómentes üreg látható, liquornak megfelelő denzitással (0 HU), mérsékeltén csökkent volumennel.

Nagyobb intracranialis véredények elzáródása esetén a CT-képeken „hiperdenz artéria” jelet láthatunk, mely egyértelműen jelzi az illető véredény elzáródását, a thrombus adja a hiperdenzitást. Az irodalomban elsőként barátunk és kollégánk, *dr. Gács Gyula* írta le e diagnosztikus értékű jelet.

A krónikus, kis erek progresszív megbetegedése kapcsán kialakuló vascularis demyelinisatio, leukoaraiosis, lacunaris infarctusok, atrophia és vascularis demenciák szerteágazó, igen színes CT- és még inkább MR-morfológiája jelen előadás kereteit meghaladja, így ezekkel nem foglalkozunk.

A stroke CT-diagnosztikája a multislice 16, majd 32, legújabbán 64 vagy még több szeletes gyors gépek megjelenésével óriásit fejlődött. Megjelent a CT-perfúzió, mellyel voxelről voxelre mérni lehet a cerebrális vérvolet, és a többi, alább felsorolt tényezőt. Az rCBV, normálisan 4–5 ml/100 g agy. Az időegység alatti vértáramlás, az rCBF, szürkeállományra 60 ml/100 g agy/perc, fehérállományra 45–50 ml/100 g agy/perc normálisan. Az átlagos tranzitidő, az MTT, mely az artériás beáramlás és a vénás kiáramlás között eltelt idő és a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő, a TTP, a kontrasztvér megérkezése és a csúcskoncentráció elérése közötti idő.

A vizsgálatához megfelelő software szükséges, az adatokat a megfelelő agyi volumen szinkronizált ábrázolásával lehet megjeleníteni. Mivel a sugáryengülés lineárisan proporcionális az adott voxelben lévő kontrasztanyag mennyiségével, az eredmények pontos számításokra is módosíthatóak. Az eredmények jól egyeznek a Xenon CT, PET és SPECT arany standard értékeivel éppúgy, mint az MR-perfúziós vizsgálat eredményeivel.

Korszerű CT-vizsgálat ischaemiás stroke esetén natív képekből, CT-angiográfiás képekből rekonstrukciókkal és CT-perfúziós képekből áll. A vizsgálat segítségével sok egyéb fontos adat mellett megállapíthatjuk a CBV adatai alapján a definitív infarctus kiterjedését, amely persze az időben változik, rendszerint nő. Az CBF és a MTT, vala-

mint a TTP eltéréseiből azonban a definitív infarctust övező „penumbra”, a veszélyeztetett, de megmenthető agyrészlet kiterjedését is felbecsülhetjük, sőt jelezni lehet a perfúziós értékek csökkenése mértékével a veszélyeztetettség fokát, mivel a CT-perfúziós adatok jól kvantálhatóak. Ezekben az esetekben a sokat emlegetett „mismatch” a CBV és a CBF-MTT egymástól eltérő kiterjedésű és intenzitású keringészavarokat ábrázoló térképeinek komparatív elemzéséből adódik.

A beteg állapotának, az anamnézisnek, az időablak nagyságának számításba vétele mellett ezek szerint az egyedül eredményesnek gondolható stroke-terápia, a thrombolysis indikációjánál, elkészült és értékelt CT-perfúzió esetén a következő variációk lehetnek:

1. A CBV- és a CBF-értékek között semmi különbség nincs. A hipoperfundált agy infarcterálódott, penumbra nincs, a thrombolysis kontraindikált.
2. Nagy CBV-kiesés, még nagyobb CBF-kiesés. A thrombolysis erősen megfontolandó, a media territorium 1/3-ánál nagyobb kiesés CBV-ben kontraindikálja a lysis-t. Időablak 3 órán belül kedvező, 6 órán túl igen rossz.
3. Kis CBV-eltérés, nagyobb CBF-eltérés, megnyúlt MTT. Thrombolysis indokolt, ha egyéb körülmények engedik.

A CT-perfúzió egyéb célokra is alkalmas, pl. cerebrovascularis rezerv kapacitás megállapítására, tumorok esetén permeabilitási zavarok felderítésére, barrier sérülések ábrázolására vagy igen gondos mikrocirkulációs elemzések céljaira.

Az **intracerebralis vérzés**, ha spontán, rendszerint az agyi arteriolák és prekapillárisok microaneurysmáinak rupturája következtében alakul ki. Típusos helye a media horizontalis szakaszából eredő lenticulostralis és thalamoperforans kis véredények ellátási területe, tehát a törzsdúci vidék, de természetesen egyebütt is előfordul. A vérzés azonnal látható a CT-vizsgálatnál, markáns hiperdenzitás formájában, amely térfoglaló. Friss esetben a perifocalis oedema keskeny, a vérömleny homogén. Később feltöredezik, inhomogénné válik, az oedema átmennetileg szélesebb lehet, nagyságától függően 2-6 hét alatt felszívódik, és lágyulást hagy maga után. Ha a vérzés okozta térszűkület liquorkeringési vagy beékelődési szövődményt okoz, akkor sürgős idegsebészeti beavatkozás indokolt. Kisebb vérzéseket konzervatív úton kezelnek.

A **subarachnoidealis vérzés** oka leggyakrabban aneurysmaruptura. A CT-vizsgálattal a liquortérbe jutott vér hyperdenzitás képében jól kimutatható. Az MR-vizsgálatnál a subarachnoidealis elhelyezkedő vér FLAIR szek-

venciával jól jelezhető, ugyanis a jelszegény liquortér fényessé válik. Intracerebralis vérzés MR-jelzésére a hemogradiens szekvencia választandó, ezen a friss vér jelmentes. Vérzést okozhat AVM, developmentalis vénás anomália (DVA), ritkán cavernoma, duralis fistula és vénás elfolyási akadály. Mindezen eltérések az MRI-vel sokkal nagyobb érzékenységgel jelezhetőek, mint CT-vel.

Az agyi vascularis katasztrófák kiemelkedő jelentőségű komponense a stroke. A közelmúltban számos állásfoglalás született arra vonatkozóan, hogy az akut stroke első vizsgálata MRI-vel történjen. Az MR-diffúzió a hipoperfundált agy energiaigényes ionpumpa-deficit miatti citotoxikus oedemáját percek alatt képes jelezni. Az MR-perfúzió jól jelzi a perfúziós paraméterek mindegyikét (CBV, CBF, MTT, TTP, TA). A komparatív elemzés már az 1990-es években lehetővé tette a „brain at risk” fogalmának bevezetését, kialakult az infarctusos „core” és a „penumbra” fogalma. Sokáig tartotta magát a pozitív (szabály szerint viselkedő) és negatív (szabálytalanul viselkedő) mismatch, aminek hátterét a diffúziós jelzavar néha nehezen magyarázható viselkedése okozta, melynek okaként az intravoxel inkoherens mozgásokat (kapilláriskeringés, Brown-mozgás, termodinamikus tényezők) kell feltételeznünk. A modern diffúziós szekvenciák, az ADC map és a korszerű, nagy térerejű gépek szolgáltatásai az MR alkalmazása mellett szólnak. Ugyanakkor a gyorsaság, az elérhetőség a CT-t támogatja, nem beszélve az anyagi vonatkozásokról. A gyakran rossz állapotban lévő beteg monitorozása nehézkes lehet az MRI körülményei között. Az MRI még mindig időigényes a CT-vel összehasonlítva. Sokat segíthetnek persze az MRI egyéb speciális szolgáltatásai, így a spektroszkópia, a tenzor imaging és számos, egyéb igénybe vehető eljárás. Mégis, jelenleg és hazai viszonyok között a CT látszik még jó ideig az első vonalbeli eszköznek.

Beszélni kell még a CT- és az MR-angiográfiák lehetőségeiről. Kétségtelen, hogy az alacsony térerejű vagy régebbi MR-gépek rutin MRA-képei igen sok kívánnivalót hagynak maguk után. A kontraszthalmozásos MRA-k (CA MRA) viszont kielégítő információkat adnak ilyen körülmények között is. A új 3T gépek kontrasztanyag nélkül is igen jó MRA-képeket produkálnak, gyorsan. A CT-angiográfiák modern gépeken kifogástalan minőségben készíthetők. Egy-egy centrum helyi viszonyai, lehetőségei, a szakszemélyzet beállítottsága is meghatározó tényező lehet.

A digitális képalkotás igazán objektív alapokat nyújt a klinikai neurológia mindennapjaiban a klinikusoknak, az előbbieken ezen objektivitás részleteit szerettem volna megvilágítani, előtérbe helyezve az akut stroke problémakörét.

### Irodalom

1. Hoeffner EG, Case I, Rajan Jain, Mukherji SH és mtsai. Cerebral perfusion CT: Technique and clinical application. *Radiology* 2004; 231:632-644.
2. Pexman JHW, Barber PhA, Hill MD és mtsai. Use of Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR* 2001; 22:1534-1542.
3. Gács G, Fox AJ, Barnett JH, Vinuela F. CT visualisation of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 1983; 14:756-762.
4. van der Grond J, van Everdingen KJ, Eikelboom BC, Kenéz J, Mali WPTM. Assessment of borderzone ischaemia with combined MR imaging-MR angiography-MR spectroscopy protocol. Determination of flow and metabolic limits. *J MRI* 1999; 9:1-9.

5. Nagy Z (szerk): *Vascularis neurológia. B+V kiadó. Budapest 2006.*
6. Roberts HC, Roberts TP, Dillon WP. *Perfusion flow assesment, „up and coming” or „off and running”?* *AJNR* 2001; 22:1018-1019.
7. Atlas SW (szerk). *MRI of the Brain and Spine. 3th. Lippincott-WilliamsWilkins, Philadelphia, 2002.*
8. Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology. Mosby-Year Book 1994.*
9. Kenéz J. *A korszerű stroke-ellátás képalkotási gyakorlata. Agvérbetegségek 1997; 3:6-13.*
10. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. *MR imaging of incoherent intravoxel motion: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986; 161:401-407.*

## A neurogenetikai vizsgálatok jelentősége a klinikai gyakorlatban

*The impact of neurogenetic investigations in clinical practice*

**Molnár Mária Judit**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Molekuláris Neurológiai Központ

Kulcsszavak: neurogenetika, örökletes, diagnosztika, áttekintés

Key-words: *neurogenetic, hereditary, diagnostic, neurology, review*

A molekuláris genetika területén bekövetkezett „túdszrobbanás” forradalmasította az emberi megbetegedések megértését. A monogénes betegségek egyharmada neurológiai vonatkozású kórképet okoz, így a gyakorló neurológus számára elengedhetetlen ezek ismerete. Az alábbiakban a legfontosabb neurogenetikai kórképeket ismertetjük.

### Neurogenetikai betegségek

#### ▶ Mitokondriális betegségek

Háttérben a mitokondriális DNS (mtDNS) és a genomiális DNS mitokondriális fehérjét kódoló, szabályozó génjeinek károsodása áll. Az mitokondriális kórképek multiszisztémás betegségeket okoznak, melyeknek klinikai manifesztációja változatos. Főképpen az agy, a szív, a vázizmok, a retina, a vesetubulusok és az endokrin szervek érintettek. Ma kb. 200 patogén mtDNS mutáció ismert. A nagy energiaigényű posztmitotikus szövetekben (izom, agyszövet) a mutáns mtDNS molekulák felhalmozódnak (lásd a „ragged red rost”-ban), így a mutációt itt nagyobb heteroplazmia arányban találjuk. A legfontosabb mitokondriális betegségeket az 1. táblázat tartalmazza.

#### ▶ Trinukleotid repeat betegségek (2. táblázat)

Genomunk számos trinukleotid repeat szakaszt tartalmaz. Ha ezek túl hosszúvá nyúlnak, betegség alakulhat ki. Általában ezek a kórképek AD öröklődést mutatnak. Ha a CAG expanzió a poliglutamin traktust érinti, a neuronális sejtmagokban zárványokat alkot a kóros fehérje. Más esetekben (pl. Friedreich-ataxia) a trinukleotid repeat expanziók nem transzlálódó régiókban vannak. A repeat expanzió hossza általában korrelál a betegség súlyosságával, a hosszabb expanzió súlyosabb tüneteket okoz. A repeat-hossz változhat az ivarsejtek képződési ideje alatt, így a következő generációban a betegség korábban és súlyosabb formában jelentkezhet (anticipáció).

#### ▶ Ioncsatorna-betegségek

Az ioncsatornákat kódoló génekben levő mutációk eredményezik az ioncsatorna-betegséget. Az ioncsatorna-

betegségek többnyire AD-an öröklődnek, és speciális ingerek hatására (izommunka, diétás tényezők stb.) epizodikus rohamokban nyilvánulnak meg. Klasszikus példái a *periodikus paralysis*, *paramyotonia congenita*, *malignus hyperthermia*.

#### ▶ Neurocutan szindrómák

A bőr és idegrendszer közös örökletes betegségeinek száma nagy. Ezek közül a sclerosis tuberosa és a neurofibromatosis a leggyakoribb. A *sclerosis tuberosa* a TSC1 gén által determinált hamartin vagy a TSC2 gén által kódolt tuberin hibája okozza. Mind a hamartin, mind a tuberin tumorszuppresszor hatást fejt ki. A *neurofibromatosis* (NF) 2 típusa ismert, az NF1 a *Recklinghausen-kór*, melyet a neurofibromin1 károsodása okoz. Az NF2-t a neurofibromin-2 (merlin vagy schwannomin) mutációja eredményezi. Mindkét gén tumorszuppresszor feladatokat lát el. A *Sturge-Weber-szindrómában* elsősorban az V/1 ellátási területén alakulnak ki angiómák, amelyekhez a leptomeningealis angioma is társulhat. A fibronektin gén szomatikus mutációja okozza a betegséget. A *von Hippel-Lindau-kórban* különböző szervekben angiogén tumorok (haemangioblastoma) keletkeznek. A defektus a VHL génben van, amelynek tumorszuppresszor aktivitása van.

#### ▶ Neuronális migrációs zavarok

Az agy fejlődése során a neuronok a gliarostok mentén migrálnak az endodermális zónából a kéreg irányába. A migráció zavara következtében corticalis deformitások, heterotopiák jönnek létre. Ilyen pl. a klasszikus *lissencephalia*, amelyet a LIS1 gén hibája okoz. A LIS1 gén a trombocytaktiváló faktor alegységét kódolja, amely zavara a neuronális migráció gátlását eredményezi. A double cortex (DC) gén mutációja is lissencephaliát okozhat. A DC gén X kromoszómára lokalizálódik, és heterozigóta formában subcorticalis band heterotopiát okoz.

#### ▶ Epilepszia

A familiáris epilepsziák háttérben eddig számos genetikai hibát írtak le. Az *autoszomális domináns nocturnalis frontalis lebeny epilepszia* a neuronális nikotínre-

1. táblázat

A leggyakoribb mitokondriális betegségek fenotípus-genotípus korrelációja

FENOTÍPUS	GÉN
<b>Missense mutáció a protein kódoló génekben</b>	
Mitokondriális encephalomyopathia, lactacidosis, stroke-szerű tünetek (MELAS)	ND1
Diabetes mellitus	ND1
Leber hereditær optic neuropathia (LHON)	ND1, ND4, ND6, ATP6
Motoneuron betegség	COXI
Vashiányos anaemia	COXI
Leigh-betegség	ATP6, ND1
Neuropathia, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP)	ATP6
Kearns–Sayre-szindróma	ATP6
Ataxia	ATP6
<b>Transzfer RNS mutációk</b>	
Atípusos CMT	tRNA <sup>Lys</sup>
Cardiomyopathia	tRNA <sup>Val, Ala, Ile, Gly</sup>
Süketség/vagy ataxia, myoclonus, dementia	tRNA <sup>Ser</sup>
Dementia/chorea	tRNA <sup>Trp</sup>
Depresszió	tRNA <sup>Leu</sup>
Diabetes mellitus + nagyothallás	tRNA <sup>Lys, Glu</sup>
Encephalomyopathia	tRNA <sup>Val, Leu, Lys, Asp, Trip, Thr</sup>
Terhelési intolerancia/myoglobinuria	tRNA <sup>Phe</sup>
Leigh-szindróma	tRNA <sup>Val, Leu, Trip, Lys</sup>
Myoclonus epilepszia ragged red rostokkal (MERRF)	tRNA <sup>Lys</sup>
Myopathia	tRNA <sup>Phe, Leu, Lys, Meth, Trip, Lys, Prol, Ala</sup>
Spinocerebellaris degeneráció	tRNA <sup>Lys</sup>
<b>Riboszomális RNS mutációk</b>	
Aminoglikozid indukálta nagyothallás	12S
Cardiomyopathia	12S
Alzheimer- és Parkinson-kór	16S
Rett-szindróma	16S
<b>Deléció/duplikáció az mtDNS-ben</b>	
Krónikus progresszív external ophthalmoplegia (CPEO)	
Diabetes mellitus és süketség	
Kearns–Sayre-szindróma	
Wolfram-szindróma	
Pearson-szindróma	

acetilkolin-receptor genetikai hibája következtében jön létre. A *benignus familiaris neonatalis görcsök* ritka AD betegségnek minősülnek, amelynek háttérben a feszült-

ségfüggő káliumcsatorna mutációja igazolható. A *generalizált epilepszia lázas görcsökkel*: változó penetranciájú AD betegség. A betegséget a feszültségfüggő nátriumcsatorna génjének mutációja okozza. Az *Alexander-betegség* epilepsziával, macrocephaliával és progresszív neurodegenerációval jellemezhető, oka a GFAP (glial fibrillary acidic protein) gén hibája.

### ► Dementia

Az *Alzheimer-kór* a leggyakoribb késői kezdetű dementia. Ha az egyenes ági leszármazottak között Alzheimer-kór fordult elő, akkor 2-szeres a rizikója annak, hogy az adott egyénben is előfordul a betegség. Az apolipoprotein  $\epsilon 4$  allélje a betegség rizikófaktora. Ha az egyénnek mindkét allélje  $\epsilon 4$ , a betegség kialakulásának rizikója nagyobb és manifesztációja korábbi. Az amiloid béta protein prekursor (APP), a preszenilin-1 és a preszenilin-2 gének hibái a felelősek a familiáris Alzheimer-kór nagy hányadért. A másik korai kezdetű familiáris forma a *frontotemporalis dementia* (FTD), mely a neurofibrillaris kötegek jelenléte alapján a taupathiak közé sorolható. Háttérben a tau-protein és progranulin génjében írtak le eddig mutációkat.

### ► Prionbetegség

A prionbetegségek autoszomális domináns öröklődésmenetet mutatnak. Az ok a humán prion protein (PRNP) gén mutációja. A PRNP mutációk *Creutzfeld–Jacob* (CJD), *Gertsmann–Sträussler-betegséget* (GSD) és *fatalis familiáris insomniát* (FFI) okoznak. Ezek háttérben a PRNP génben több eltérést is leírtak: CJD-ben a leggyakoribb a 200. aminosav (E200K) glutaminsav-lizin cserét okozó mutációja, GSD-ben a 102. aminosav prolin-leucin (P102L) cseréje, míg a FFI-ben a 178. aminosav aszparagin-aszparaginsav (D178N) váltása a legjellemzőbb.

### ► Cerebrovasculáris betegségek

A *cerebralis autoszomális domináns arteriopathia subcorticalis infarctusokkal és leukoencephalopathiával* (CADASIL) kísér-betegség, amelyet a NOTCH3 gén mutációja okoz. Klinikai jellemzők: aurás migrén, rekurrens fehérállományi infarctusok. A *cerebralis cavernosus malformációk* (CCMS) AD örökletes vasculáris eltérések, amelyek epilepsziás rohamokat és cerebralis vérzéseket okoznak. Háttérben eddig 3 CCMS lokusz ismert. Az *Ehler–Dahnlos-szindróma* (EDSIV) is egy AD betegség, amelyben a III. típusú kollagén károsodik, és ennek következtében gyakran az intracranialis artériák disszekálódnak, aneurysmák, carotis cavernosus fistulák keletkeznek. A *Marfan-szindrómát* a kötőszövet fibrillin-1 fehérjének hibája okozza, ami gyakran eredményez aorta- vagy a cerebralis ér diszecciót.

### ► Basalis ganglion betegségek

A *Huntington-kór* AD betegség, melyet chorea, kognitív hanyatlás, korai n. caudatus degeneráció jellemez. A betegséget a huntingtin gén CAG repeat expanziója okozza. A normális repeat szám 9-37. A 41 repeat szám fölött a mutáció penetranciája 100%-os. A kórképet a poliglutamin fragmentek intranukleáris inklúziója és a csonkolt



2. táblázat

Trinukleotid repeat betegségek

BETEGSÉG	ÖRÖKLŐDÉS	GÉN	KROMOSZÓMA	ISMÉTLŐDÉS TÍPUSA
Fragilis X szindróma	XLD	FMR 1	X	CGG
Kennedy-betegség	XLD	Androgén receptor	X	CAG
Huntington-kór	AD	Huntingtin	4	CAG
Myotoniás dystrophia 1	AD	DMPK	19	CTG
Myotoniás dystrophia 2 /PROMM	AD	ZNF9	3	CCTG
Friedreich-ataxia	AR	Frataxin	9	GAA
DRPLA	AD	DRPLA/Atrophia 1	12	CAG
SCA1	AD	Ataxin 1	6	CAG
SCA2	AD	Ataxin 2	12	CAG
SCA3 (MJD)	AD	Ataxin 3 (josephin)	14	CAG
SCA6	AD	CACNA1A	19	CAG
SCA7	AD	Ataxin 7	3	CAG
SCA8	AD	Ismeretlen	13	CTG
SCA10	AD	Ataxin 10	22	ATTCT
SCA12	AD	PP2A	5	CAG
SCA17	AD	TATA box kötő fehérje	6	CAG
OPMD	AD	PAPB2	14	GCG

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; CACNA1A = feszültségfüggő kalciumcsatorna alfa-1A alegység; DMPK = dystrophia myotonica protein-kináz; DRPLA = dentatorubropallidolusian atrophy; FMR 1 = fragilis X mentális retardáció; MJD = Machado-Joseph-betegség; OPMD = oculopharyngealis izomdystrophia; PAPB2 = poliadenilátkötő fehérje 2; PME = progresszív myoclonosus epilepszia; PP2A = protein-foszfátáz-2A; PROMM = proximalis myotoniás myopathia; SCA = spinocerebelláris ataxia; XLD = X-kromoszómához kötött, domináns; ZNF9 = cink-finger fehérje 9.

huntingtin protein együttesen okozza. A klinikai tünetek kezdetét a repeat expanzió hossza határozza meg.

*Parkinson-kór:* Annak ellenére, hogy a Parkinson-betegség (PD) legtöbbször sporadikus, poligénes, monogénes formák is ismertek (3. táblázat). A legtöbb PD-t okozó mutáció az ubiquitin-proteozomális útvonal-

hoz köthető. A fiatal parkinsonos betegek vizsgálatakor a Park2 gén mutáció analízise minden esetben indokolt.

*Dystonia:* ma 14 dystonia lokuszt ismerünk, melyek közül 3 kivétellel mind AD öröklésmentet mutat, változó penetranciával. Ezek közül a leggyakoribbak a DYT1-és dopa responsive dystonia (DRD). A *DYT1-dystonia* ál-

3. táblázat

A familiáris Parkinson-kórhoz kapcsolódó lokuszok és gének

LOKUSZ	KROMOSZOMÁLIS LOKÁCIÓ	GÉN	AZ ÖRÖKLŐDÉS MÓDJA
PARK1	4q21.3	$\alpha$ -Synuclein	AD
PARK2	6q25.2-27	Parkin	AR
PARK3	2p13	Ismeretlen	AD
PARK4	4p15	Ismeretlen	AD
PARK5	4p14	UCH-L1	AD
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR
PARK7	1p36	DJ1	AR
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	AD
PARK9	1p36	Ismeretlen	AR*
PARK10	1p32	Ismeretlen	Késői kezdetű hajlamostó gén

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; LRRK2 = leucinban gazdag repeat-kináz; PINK1 = PTEN-indukált putative-kináz 1; UCH-L1 = ubiquitin-karboxil-terminális észteráz L1

\* Kufor-Rakeb-szindróma

talában az egyik végtag korai kezdetű dystoniájával indul és később generalizálódik. A genetikai hiba a torsin A-t kódoló DYT1 génben van. A *DRD-t* (*Segawa-szindróma*) a dopaminszintézis károsodása eredményezi. A DRD is korai kezdetű dystonia, melyben a levodopa nagyfokú javulást eredményez. A domináns formát a GTP ciklohidroláz mutációja okozza, amely a tetrahidrobiopterin bioszintézisét érinti, ami a tirozin-hidroxiláz kofaktora. A tirozin-hidroxiláz gén defektusa az AR dystonia kialakulásáért felelős.

A *Wilson-kór* AR módon öröklődő hepatolenticularis degeneráció, melyet a réz transzportért felelős ATPáz elégtelen működése okozza. A szövetekben (agy, máj, cornea) réz halmozódik fel.

### ▶ Spinocerebellaris ataxiák (SCA) (REF)

#### ▶ Autoszomális recesszív formák

*Friedreich-ataxia* a leggyakoribb hereditaer spinocerebellaris degeneráció. A kórkép egy trinukleotid repeat betegség. A kóros repeat a vas-homeosztázisért felelős frataxin génben lokalizálódik, amely egy mitokondriális proteint kódol. Az alfa-tokoferol gén defektusa következtében kialakuló *E-vitamin-hiányos ataxia* hasonló tüneteket eredményezhet. Az *ataxia teleangiectasia* már gyermekkorban progresszív ataxiát, ocularis és cutan teleangiectasiákat, extrapyramidalis tüneteket, kognitív hanyatlást eredményez. A hiba a DNS-repair rendszerben (ATM gén) található. Gyakran társul a betegség malignus hematológiai kórképekkel. Differenciáldiagnosztikájában a tumorok jelenlététől függetlenül megemelkedő AFP segít.

#### ▶ Autoszomális domináns formák (trinukleotid repeat betegségek)

Az AD formák száma egyre nő. A kórképeket *Harding* három csoportra osztotta: *ADCA I.*: az ataxia dementia, pyramis/extrapyramidalis tünetek, neuropathia és szemtünetek társulása. *ADCA II.*: cerebellaris és retinalis degeneráció. *ADCA III.*: tiszta cerebellaris szindróma.

Az *ADCA I.* legjellegzetesebb típusa a *Machado-Joseph-betegség* (SCA3), amely a leggyakoribb SCA forma. A trinukleotid repeat száma akár 200 is lehet. Az *ADCA II.* típusa az *SCA7*. A legtöbb *ADCA* 25 éves kor után manifesztálódik, a legkésőbb induló forma az *SCA6*, míg a legkorábbi az *SCA13*. Az *SCA6* különös, mert az epizodikus ataxia 2 típusának és a familiáris hemiplegiás migrénnek az allélikus variánsa.

### ▶ A gerincvelő betegségei

A *hereditaer spasticus paraplegiák* (HSP) progresszív alsó végtagi paresist, spasticitást okoznak, melyek a járást nagymértékben nehezítik. A HSP háttérben több mint 20 lokusz ismert. Ezek közül egyes formák a nem komplikált, azaz tiszta formák közé tartoznak, míg a komplikáltakban egyéb neurológiai tünetek is társulnak a spasticus paraparesishez. Egyes mutációkat az axonális transzportban részt vevő fehérjék rendellenessége okoz (spastin, kinesin nehéz lánc, proteolipid protein), mások mitokondriális proteinek (paraplegin, chaperonin), vagy X-hez kötötten öröklődnek (proteolipid protein, L1 adhéziós molekula).

### ▶ Mellő szarv betegségek

A *spinalis izomatrophia* (SMA) a spinalis motoneuronok degeneratív betegsége, melyet a survival motoneuron protein (SMN) génjében levő, AR módon öröklődő defektus okoz. A bulbaris motoneuronok érintettsége *Kennedy-szindrómát* okoz. Ez X-hez kötött betegség, melynek háttérben az az apoptózisban fontos szerepet játszó ligandfüggő transzkripció faktor, androgén receptor génjében található CAG repeat expansió áll.

### ▶ Amyotrophiás lateralsclerosis (ALS)

Az ALS általában sporadikus, de az esetek 5%-ában familiaritást is leírtak. Ennek háttérben leggyakrabban a szuperoxid-dizmutáz (SOD1) gén AD módon öröklődő mutációja áll. A SOD1a mitokondriális elektrontranszport és a citokróm P450 rendszer működése során felszabaduló szabad oxigéngyökök detoxikálását katalizáló citoplazmatikus protein.

### ▶ Perifériás idegek betegségei

A *hereditaer neuropathiák* (HN) a perifériás idegrendszer heterogén csoportját képezik. A molekuláris medicina fejlődésének köszönhetően ma már több mint 30 gén hibáját azonosították a HN-ban, melyek AD, AR, X-hez kötötten öröklődhetnek. Ez rendkívül nehézé teszi a betegség genetikai differenciáldiagnosztikáját. A klinikai gyakorlatban a perifériás myelin protein 22 (PMP22) genetikai vizsgálatát javasolt elsőként elvégezni. Amennyiben ennek eredménye negatív, az AD formákban javasolt az *EGR2* és *MPZ* gén, X kromoszomális öröklés esetén a *connexin 32* gén vizsgálatával kaphatunk eredményt. Az axonális típusú formákban a a mitofusin gén analízisével célszerű kezdeni a genetikai vizsgálatot.

### ▶ Izomdystrophiák

#### ▶ Dystrophinopathiák

A *Duchenne/Becker-izomdystrophia* (DMD) X-hez kötött, progresszív izomdystrophia, melyet a DMD-ben a dystrophin hiánya, BMD-ben csökkent expressziója vagy a csonkolt protein jelenléte okoz. A DMD/BMD esetek kb. egyharmada új mutációk eredménye, ugyanis az óriási dystrophin gén mutálódási esélye nagy. Az esetek kb. 60%-ában a multiplex PCR-rel, MLPA módszerrel kimutatható deléciók okozzák a betegséget, a többi esetben pontmutáció áll a háttérben. Ez utóbbi esetekben az izom immunhisztokémiai vizsgálata segít a diagnózis felállításában. Ha egy családban igazolódik a DMD/BMD, törekedni kell az anya szűrésére és a praenatalis diagnosztikára. Amennyiben deléció nem igazolódik a dystrophin génben és a pontmutáció kimutatására nincs lehetőség, a genetikai tanácsadás során fel kell hívni a család figyelmét a születendő kisfiú fokozott kockázatára, és javasolni kell a nemi szelekciót.

#### ▶ Végtagöv típusú izomdystrophia (LGMD)

Az LGMD a progresszív izombetegségek genetikailag heterogén csoportja, melynek AD és AR formái ismertek, melyekben a szarkolemmához kapcsolódó proteinek (sarcoglycanok, caveolin, dysferlin stb.), vagy egyes citolitikus molekulák (telethonin, titin stb.) rendellenessége

áll. A dominánsan öröklődő végtagöv típusú izom-dystrophia háttérében eddig három gén, a myotilin, lamin A/C, caveolin-3 hibáját igazolták. A recesszív formánál eddig tíz gén szerepét írták le. A genetikai vizsgálat előtt az etiológia pontosítására immunohisztokémiai vizsgálat és Western blot elvégzése javasolt.

A *dystrophia myotonica* (DM1) AD betegség, melyet a 19. kromoszóma egy nem transzlálódó régiójában lévő rendellenes CTG repeat okoz. A DM1-ben a CTG repeat-ek száma 100 és 750 között lehet. Anyai átörökítés esetén

a következő generációban a betegség sokkal súlyosabb lehet, az anticipáció következtében (a repeatek száma szignifikánsan megnövekedhet). A *proximalis myotoniás myopathia* (PROMM; DM2) is AD betegség, hasonló, de enyhébb klinikai tünetekkel, mint a DM1. Oka a Zn-finger protein gén 1 intronjában található CCTG repeat expanszió.

A *facioscapulohumeralis izomdystrophiában* (FSHD) a kórkép patomechanizmusa még nem tisztázott, ennek ellenére a genetikai vizsgálat a 4. kromoszómán elhelyezkedő D4Z4 repeatek számának csökkenése alapján 90%-os biztonsággal igazolja a betegséget.

#### Irodalom

1. Beal MF, Lang AE, Ludolph AC. *Neurodegenerative Diseases. Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics*. Cambridge University Press 2005.
2. Karpati G: *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. International Society of Neuropathology and World Federation of Neurology, 2002.
3. Molnár MJ, Kárpáti G: *Az izombetegségek alapjai és modern szemlélete*. Springer, Budapest, 2001.
4. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8-th Edition. McGraw-Hill, Ed: 2001.

## Liquorvizsgálatok. Gyulladásos idegrendszeri kórképek

Routine cerebrospinal fluid analysis. Neuroinflammatory disorders

### Sipos Ildikó

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: liquorvizsgálat, bakteriális meningitis, vírusos meningitis, HSV-1 encephalitis, HIV encephalitis  
Key-words: CSF analysis, bacterial meningitis, viral meningitis, HSV-1 encephalitis, HIV encephalitis

Az idegrendszerben külső ágens okozta (haematogen úton vagy a koponyaúr lokális gyulladásai, illetve külső sérülései útján terjedő) és autoimmun gyulladások egyaránt előfordulnak. A haematogen úton terjedő fertőzésekkel szemben a központi idegrendszert a vér-agy gát tight junction kapcsolatai, az ennél magasabb permeabilitású vér-liquor gát, illetve az agyi kapillárisok körüli Virchow–Robin-résekben található macrophag és microglia sejtek védik. Míg az astrocyták a fertőzésekkel szemben komplement-, illetve citokintermeléssel védekeznek, addig a neuronok elsődleges immunválaszban betöltött szerepe elhanyagolható. A plexus choroideus epithelsejtjei által folyamatosan termelt és az archnoidealis villusokon keresztül a duralis sinusokba felszívódó liquor számos feladattal bír. Mechanikus védelmet nyújt az agyállomány és a gerincevelő számára, tápanyagokat, illetve metabolikus bomlástermékeket szállít, részt vesz a nemsynapticus jelátvitelben. Ugyanakkor vér-agy vagy a vér-liquor gáton átlépő fertőző ágensek a liquorral az egész központi idegrendszerben szétterjedhetnek.

A **liquorvizsgálatnak** fontos szerepe van számos központi idegrendszeri kórkép differenciáldiagnózisában, így pl. az autoimmun eredetű vagy külső ágens okozta gyulladásos központi idegrendszeri kórképek, a CT-vel nem kimutatható subarchoidealis vérzés, illetve a leptomeningealis carcinomatosis gyanúja esetén. A lumbalpunkció során ajánlott kb. 12 ml minta vétele. A liquorban található sejtek mennyiségi és minőségi vizsgálatát a mintavételt

követő két órán belül el kell végezni. Neuroinfekció – különösen vírusfertőzések – gyanúja esetén a specifikus antitestek és antigének kimutatása PCR (polymerase chain reaction) technikával történik. A liquor összfehérje-, albumin-, immunoglobulin-, glükóz- és laktáttartalmának, a liquorban található sejtek mennyiségi és minőségi változásának, illetve kórokozó specifikus antitestek és antigének jelenlétének együttes vizsgálata hozzásegíthet a gyors és pontos diagnózishoz (1. táblázat) (1).

Számos központi idegrendszeri gyulladásban **intrathecalis Ig-szintézis** mutatható ki, amely a liquor kvantitatív vizsgálata során a liquor/szérum IgG ( $Q_{IgG}$ ) és albumin ( $Q_{alb}$ ) hányadosból származtatott IgG-index ( $Q_{IgG}/Q_{alb}$ ) emelkedéssel vagy az izoelektromos fókuszálás és immunfixálás során a liquormintában kimutatott oligoklonális IgG-sávok (OGS) jelenlétével igazolható. Az izoelektromos fókuszálás során mindig párhuzamosan vett liquor/szérum mintákat vizsgálunk. Mivel az OGS megjelenése a mintákban nem specifikus, ezért az eredmény értékelésekor a klinikai adatokat figyelembe kell venni. A kizárólag a liquormintában megjelenő OGS I. szintű evidenciák alapján szubakut sclerotizáló panencephalitis, sclerosis multiplex, neuroborreliosis és neurosyphilis esetén jellemző (2). Említést érdemel, hogy neuroborreliosis esetén az intrathecalis IgG-szintézis mellett jelentős, azt meghaladó mértékű intrathecalis IgM-szintézis is kimutatható (3). A liquor- és a szérummintában kimutatható identikus OGS jelenléte egyéb szisztémás

1. táblázat

Liquorparaméter-változások egyes neurológiai kórképekben

	ÖSSZFEHÉRJE (g/l)	GLÜKÓZ (mmol/l)	LAKTÁT	SEJTSZÁM	SEJTTÍPUS (per 3,2 µl)
Normálértékek	< 0,45	>0,4–0,5	<1,0–2,9	<15	MNC
Kórképek					PNC
Akut bakteriális meningitis	↑	↓	↑	>1000	
Virális neuroinfekció (meningo/encephalitis)	= / ↑	= / ↓	=	10-1000	PNC/MNC
Autoimmun polyneuropathia	↑	=	=	=	
Fertőzéses polyneuropathia	↑	=	=	↑	MNC
Subarachnoidealis vérzés	↑	=	=	↑	Erythrocyta, macrophag, siderophag, MNC
Sclerosis multiplex	=	=	=	= / ↑	MNC
Leptomeningealis metasztázis	↑	= / ↓	na	= / ↑	malignus sejtek

MNC: mononuclearis sejt, PNC: polymorphonuclearis sejt, ↑: növekszik, ↓: csökken, =: normál tartományon belül, na: nincs adat

gyulladásra (pl. lupus erythematosus), központi (akut disszeminált encephalomyelitis) vagy perifériás idegrendszeri gyulladásra (Guillain-Barré-szindróma) utalhat (1).

A **virális meningitis** az egyik leggyakoribb gyulladásos idegrendszeri kórkép, éves incidenciája 7,6/100 000 fő, azonban ez a szám az enyhe lefolyású, be nem jelentett esetek miatt valószínűleg erősen alábecsült (4). Klinikai tünetei részben megegyeznek a bakteriális meningitisével; hirtelen fellépő láz, fejfájás, fotofóbia, tarkókörtöttség. Tudatzavar, focalis neurológiai kórjelek nem vagy ritkán észlelhetők. A leggyakoribb kórokozók az enterovírusok (46%), a herpes simplex 2-es típus (31%), a varicella zoster (11%), a herpes simplex 1-es típus (4%), a HIV, illetve az Epstein-Barr-vírus (1%) (5). Immunszuppresszált egyénekben a cytomegalovírus okozta meningitis a leggyakoribb. A liquorban kimutatott mononuclearis pleocytosis és mérsékelt emelkedett összfehérje megerősítik a virális meningitis diagnózisát; a vírus azonosítása PCR-technikával történik. Fiatalabb életkorban az enterovírusok – különösen a Coxsackie A és B – a leggyakoribb kórokozók. Az általános tünetek mellett bőrelváltozások – herpangina, maculopaulosus kiütések – kísérhetik. Gyógyítása során konzervatív, tüneti terápiát alkalmazunk. A herpes simplex (HSV) encephalitis és meningitis két külön klinikai entitás; míg az előbbi életet veszélyeztető állapot, addig az utóbbi ép immunrendszerű egyénekben enyhe lefolyású kórkép, amelyet gyakran genitális herpesz fertőzés előz meg. A HSV-2 okozta meningitis egyharmadában a sacralis radiculomyelitis tünetei – leggyakrabban vizeletretenció, constipatio, paraesthesia – észlelhetők. A betegek 85%-ában a HSV DNS-e kimutatható a liquorból (6); kezelése során tüneti és antivirális terápia alkalmazandó.

A **bakteriális meningitis** incidenciája 5 /100 000 fő. Az esetek 80%-ban Pneumococcus- vagy Meningococcus-fertőzés mutatható ki (7). A mortalitás Pneumococcus-meningitis esetén 20–40%, míg Meningococcus meningitisben 3–30% (7). Láz, tarkókörtöttség és hirtelen fellépő tudatzavar esetén, bakteriális meningitis gyanúja

miatt – ha térfoglaló folyamat lehetősége kizárható – lumbalpunkciót kell végezni. Amennyiben a liquorban neutrophyl granulocytosis, emelkedett összfehérje- és alacsony glükózsint észlelhető, a kombinált antibiotikus terápiát – vancomycin + harmadik generációs cephalosporin (ceftriaxon, cefotaxime) – azonnal meg kell kezdeni. A továbbiakban a kórokozó Gram-festéssel vagy tenyésztéssel mutatható ki.

Az **encephalitis** esetén a tüneteket (fejfájás, levertség, nyugtalanság) lázas állapot előzi meg, majd az agyi parenchyma, különösen a corticalis neuronok érintettsége miatt korai tünetként tudatzavar és focalis neurológiai kórjelek is megjelennek. Az arbovírus-encephalitis egy része szezonális jellegű – nyáron és kora ősszel gyakoribbak. Európában a kullancs-encephalitis vírus, az USA-ban a St. Louis encephalitis vírus, míg Ázsiában, Afrikában és Ausztráliában a West Nile vírus okozta encephalitis a leggyakoribb (4). A HSV okozta encephalitis ezzel szemben sporadikus jellegű, a felnőttek esetében szinte kizárólag a HSV-1 vírus okozza. A korai tünetek megegyeznek az egyéb encephalitisnél tapasztaltakkal, később szaglási és ízérzési hallucinációk, temporalis lebeny izgalom, aphasia és átmeneti pszichotikus epizódok észlelhetők. A liquorban lymphocytosis (10–500 sejt/µl) és enyhén emelkedett összfehérjeszint észlelhető, az EEG-n lassú hullámok, míg a koponya-MR-en típusos esetben bilaterális, aszimmetrikus temporalis lebeny necrosis figyelhető meg. A magas mortalitás miatt a betegség gyanúja esetén azonnal Acyclovir terápiát kell beállítani, a HSV-1 DNS kimutatása a liquorból PCR technikával lehetséges (8).

A legfrissebb adatok alapján 33,2 millió HIV-fertőzött él a világon, 2007-ben 2,5 millió új HIV megbetegedést észleltek. A fenti számok tükrében a HIV-fertőzés tekinthető a leggyakoribb központi idegrendszeri vírusfertőzésnek. A HIV-fertőzés a CD4+ T-sejtek pusztulása révén az immunrendszer általános gyengüléséhez vezet, így egyéb, a központi idegrendszert érintő opportunisták – virális: JC-, cytomegalo- és herpeszvírus; gombás: asper-

gillosis, cryptococcosis; protozoon okozta: toxoplasmosis – alakulhatnak ki. A HIV a perivascularis résekben található CD4<sup>+</sup> macrophagokba jutva, azok sokmagvú óriássejteké történő átalakulást okozza. Ez a fertőzés kezdeti szakaszában elsősorban a perifériás idegrendszer működészavarához vezet (akut vagy krónikus demyelinizációs polyneuropathia), a késői szakban a központi idegrendszer működészavarában: encephalitis vagy myelopathia tüneteiben manifesztálódik (9). HIV-encephalitisben a vezető

klinikai tünetek a progresszív mentális hanyatlás, a viselkedésváltozás, az apathia és az ataxia. Neuropatológiai vizsgálattal a cerebrális fehérállomány pusztulása mellett a basalis ganglionok és a thalamusok érintettsége is megfigyelhető. A HIV-myelopathiákra főként az alsó thoracalis gerincvelőszakaszon megfigyelhető vacuolaris elváltozások jellemzőek. Klinikai tünetei a főként a hátsó és oldalsó kötélt érintettsége miatt kialakuló paraparesis, sensoros ataxia és incontinentia (9).

#### Irodalom

1. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:913-922.
2. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the log IgG-index. *Brain* 1990; 113:1269-1289.
3. Feder HM, et al. A critical appraisal of „chronic Lyme disease”. *N Engl J Med* 2007; 357:1422-1430.
4. Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* 2008; 336:36-40.
5. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66:75-80.
6. Shalabi M, Whitley RJ. Recurrent benign lymphocytic meningitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1194-1197.
7. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354:44-53.
8. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991; 337:189-192.
9. Esiri MM, Kennedy PGI. HIV infection of the nervous system and AIDS. In: Graham DI, Lantos PL (eds.). *Greenfield's Neuroptahology*. 6th. 1997; II. 15-25.

## A sclerosis multiplex és kezelési irányelvei

*Multiple sclerosis and its therapeutic guideline*

### Simó Magdolna

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

**Kulcsszavak:** sclerosis multiplex, McDonald-kritériumrendszer, immunmoduláns kezelés, neuromyelitis optica  
**Key-words:** multiple sclerosis, McDonald's criteria, immunomodulatory treatment, neuromyelitis optica

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer leggyakoribb neuroimmunológiai betegsége.

Prevalenciája a mérsékelt égövön 30–70/100 000.

Magyarországon 7–10 000-re tehető a betegek száma.

**Etiológia, patológia.** Az SM multifactorialis betegség, genetikai és környezeti faktorok együttes szerepe valószínűsíthető. A betegség alapja a központi idegrendszerben zajló autoimmun gyulladás, amelynek során a periférián aktiválódó T-sejtek keresztireagálnak a myelin egyes komponenseivel. Az autoimmun gyulladás következménye a myelin károsodása, illetve az axonok szekunder degenerációja. A myelinhiányos területeket nevezzük plakknak. Az aktív plakokban vér-agy gát zavar, perivascularis lymphocytás-plasmasejtes infiltráció, primer segmentális demyelinisatio észlelhető. A krónikus plakokban az astrocyta proliferáció tartós fennállása miatt hegeképződés (sclerosis) alakul ki. A betegség folyamán kialakuló axonlaesio már az akut gyulladással plakokban (a betegség korai fázisában) is kimutatható, a krónikus degeneráció klinikai tüneteit a betegség második (szekunder krónikus) fázisában lehet észlelni. A legújabb patológiai megfigyelések alapján az SM nem kizárólagosan a fehérállomány betegsége, a cortex érintettsége is megfigyelhető.

Az SM patomechanizmusa nem homogén, a legutóbbi évek vizsgálatai alapján négy altípus különíthető el. Egy betegen belül egy altípusra jellemző eltérések láthatók minden plakokban, ezek dominálónan vagy immunológiai vagy degeneratív folyamatot jeleznek. A különböző altípusok definiálása a későbbiekben a megfelelő, specifikus terápia megválasztása szempontjából alapvető fontosságú lehet.

**Kórlefolyás.** A betegek 65–80%-a az ún. relapszó-remittáló (RR-SM) altípusba tartozik, amikor a kórlefolyás hullámzó, rosszabbodásokkal, javulásokkal tarkított. A betegek nagy részénél évek, illetve egy-két évtizeden belül kialakul a szekunder krónikus lefolyásforma (SP-SM), ebben a stádiumban a tünetek hullámzása megszűnik, lassú progresszió figyelhető meg. Primer progresszív (PP-SM) kórlefolyás figyelhető meg a betegek 10–15%-ánál. Ebben a típusban a tünetek folyamatos rosszabbodása figyelhető meg. Ritka, mindössze a betegek 5–6%-át érinti a relapszó-progresszív kórforma (RP-SM), amikor a progresszív betegségelfolyást relapszusok is tarkítják.

**Diagnosztika.** Az SM diagnózisának felállításában az ún. McDonald-féle diagnosztikai kritériumrendszert al-

kalmazzuk. Ezen diagnosztikai algoritmus szerint a sclerosis multiplex diagnózisának felállításához a laesiók térbeli-időbeli disszeminációját kell igazolni.

Az eszközös vizsgálatok közül az elsőként választandó vizsgálóeljárás az MR. Koponya-MR során a demyelinisációs góccok jellegzetes eloszlásban, a kamrák körüli fehérállományban, juxtacorticalisan, a corpus callosumban mutatkoznak. Az SM-es góccok T2 képeken világos, jelintenzív laesio képében jelentkeznek. T1 képeken az axonlaesiót reprezentáló, ún. fekete lyukak láthatók, ugyancsak T1 képeken vizsgálják a kontrasztanyag halmozást, ami akut-szubakut stádiumú laesióra utal. Kamraközei góccok kimutatására alkalmasak a FLAIR képek. MR-spektroszkópiával vizsgálható a demyelinisatio, illetve axonpusztulás mértéke.

A vizuális kiváltott válasz vizsgálat (VEP) a látópálya igen érzékeny vizsgálómódszere, neuritis retrobulbaris esetén érzékenyebb módszer az MRI-nél. A liquor cerebrospinalis vizsgálata az utóbbi időben, a McDonald-kritériumok alkalmazásával párhuzamosan veszített jelentőségéből. Az SM diagnózisa felállítható a klinikum, valamint az MR-vizsgálat eredménye alapján, azonban, ha ezek a feltételek nem teljesülnek és liquorvizsgálatot végzünk, akkor vagy az emelkedett IgG-index, vagy az oligoclonalis gammopathia (OGP) tekinthető pozitív, a diagnózist alátámasztó leletnek.

**Tünettan.** A betegség a központi idegrendszer összes pályarendszerét, elsősorban a hosszú pályákat érinti. A n. opticus érintettség (neuritis retrobulbaris) igen gyakran első tünet, a sensoros pályák közül elsősorban a somatosensoros rendszer érintett. Motoros tünetek közül leggyakrabban paraparesis fordul elő, agytörzsi tünetek közül megemlítendő a gyakori internuclearis ophthalmoplegia. A cerebellaris tünetek változatosak, törzs-végtag ataxia, tremor fordulnak elő. Az autonóm tünetek közül a detrusor hiperreflexia, illetve a detrusor-sphincter dyssynergia dominál. Kóros fáradékonyság (fatigue), kognitív funkciócsökkenés, subcorticalis dementia, depresszió színezhetik a klinikai képet. Előfordulnak ún. paroxysmalis tünetek is (Lhermitte-jel, trigeminus neuralgia, dystonia, hemiataxia stb.), amelyek hirtelen kezdődnek, fél-egy perccig tartanak, naponta többszázszor is ismétlődhetnek. A betegek állapota az ún. EDSS (Expanded Disability Status Scale) skálával mérhető, illetve követhető.

**Kezelés.** A relapszusok kezelése nagy dózisu iv. adott szteroiddal történik, fulminans, súlyos esetekben plazmaferezis szobájön. A tüneti kezelés során a spasticitás csökkentése baclofennel, tizanidinnel érhető el. Detrusor hiperreflexiában antikolinerg szereket adunk, detrusor-sphincter dyssynergiában emellett intermittáló önkáteterezés válhat szükségessé. A fatigue kezelése amantadinnal történik. A paroxysmalis tüneteket carbamazepin, gabapentine adása mérsékelheti.

A hosszú távú immunmoduláns kezelés során interferon-béta-1a (Avonex, Rebif), interferon-béta-1b (Beta-

feron), glatiramere acetate (Copaxone) az elsőként választandó, öninjekciózás formájában adható szerek. A klinikai vizsgálatok alapján a három interferon készítmény, valamint a glatiramer acetat klinikai hatása számottevően nem különbözik. Mindegyik szer adása a relapszáló-remittáló betegségfázisban indokolt, a relapszusrátát csökkentik. A natalizumab (Tysabri) – monoklonális antitest – gyors progressziójú relapszáló-remittáló, illetve az interferonokra nem reagáló esetekben adható, havonta egyszer infúzióban. Igen jelentős mértékben csökkenti a relapszusrátát, illetve az MR-képeken látható góccok számát. Számos klinikai vizsgálat volt, illetve zajlik jelenleg is, ami az immunmoduláns szerek hatékonyságát, a dózis-hatás összefüggést, valamint a különböző szerek kombinációinak hatását vizsgálják.

Fontos kérdés a hosszú távú immunmoduláns kezelés elkezdésének időpontja. A korai kezelés elkezdése mellett szól, hogy a mozgáskorlátozottság, a rokkantság (disability) mértékét meghatározó degeneratív folyamatok a betegség kezdetén, a gyulladással párhuzamosan megkezdődnek. A nagyszámú klinikai vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy már az első relapszus idején, a klinikailag izolált szindróma (CIS) jelentkezésekor elkülöníthető egy rosszabb prognózisú, magas rizikójú betegcsoport (klinikai tünetek, illetve MR-eltérések alapján), akiknél az immunmoduláns kezelés elkezdése előnyt jelenthet. Magyarországon a 2008-ban érvényes szabályok szerint két éven belül jelentkező két relapszus esetén indikált az immunmoduláns kezelés elkezdése. Relapszusokkal járó progresszív SM kezelésében jön szóba a mitoxantron (Novantrone), amit háromhavonta infúzióban lehet adni. Alkalmazhatóságát kardiotoxicitása korlátozhatja, rendszeres kardiológiai kontroll, echovizsgálat szükséges. A primer progresszív forma lefolyását ezek a szerek nem befolyásolják.

A legújabb terápiás kutatások elsősorban a monoklonális antitesteket, a per os adható gyógyszeres lehetőségeket, a neuroprotektív szereket vizsgálják, emellett összejt-terápiával kapcsolatos kutatások is zajlanak.

**Differenciáldiagnosztikai** szempontból azon betegségek jönnek szóba, amelyek kórlefolyása, illetve az MR-felvételeken látható eltérések hasonlítanak SM-re: egyéb autoimmun kórképek (Sjögren, SLE, CIDP), vascularis betegségek, vasculitisek, tumor, funicularis myelosis stb. Fontos megemlíteni a neuromyelitis opticát (Devic-betegség), amelynek minél korábbi felismerése, az SM-től eltérő kezelése megakadályozhatja a súlyos neurológiai tünetek (paraplegia, látásromlás) fennmaradását.

**Speciális kérdések.** Terhesség során a relapszusok gyakorisága csökken, a szülést követő első hat hónap során azonban növekedhet a relapszusrata. A terhesség előtt alkalmazott immunmoduláns szerek visszaállítása javasolt ekkor. Miután az infekciók fokozhatják az exacerbációk kialakulását, javasolt az influenza elleni vakcinálás.

Magyarországon a sclerosis mutiplexes betegek ellátása, gondozása az SM centrumokban megoldott.

## Irodalom

1. McDonald WI, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
2. Polman CH, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the „McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58:840-846.
3. Multiple Sclerosis. *Continuum* 2004; 10(6).
4. Vécsei L, Komoly S. Sclerosis multiplex. *Therapia*, 2003.
5. Csépanyi T, Illés Zs. Klinikai neuroimmunológia. *Matyus-BENTEN*, 2005; 51-142.
6. Simó M, Barsi P, Arányi Zs. Predictive role of evoked potential examinations in patients with clinically isolated optic neuritis in light of the revised McDonald criteria. *Multiple Sclerosis* 2008; 14:472-478
7. Pugliatti M, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:700-722.
8. Tintore M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 1):37-43.
9. Malucchi S, et al. Predictive markers to interferon therapy in patients with MS. *Neurology* 2008; 70:1119-1127.
10. Kappos L, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6:431-441.

## A mozgás szabályozása

### Regulation of movements

#### Szirmai Imre

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: mozgató agykéreg, corticospinalis pálya, mozgásszabályozó körök, izomtónus

Key-words: motor cortex, corticospinal tract, subcortical circuits, muscle tone

Az akaratlagos mozgás szabályozásának szerkezetei a mozgató agykéreg, a basalis ganglionok, a thalamus és a cerebellum. A mozgatórendszer kimenetei a corticospinalis, corticobulbaris, corticoreticularis, reticulospinalis, rubrospinalis, vestibulospinalis és tectospinalis pályák.

A segmentalis motoros apparátust a gerincvelő  $\alpha$ - és  $\gamma$ -motoneuronjai, valamint a polysynapticus reflexív sejtjei alkotják.

Az akaratlagos mozgás alapelemei: (1) a tanult mozgás engramjainak aktiválása (praefrontalis és a parietalis asszociációs kéreg); (2) a mozgás tervezése; (3) a mozgás indítása (az agykéreg specifikus régiói és a striatalis és cerebellaris körök); (4) a synergiák működtetése (a cselekvő izmok, a testtartás, és az antagonisták szabályozása); (5) a mozgás végrehajtása; (6) a mozgás proprioceptív kontrollja; (7) a mozgás módosítása annak kivételén; (8) a mozgás vizuális és taktilis követése és végül (9) a mozgás megállítása.

#### A mozgató agykéreg

Mozgató kéregterületek: a primer motoros kéreg (Br4), a Br6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 8, 3, 1, 2, 5, 7, 19 mezők, valamint a cingularis kéregben a Br23 és 24 areák egy része. Az agykérgi mozgatósejtek a felső, centrális vagy corticalis motoneuronok. Egyes izmok izolált összehúzóását csak a Br4 mezőből lehet kiváltani, a Br6 $\alpha$  és Br8 mezők izgatása a fej és törzs csavarását, a Br5, Br7 mezőké összetett szinergiás mozgásokat vált ki.

a) **A primer motoros mező (Br4) agranularis kéreg** a gyrus praecentralist foglalja el. V. rétegében található a 100  $\mu$ m átmérőjű Betz-féle óriás pyramissejtek. A Br4 mező afferentációt kap a szomatoszenzoros kéregből, a premotoros és szupplementer motoros kéregből, a motoros

striatumból és a kisagyból. A Br4 areában a homunculus fejjel lefelé helyezkedik el úgy, hogy a lábfej, lábszár és a sphincterek, a kéreg medialis, a dorsolateralis felszínén pedig a medenceövi, a régió alsó harmadában a felső végtag, az arc, a nyelv, a gége és a garat centrális motoneuronjai találhatók. A kézüjjak centruma a faciolingualis területtel szomszédos, az arc-, rágó- és nyelvmok motoneuronjainak területei egymást átfedik. Bizonyos izmok szinergistáinak motoneuronjai több, egymástól távol eső mezőn belül is megtalálhatók. Ezzel valósul meg a jól ismert elv, hogy a mozgatókéreg mozgásmintákat tárol.

b) **A premotoros mező** (Br6 $\alpha$  és a Br6 $\beta$  motoneuronjai a törzsközeli és proximális vázizmokat idegzik be. Bemenete a frontalis szemmozgató központból, a szupplementer motoros kéregből és a thalamus nucl. ventralis lateralisból (VL) származik, efferens rostokat küld a primer motoros kéreghez, a FR-hoz és a spinalis motoneuronokhoz. A premotoros neuronok előkészítik a motoros kéréget a specifikus mozgás végrehajtására. Felhívó (fény- vagy hang-) inger után következő mozgásválasz latenciája rövidül. A terület szabályozza a végtagmozgások kivételéhez szükséges posturalis tartást. Összeköttetése a Br5 és Br7 szekunder érzőmezőkkel lehetővé teszi a szemkontrollal végzett mozgások precíz kivételét: a vizuális és akusztikus szignálokat összehangolja a mozgással.

c) **A szupplementer motoros area** a Br6 $\beta$  mező medialis felszínének a lobulus paracentrális előtti része. Bemenete a primer motoros és szomatoszenzoros mezőkből a Br7, a premotoros régiókból és a striatum közvetítésével a thalamus VL-ből származik. Efferenseket a primer motoros kéreghez, a FR-hoz küld, direkt összeköttetései vannak a gerincvelői motoneuronokkal, szerepe van a mozgástervezésben és előkészítésében, a distális végtagizomok beidegzésében és a taktilis ingerek segítségével

végzett exploratív mozgások ellenőrzésében. Izgalma a fej, a felső és az alsó végtagok komplex szinergiás mozgásait hozza létre. Gátolja a tükörmozgásokat és összehangolja az eltérő szekvenciájú mozgásokat. Részt vesz az izomtónus szabályozásában (corticorubralis rostok – *rubrospinalis pálya*). Az area károsodása *akinesist és mutismust* okoz. A terület sérülése után a felső végtag szenzoros ingerlése *kényszerfogást* vált ki.

A kéz akaratlagos mozgása PET-vizsgálatok szerint aktiválja nemcsak a contralateralis, hanem az azonos oldali szupplementer motoros kérget, az antagonisták területét. A mozgás elgondolása – annak végrehajtása nélkül – az ellenoldali szupplementer kéreg anyagcseréjét fokozza, a primer motoros kéregre nem hat. Az akaratlagos izommozgás indulása előtt 250–400 ms-mal felszín negatív készenléti (readiness, Bereitschaft) potenciál jelenik meg a vertexen mindkét oldalon a szupplementer és az ellenoldali primer motoros areáknak megfelelően. Feszültsége fokozatosan nő, majd 50–100 ms-mal a mozgás kivitele előtt meredek motoros potenciál alakul ki, az *ellenkező oldali primer motoros area* felett.

A horizontális tekintés *frontalis központja* (Br8) közvetlenül a premotoros area előtt van.

### A mozgató agykéreg sérülésének következményei

A mozgások agykérgi képviselete nem a beidegzett izmok tömegével, hanem a mozgások finomságával arányos. A nyelv, az ajak, a mutató- és hüvelykujj izmait beidegző motoros area területe nagyobb, mint a többi testrésze együttvéve. A nyakizmok, a medence-, a törzs-, a comb- és a csípőizmok, a rágó-, arc- és garatizmok kétoldali corticalis beidegzést kapnak. A lábszár és lábfej mozgató beidegzése nagyrészt kétoldali, a felső végtag distalis izmai az ellenoldali primer mozgatókéregből keresztezett beidegzést kapnak. A Br4 bántalmánál az ellenkező oldali kéz és az ujjak bénulása súlyosabb, mint a vállé, de a mindkét oldalról beidegzett csípő- és combizmok paresise enyhe fokú, ezért a súlyosan hemipareticus beteg állni és járni is képes. Kétoldali beidegzést kapnak az intercostalis és légzési segédizmok is, ezért centrális bénulásnál a mellkasi légzés nem károsodik.

A premotoros mezőből származó reticulospinalis rostok kb. 50%-a kereszteződés nélkül ipsilaterálisan száll le és az axialis és proximalis izmokat beidegző spinalis motoneuronokhoz. Ez magyarázza, hogy a centrális motoneuron károsodás után a vállöv-, törzs- és csípőizmok mozgása rendeződik először, és hogy axialis mozgások a végtagok törzsközeli izomcsoportjaiban kiterjedt féltekei károsodások után is megmaradnak azonban a kéz és az ujjak mozgása gyakran nem tér vissza. Az akaratlagos mozgás javulását, féltekei károsodás után, kielégítően magyarázni lehet a mozgatórendszer anatómiai viszonyaival és a nagyagykéreg működésének plaszticitásával.

### A corticospinalis pálya

A mozgatópályák a primer motoros areából, a premotoros, szupplementer motoros, szomatoszenzoros kéregből és a lobulus parietalis superiorból ered. A rostok

40%-a származik a Br4 areából, és mindössze 4%-a a Betz-sejtekből. A Br4 areában kb. 30 000 Betz-sejt található, a nyúltvelő pyramisán 1 millió mozgató axon halad át. A pyramispálya nem a Betz-féle pyramissejtekről, hanem a nyúltvelő pyramisáról kapta a nevét. A corticospinalis pálya a kéregből a corona radiatán keresztül a capsula interna hátsó szárában fut le, a rostok sorrendje előlről hátra: arc-felső végtag-törzs-alsó végtag. A pyramisrostok a pedunculus cerebri középső részén helyezkednek el, a pons basisán kötegekre bomlanak. A pyramison áthaladó rostok 85%-a a nyúltvelő alsó részén kereszteződik, a *tr. corticospinalis lateralis* a gerincvelő oldalkötegében száll le. A pyramisrostok 15%-a keresztezetlenül, azonos oldalon az elülső kötegben a fissura mediana anterior két oldalán mint *tr. corticospinalis anterior* halad lefelé, és egy része a megfelelő szelvényekben kereszteződik a gerincvelő commissura anteriorjában.

### A corticobulbaris pálya

A corticobulbaris pálya a leszálló corticospinalis pályáról leválva az agytörzsben a mozgató működésű agyidegek (V., VII., IX., X., XI., XII.) magjain végződik. A horizontális tekintés pályája a Br8 areából ered (*tr. cortico-ponto-mesencephalicus*), a capsula interna hátsó szárában a többi pyramisrost előtt fut a szemmozgató agyidegek (III., IV., VI.) magjaihoz.

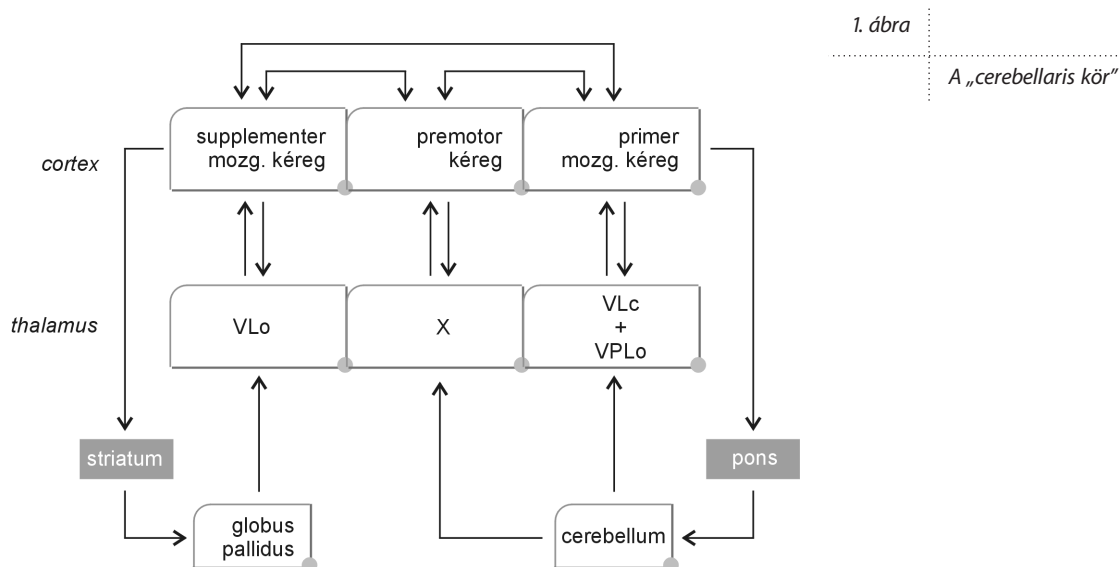
### A gerincvelő segmentalis motoros apparátusa

A corticospinalis és az agytörzsi leszálló rostok többsége interneuronok közvetítésével végződik az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -motoneuronokon. A motoneuronok myelinizált gyors vezetőségű  $A\alpha$ -rostjai a gerincvelőből kilépve a *mellső gyököket (radix anterior)* alkotják, melyek a *ganglion spinale* mellett egyesülnek a *hátsó gyökökkel (radix posterior) nervus spinalisszá*. Az érző- és mozgatórostok mellett a n. spinalisokban futnak a gerincvelő oldalszárából származó efferens és a paravertebralis ganglionokban átkapcsoló afferens vegetatív rostok. A gerincsatornából a foramen intervertebrálékön lépnek ki. A *motoros egység* a spinalis motoneuronból, azok axonjából és a hozzá tartozó izomrostokból áll. A myelinizált gyors vezetőségű  $A\alpha$ -rostok közvetlenül az izmokhoz haladnak, a beidegzés finomságától függően egy neurit kevesebb (kézizmok) vagy több izomrostot (pl. farizmok) idegez be.

### Mozgásszabályozó körök

Mindkét mozgásszabályozó kör az agykéregből indul és a thalamuson keresztül az agykéregbe kapcsol vissza. A „*striatum kör*” az agykéreg széles területeiről (motoros, somatosensoros és asszociatív) szedődik össze, a striatum (nucl. caudatus és putamen) kapcsol át a ventralis anterior (VA), ventralis lateralis (VL) vagy a ventralis lateralis oralis (VLo) – és mediodorsalis thalamus magokra, innen az agykéreg szupplementer motoros régiójába tér vissza, ahonnan corticocorticalis kapcsolatokkal zár a primer mozgatókéregben.





A „cerebellaris kör” az agykéreg szomatomotoros régióiból indul, a pons magokon átkapcsolva a kisagykéreg–nucleus dentatus–thalamus (VPLo, VLc és az X-areának nevezett magrészt) közvetítésével kapcsol vissza az agykéreg motoros területeire (1. ábra). A rendszerek méretét jelzi, hogy a cortico-ponto-cerebellaris köteg kb. 16 millió, a corticostriatalis rendszer kb. 110 millió axont tartalmaz mindegyik féltekében. A striatum kör és a cerebellaris kör funkciója jelentősen különbözik egymástól.

A cerebellum közvetlenül szabályozza a mozgás indítását és kivitelét „az akaratlagos mozgást a mozgástervhez igazítja”. A cerebellum a spinocerebellaris rendszeren keresztül direkt információt kap a gerincvelőből és az agytörzsből. A striatum kör a mozgás tervezésében és az összetett mozgásfeladatok megoldásában és a mozgás-minták tanulásában játszik szerepet a kognitív szerkezetekkel létesült kapcsolatai révén. A motoros striatum közvetlen információt a gerincvelő felszálló rendszereiből nem kap, nincs közvetlen hatása a spinalis működésekre.

### A striatum kör

A basalis ganglionok rendszere az alábbi magokból áll: *nucl. caudatus*, *nucl. accumbens*, *putamen*, *globus pallidus* (GP), *nucl. subthalamicus* (NST), *substantia nigra* (SN). A nucleus caudatust (NC) és a putamént együttesen *neostriatumnak* vagy *striatumnak* nevezzük. A *nucleus lentiformis* (lencse-mag) nevezett szerkezet külső részét a *putamen*, belső, halványabb részét pedig a *globus pallidus* alkotja. A GP *pars internára* (GPI) és *externára* (GPe) osztható. A *nucl. subthalamicus* a thalamus VL mag alatt található. A *substantia nigra* két része a *dorsalis pars compacta* (SNc) és a *ventralis pars reticularis* (SNr). A GPI és a SNr hisztológiai szempontból hasonló szerkezetek, a mozgásszabályozásban egységnek tekinthetők. A caudatum és a putamen szöveti felépítése hasonló, funkciójuk azonban jelentősen különbözik. A pu-

tamen elsősorban a vázizmok mozgását szabályozza, kiesése mozgászavart eredményez, ezért a neve *motoros striatum*.

A caudatum *centrális és dorsolateralis* része mind a szemmozgásban, mind a mozgásszervezésben, a gondolkodásban, azaz executív funkciókban részt vesz. A ventralis és ventromedialis magrésznek (*asszociációs striatum és limbicus striatum*) a memória, emóciók, a magatartás szabályozásában van szerepük. A putamen a globus pallidus mindkét (GPe és GPI) területével, mind a SNr-sal kapcsolatban áll. A GPI és a SNr a basalis ganglionok kimenetét képezik, amelyekből rostrendszer vezet a thalamus ventrolateralis oralis (VLo) és ventralis anterior (VA) magjához. A thalamocorticalis projekciók főként a szupplementer motoros kéregben, kisebb számban a premotoros és primer motoros kéregben végződnek.

### A basalis ganglionok neurotranszmitter-rendszereinek működése

A *basalis ganglion kör* direkt és indirekt pályarendszerekből áll. A *direkt cortex-neostriatalis pálya* excitatoros működésű glutamaterg neuronokat tartalmaz. A striatumból mind a GPI-hez, mind az SNr-hoz GABAerg és substance P átvitelű neuronok kapcsolnak át, ez a rendszer gátló hatású. A GPI-ből és a SNr-ből ugyancsak gátló hatású GABAerg pálya éri el a thalamust. A direkt pályarendszer elsősorban D1 dopaminreceptorokat tartalmaz. A thalamus akkor aktiválja a szupplementer motoros kérget, ha a gátlás alól felszabadul. Ez akkor lehetséges, ha a striatum gátolja a GPI és SNr gátlását a thalamus VA és VLo magjaira.

Az *indirekt pálya*: A striatumból a gátló pálya (GABA és encefaliner g szinapsisok) a GPe-ba vezet, majd innen a nucleus subthalamicusba, amelyet GABAerg gátlás alatt tart, végül glutamaterg excitatoros szinapsisokkal kapcsol vissza a kimeneti magokhoz (GPI, SNr). Az indirekt pálya elsősorban D2- (GABA-encefalin) receptorokat tartalmaz.

A corticostriatalis serkentés a GPe-ban GABA- és encefalinmediált gátlást hoz létre, amely felszabadítja a gátlás alól a nucl. subthalamicust (NST). A NST glutamáterg rendszereken keresztül aktiválja a kimeneti gátló magokat (GPi és SNr), amelyek a thalamus működését gátolják, így a szupplemter motoros kéreg aktiválása csökken. A SNC-ból származó dopamin a striatum direkt striatopallidális pálya D1-receptor-helyeit serkenti, a D2-receptor-helyeket viszont az indirekt striatopallidális pályában gátolja.

Parkinson-kórban a substantia nigra pars compactában csökken a dopamin mennyisége, amely a striatumon keresztül a gátló hatású GABAerg mechanizmusok aktiválásával jár együtt. A D2-receptorok túlműködése miatt, mivel a dopaminhiány az indirekt pálya hiperaktivitását okozza, a GPe nem tudja gátolni a nucl. subthalamicust. Az utóbbi túlműködése a GPi és a SNr működését fokozza, amely GABAerg gátlást okoz a thalamusban – ennek következtében a thalamocorticalis glutamátmediált aktiválás nem jöhet létre. Az eredmény akinesis, rigor és tremor, a járás, állás és posturalis reakciók romlanak. A normálistól eltérő mozgással és az izomtónus megváltozásával járó mozgászavarokat, reflexeltérések bénulásos és pyramisjelek nélkül sokan ma is **extrapyramidalis betegségeknek** nevezik, szemben a centrális motoneuronok károsodásával. A XIX. század végén ismerték fel, hogy a primer mozgatómezőn kívüli kéregrészekből is lehet ingerléssel mozgást kiváltani, ezek kapták az „extrapyramidalis area” nevet. A Br4 area kiirtása után a nyúltvelői pyramisok rostjainak csak 27–40%-a pusztult el, ezért az épen maradt rostozatról azt gondolták, hogy azok „extrapyramidalis” areákból erednek. A corticospinalis pálya 60%-a a premotoros, szupplemter motoros és szomatosenzoros areából ered. Az extrapyramidalis megjelölés jogosultságát az 1980-as években a basalis ganglionok kapcsolatainak felismerése kétségessé tette. A striatum kör ugyanis zárt, kimenete a corticospinalis pálya. Ezen keresztül éri el a gerincvelői motoneuronokat, és nem a pallido-reticulospinalis és pallido-nigro-reticularis pályákon. Az extrapyramidalis betegségek helyett ma már *mozgászavarokról*, illetve a *basalis ganglionok betegségeiről* beszélünk.

### A cerebellum a mozgásszabályozásban

A cortico-ponto-cerebellaris axonok a cerebellaris kéregben végződnek, a Purkinje-sejtek axonjai a nucl. dentatusban, az intermedier zónából származók a nucl. interpositusban, a középvonali szerkezetek axonjai a nucl. fastigiában kapcsolnak át. Ezen egységek funkciója különböző. A nucl. dentatus rendszer magasszintű integrátor, a mozgást az elképzelt célhoz igazítja, függetlenül az izmok aktuális állapotától. A nucl. interpositus rendszer a mozgáselemeket és a mozgásminták időzítését szabályozza. A vermis és az intermedier zóna küld rostokat az agytörzsbe és gerincvelőbe leszálló rendszerekhez. Ezek a nucl. ruber magnocellularis részén (tr. rubrospinalis) és a vestibularis magokon kapcsolnak át, és közvetlenül hatnak a spinalis motoneuronok működésére.

### A prefrontalis körök működése

A striatalis és cerebellaris rendszeren kívül az akaratlagos mozgás szabályozásában közvetve az alábbi körök vesznek részt:

a) *A szemmozgató kör* a frontalis tekintési központból (Br8) ered, de a prefrontalis és hátsó parietalis kéregből is kap rostokat. Az axonok a caudatum centrális részében, a globus pallidus dorsomedialis részében és az SN ventromedialis részében kapcsolnak át, s a VA és a dorsomedialis (DM) thalamusmagok közvetítésével térnek vissza a frontalis szemmozgató központba. Ez a kör a saccadok szervezésében játszik szerepet.

b) *A dorsolateralis prefrontalis kör* a frontalis lebeny convexitasáról ered (Br8, 9, 10 egy része, 11, 46), elsősorban a caudatum dorsolateralis részéhez projiciál. A rostok innen a GPi dorsomedialis és a SN rostralis részéhez haladnak a direkt pályán keresztül, és a GPe-án a nucl. subthalamicushoz, majd az indirekt pályán keresztül a GPe-ből az SN-ba kapcsolnak át. A pallidumból és az SN-ból a neuronok a thalamus VA és DM magján át visszakapcsolnak a dorsolateralis kéregbe. A *dorsolateralis prefrontalis kör* működészavara *dorsolateralis szindrómát* okoz; elsősorban az executív funkciók romlanak. Gyengül a flexibilitás, a hipotézisalkotás, a feladatok tanulása, a konstruktív képesség és romlik a beszéd folyamatossága.

c) *Orbitofrontalis lateralis kör* az inferolateralis (Br10, 11, 12, 13, és 47) prefrontalis kéregből ered, és a nucl. caudatum ventromedialis magrészében kapcsol át, melynek direkt összeköttetése van a pallidum dorsomedialis és a SN rostromedialis részével. Az indirekt pálya magában foglalja a GPe-t és a nucl. subthalamicust, amely a caudatumból kap, a GPi-ba és a SN-ba küld rostokat. A pallidum és a SN a thalamus VA medialis részéhez és a DM maghoz kapcsolódik, amelyből a kör az orbitofrontalis kéregben zárul. Ez a rendszer a magatartás- és viselkedésminták tanulásában és kiválasztásában játszik szerepet. Sérülése impulzivitást, gátlástalanságot okoz.

d) *Elülső cingularis kör*: a Br24, 32 a *limbicus striatumhoz* kapcsolódik (nucl. accumbens, a tuberculum olfactoriumot, a caudatum és putamen ventromedialis része). A pallidumból és a SN-ból származó efferensei a thalamus DM paramedialis részéhez, valamint a ventralis tegmentalis areához, a habenulához, a hypothalamushoz és az amygdalához vezetnek. A kör a DM-on keresztül tér vissza a cingularis kéregbe. Az elülső cingularis kör részt vesz a figyelem, gondolkodás, a memória és az érzelmek szabályozásában is.

Az agytörzs mozgásszabályozásra kifejtett hatását itt nem tárgyaljuk, ezzel kapcsolatban az irodalomra utalunk (*Szirmai, 2005*).

### Az izomtónus szabályozása

Az izomtónus az izmok nyújtási állapotától függő, akaratlan izomfeszülés. Az izomtónust a *spinalis és supraspinalis* szerkezetek szabályozzák. Az előbbiekhöz tartoznak: (1) a monosynapticus reflexív; (2) a gamma-hurok, (3) a spinalis polysynapticus reflexek. A supraspinalis szabályozást (1) a mozgató agykéreg; (2) a mesencephalon;

(3) a formatio reticularis és (4) a vestibulospinalis pályarendszerek. A belépő rostok nagyobb része a motoneuronokra kapcsol át, melyek a gerincvelői szelvényhez tartozó izom contractióját hozzák létre. Ez a *monosynapticus gerincvelői reflexív*, mely a mélyreflexek fiziológiai alapját képezi. Az izomorsókon dinamikus és statikus  $\gamma$ -effereensek végződnek. A  $\gamma$ -hurok az izomorsó ingerlékenységét a munkaizomrost rövidüléséhez igazítja. A *polysynapticus szabályozás* lényege, hogy az A $\alpha$  afferensek nemcsak az agonista izmot beidegző spinalis motoneuronhoz, hanem egy gátló interneuronon keresztül az antagonista motoneuronhoz is átkapcsolnak, és annak működését gátolják. A másik szabályozó mechanizmusban a Renshaw-sejteket az  $\alpha$ -motoneuronok collateralisok révén aktiválják, ennek hatására a gátló interneuron gátlódik. A fenti mechanizmus a ciklikus mozgásokban (járás) játszik szerepet.

a) *Spasticus tónusfokozódás*: a centrális bénulást spasticus tónusfokozódás kíséri, amely az antigravitációs izomokban (a felső végtagon a hajlítókban, az alsón a térdfe-szítőkben és a láb plantarflexoraiban) lép fel. A spasticus kar passzív lassú nyújtása során az ellenállás fokozódik, a hirtelen nyújtás az ellenállást legyőzi (zsebkéstünet).

A Br4 area körülírt károsodása nem okoz spasticus izomtónus-fokozódást a bénult végtagokban, viszont a szupplementer és praemotoros területek vagy összeköttetések bántalma, valamint a corticospinalis és reticulospinalis pályák féloldali károsodása *predilekciós*, azaz a felső végtagon flexiós, az alsón extenziós, szerzői nevén *Wernicke–Mann-tónusfokozódást* idéz elő. A primer motoros kéreg körülírt laesiója flaccid paresist okoz, hasonlóan a pedunculus cerebri és a nyúlvtelvi pyramis igen ritka, izolált sérüléséhez. A praemotoros mező izolált károsodásánál a proximalis izmok (vállöv) gyengesége észlelhető a kar- és kézzimok flexiós eloszlású spasticus tónusfokozódásával.

#### Irodalom

1. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9:357-381.
2. Alexander GE, DeLong MR. Organization of supraspinal motor systems. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds.): *Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology*. W.B. Saunders Comp., London, 1986; (1):352-369.
3. Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50:873-880.
4. DeLong MR, Alexander GE. Organization of basal ganglia. In: Asbury AK, McKhann GM, Duus P (eds.). *Topical Diagnosis in Neurology*. Georg Thieme Vlg., Stuttgart, New York, 1989.
5. Formisano R, Barbanti P, Catarci T, et al. Prolonged muscular flaccidity: frequency and association with unilateral spatial neglect after stroke. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:313-315.
6. Fries W, Danek A, Scheidmann K, Hamburger CH. Motor recovery following capsular stroke. *Brain* 1993; 116:369-382.
7. Ghez C. The cerebellum. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. (eds.). *Principles of Neurological Sciences*. 3th. Elsevier, New York, 1991; 626-646.
8. Louis ED. The origin of the term „extrapyramidal” within the context of late nineteenth- and early twentieth-century neurophysiology and neuropathology. *J Hist Med Allied Sci* 1993; 48:68-79.
9. Szirmai I (szerk.): *Neurológia. Medicina, Budapest, 2005.*

Féloldali gerincvelő-sérülés után az alsó végtagon nem extenziós, hanem flexiós tónusfokozódás alakulhat ki, az inkomplett harántsérülés paraparesissal és extenziós-adductiós paraspasmussal jár.

A „*spasticus paresis*” nem a centrális bénulás szinonimája. A felső motoneuron enyhe fokú bántalma sok esetben nem izomgyengeséget és spasmust, hanem a distalis finom beidegzés kiesését okozza. A centrális motoneuronok kiterjedt kiesése paresist okoz. Ezzel szemben a gerincvelői corticospinalis pálya lassan kialakuló károsodásának következménye tetra- vagy paraspasmus, a durva izomerő viszont megmarad.

b) *Rigor*: a rigor, a spasticus tónusfokozódással ellentétben, mind az agonista, mind az antagonista izomzat fokozott tónusa, amely a végtagok minden irányú mozgásánál egyforma, a mozgás sebességétől független. A *rigor patofiziológiája* tisztázatlan. Ismert tény, hogy Parkinson-kórban az ínreflexek normálisak, ellentétben a centrális motoneuron laesióval, ahol az ínreflexek fokozottak. Az *akineticus rigid szindróma ismérvei az akinesis vagy bradykinesis és rigor*; a striatum dopaminerg ingerületátvitelének zavara miatt vagy a striatum kiterjedt sérülése következtében alakul ki.

Az izomtónus csökken, ha hátsó gyök károsodik, a spinalis motoneuronok kiesnek (Heine–Medin-kór, spinalis izomatropia) a perifériás kevert idegek bántalma és a mellső gyökér károsodása esetén. A cerebellaris féltekék sérülése azonos oldali hypotoniát okoz. Hirtelen kialakuló gerincvelő-harántlaesio a *Monakow-féle diaschysishez* vezet (flaccid paresis, areflexia), amely hetekig fennmaradhat. Ezután alsó végtagi flexiós tónusfokozódás alakulhat ki, megjelennek a pyramisjelek és a spinalis automatizmusok.

## Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák

*Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes*

### Takáts Anamária

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: Parkinson-kór, Lewy-test-betegség, motoros és nem motoros tünetek, differenciáldiagnosztika

Key-words: *Parkinson's Disease, Lewy body pathology, motor and non-motor symptoms, differential diagnosis*

**A Parkinson-kór előfordulása** a 65 év alatti lakosságban már több mint 200 fő/100 000 lakos, 65 év felett a tíz-húszszorososa. Magyarországon több mint 20 000 beteggel számolhatunk. A betegség előfordulása várhatóan nő, a 2040-es évekre a jelenlegi betegszám csaknem négyszeresével számolnak.

*A központi idegrendszeri betegségek száma az egész világon, így Európában is drámaian növekszik. Nem véletlen, hogy „Az agy évtizede” után az Európai Unión belül létrehozták az „Európai Agy Tanács”-ot (European Brain Council). Adataik alapján a Parkinson-kór a második leggyakoribb degeneratív idegrendszeri betegség, jelentősege rohamosan nő nemcsak egészségügyi, hanem szociális, társadalmi és gazdasági szempontból is. Prevalenciáját ma már 200–400/100 000 lakosra teszik*

**A Parkinson-kór oka** ismeretlen. Genetikai és környezeti toxikus tényezők együtthatása szükséges a klinikai tünetek manifesztációjához. Családi halmozódás csak az esetek mintegy 5-10%-ában figyelhető meg. A Parkinson-kór a konformációs betegségek közé, ezen belül az alpha-synucleinopathiák közé tartozik.

**A Parkinson-kór és a Parkinson-szindrómák** a mozgászavarok akineticus-rigid tünetekkel jellemezhető csoportjába tartoznak. Parkinson-kórban (idiopathiás Parkinson-szindróma) a substantia nigrában, valamint más agytörzsi magvakban, így a locus coeruleus, a raphe magvak és a nucleus dorsalis nervi vagi idegsejtjeiben zárványok, Lewy-testek mutathatók ki. Ezek a zárványok ubiquitin-pozitivitást mutatnak, és a kórképet az alpha-synucleinopathiák közé soroljuk.

A diagnózist a klinikai tünetek alapján állítjuk fel. Jelenleg nincs még olyan biológiai marker, laboratóriumi vagy műszeres vizsgálat, ami egyértelműen biztosítaná a kórismét. A funkcionális képalkotó vizsgálatok egyre biztosabban segítenek a Parkinson-kór és az egyéb eredetű Parkinson-szindrómák elkülönítésében, azonban e módszerek (PET és SPECT) rutinszerű használata ma még világszerte korlátozott. A Parkinson-kór biztos klinikai felismerése a legújabb vizsgálatok szerint élőben legfeljebb 90%-os.

A Parkinson-kór tünetei szisztémás degeneratív idegrendszeri betegségekben, gyógyszerek mellékhatásaként, toxikus ártalmak következtében, idegrendszeri gyulladást és többszörös traumát követően, valamint az idegrendszer vascularis betegségeiben is kialakulhatnak.

Parkinson-kórban a motoros tüneteken kívül nem motoros tüneteket is megfigyelhetünk, ezek jelentősége egyre

nő. A nem motoros, majd motoros tünetek kialakulásának a magyarázatát a Braak-beosztás alapján érthetjük meg.

A nem motoros tünetekért felelős szerkezetek (nyúltvelői raphe magvak, pontin magvak, nucleus coeruleus) károsodása megelőzi a motoros tünetekért felelős substantia nigráét. Az is elképzelhető, hogy a fent említett struktúrák károsodása párhuzamosan halad előre, de a motoros tünetek azért „késnek”, mert a dopaminhiányt a striatum sokáig kompenzálni tudja (70–80%-os dopaminhiányig).

**Nem motoros tünetek Parkinson-kórban.** A depresszió és pánikrohamok előfordulása Parkinson-kórban 40%. Gyakran megelőzik a motoros tüneteket. A depresszióért mindazon struktúrák szerkezeti károsodása tehető felelőssé, amelyekben a hangulati életet szabályozó neurotranszmitterek (dopamin, noradrenalin, szerotonin) termelődnek, így a s. nigra mellett a raphe magvak és a locus coeruleus idegsejtjei.

Parkinson-kór korai stádiumában visuospatialis funkciózavar (felidézés, mintaváltás, válasz, illetve megoldás kidolgozása, a környezeti változásokra adott hibás válasz) mutatható ki memóriazavar mellett. Utóbbi a munka memóriazavarát (rövid távú felidézés, ellentétes ingerek hibás gátlása), az összerendezés, lényeglátás, időbeli elrendezés, a kondicionált asszociált tanulás és a procedurális tanulás károsodását jelenti. A kivitelezés és megvalósítás zavara (dysexecutiv szindróma) a probléma megoldó gondolkodásban, a jövőre irányuló tervezésben és magatartás-zavarban (belátás hiánya, kritikátlanság) nyilvánul meg. A már károsodott executiv teljesítmények és a memóriazavar romlása a betegek 40%-ában a betegség késői stádiumában ún. frontális demenciához vezet. A demencia a késői motoros tünetekkel párhuzamosan alakul ki (Parkinson-kór demencia). A betegség tartama és a demencia kialakulásának összefüggését PET-vizsgálatokkal is alátámasztották. A motoros tünetek után egy éven belül kialakuló demencia diffúz Lewy-test-betegség lehetőségét, a betegség korai szakaszában jelentkező elesések súlyos frontális tünetekkel PSP valószínűségét vetik fel. Parkinson-kórban a hypothalamus, az agytörzs, a gerincvelő intermediolaterális sejtszövetje és a sympathicus ganglionok is károsodnak, aminek következtében autonóm zavarok alakulnak ki. Ezek a károsodások a betegség kezdeti és korai stádiumában csak szubklinikus tüneteket okoznak. Az autonóm zavarok termoregulációs és vérnyomás-szabályozási zavart (orthostaticus hypotonia), vizelettartási zavart, szexuális diszfunkciót foglalnak magukban. Parkinson-kórban gyakori az alvászavar (felébredés,

REM változás, tremor, immobilitás, fájdalom), de az alvászavart az antiparkinson terápia is okozhatja (rémálomok, hallucinációk, insomnia, nappali álomosság, elalvás). A betegség szövődhet alvási apnoéval, nyugtalan lábbal (restless legs), magatartászavarral. Parkinson-kórban ismert panasz a zsibbadás, fájdalom, „off”-ban az égő érzés, a görcsös feszülések, a fájdalmas dystoniák. Nem ritka az acathisia, a fejfájás, a nyak- és hátfájdalom.

A motoros tünetek előtt jelentkező tüneteket (szaglászavar, alvászavar, depresszió, pánikrohamok, obstipatio) nem motoros Parkinson-kórnak is nevezik.

A motoros tünetek között négy alaptünetet, hypokinesist, rigort és nyugalmi tremort, majd az előrehaladott betegségben tartási instabilitást különböztetünk meg. Ezek közül legalább kettő jelenléte szükséges a diagnózishoz. Parkinson-kórban a tünetek kezdetben féloldaliak, és az aszimmetria a betegség lefolyása során mindvégig megfigyelhető. A felső végtagok mindig érintettek. A tartási instabilitás ugyanúgy, mint a freezing (befagyás) vagy az elesések csak a későbbi stádiumokban alakul ki. A betegség progresszióját legjobban a hypokinesis és a tartási instabilitás jelzi. Parkinson-kórban a betegek kb. egyharmadában nincsen tremor, ha van, az kezdetben mindig nyugalmi, időszakos, kis amplitúdójú, és hosszú ideig nem okoz funkciózavart. A nyugalmi tremor mellett egy év után más tünet is (rigor és/vagy hypokinesis) megjelenik, a Parkinson-kór nem monoszimptomás betegség. Parkinson-kór és essentialis/familiaris tremor együtt is előfordulhat. Parkinson-kórban a levodopa mindig hatásos.

### Parkinson-szindróma szisztémás idegrendszeri betegségekben

#### ▶ Multiszisztémás atrophia (MSA)

Az MSA sporadikus, felnőttkori kezdetű, az alpha-synucleinopathiákhoz tartozó, degeneratív idegrendszeri betegség. A betegséget striatonigralis degenerációnak (ha Parkinson-szindróma tünetei álltak az előtérben), olivopontocerebellaris degenerációnak (kisagyi tünetekkel az előtérben) vagy Shy-Drager-szindrómának (vezető autonóm tünetekkel) nevezték. Ezek a betegségek egy entitást képeznek, 1968 óta *Oppenheimer* javaslatára multiszisztémás atrophia az elnevezés. A betegség entitását szövettani vizsgálatokkal *Papp és mtsai* igazolták. Ezüstözhető oligodendrogliá zárványokat mutattak ki, amelyek semmilyen más idegrendszeri betegségben nem fordulnak elő.

A klinikai tünetek között Parkinson-szindróma, kisagyi tünetek és az autonóm funkciók zavara fordulhat elő bármilyen kombinációban. A domináló klinikai tünetektől függően cerebellaris (MSA-C), illetve striatonigralis (MSA-P) típust különböztetünk meg. Autonóm zavar mindig kialakul. A leggyakoribb figyelmeztető jelek (red flags) MSA-ban:

- ▶ korai esések,
- ▶ gyors progresszió,
- ▶ orofaciális dystonia,
- ▶ camptocormia,
- ▶ pisa-tünet,
- ▶ dystonia,
- ▶ inspirációs stridor.

#### ▶ Progresszív supranuclearis bénulás (PSP)

A konformációs betegségek között a taupathiákhoz tartozó betegség. A kórkép legjellemzőbb tünete a vertikális tekintészavar a Parkinson-szindróma tüneteivel mellett. A lefelé tekintés korlátozott elsősorban. A felfelé tekintés gyengesége gyakori időskorban és egyéb Parkinson-szindrómákban is. Míg az akaratlagos lefelé tekintés kivétel, addig a fej passzív hátrahajtasakor, a „babafej-tünet” kiváltása során, a bulbusok lefelé kitérnek. A Parkinson-szindróma tüneteivel közül elsősorban axialis tünetek (pl. rigor a nyakizmokban, törzsbrazykinesia) alakulnak ki. Korán károsodnak a tartási reflexek, ami megmagyarázza a betegségre jellemző korai eleséseket. A járászavar a betegség kezdeti tünete lehet hátraeséssel. Gyakori a freezing, a nyakban a rigor (a végtagokban nem) és a dystonia. Akaratlan szemcsukás a szemhéjmelő izmok gátlása miatt következhet be, a becsukott szemet nem vagy alig tudja kinyitni a beteg, de a musculus orbicularis oculi működése zavartalan (ún. szemnyitási apraxia). A frontális típusú demencia szintén a betegség jellemző tünete közé sorolható.

### Parkinson-szindróma demencia betegségekben

#### ▶ Alzheimer-kór

Szövődhet Parkinson-szindróma tüneteivel, illetve nem ritka Alzheimer-kór és Parkinson-kór együttes előfordulása. Az elkülönítésben segít, hogy Alzheimer-kórban a mozgászavar mellett corticalis góctünetek (apraxia, aphasia, dyscalculia, dyslexia stb.) észlelhetők.

#### ▶ Diffúz corticalis Lewy-test-betegség (DCLB)

Kognitív zavar, epizodikus delirium, a betegség kezdetén jelentkező vizuális hallucinációk a jellemzők, Parkinson-szindróma motoros tüneteivel vagy anélkül.

A memória – és figyelemzavar, a visuospatialis tájékozódás zavara kezdeti tünet lehet. Elsősorban a felidézés, a kivitelezés és problémamegoldás károsodik, és Parkinson-szindróma akineticus tünete alakulhatnak ki. A neuroleptikus kezelés gyakran súlyosbítja a mozgászavart, ezt nevezik neuroleptikus érzékenységnek.

A Lewy-testek először a praefrontális kéregben alakulnak ki. A spektrum Lewy-test-betegség értelmében, az agytörzsi Lewy-test-megjelenés Parkinson-kórra jellemző mozgászavart, a corticalis Lewy-test-megjelenés frontális típusú demenciára jellemző klinikai tüneteket idéz elő.

#### ▶ Frontotemporalis demencia

A frontotemporalis demenciát a személyiség és a szociális viselkedés megváltozása (gátlástalanság, kritikátlanság, figyelemzavar), perseveratio, sztereotíp magatartászavar, indulatosság, csökkent belátás, memóriazavar jellemzi. Ritkán észlelhető akineticus-rigid Parkinson-szindróma. A biztos diagnózist szövettani, illetve genetikai vizsgálat adja meg.

#### Corticobasalis degeneratio (CBD)

A kórkép a taupathiákhoz tartozik. A basalis ganglionok működészavarára és corticalis, gyakran a domináns parietális kéreg károsodására utaló tünetek alakulnak ki.

Féloldali, akinetikus-rigid, dystoniás végtag a legjellemzőbb tünete a betegségnek. Apraxia (ideomotoros vagy tagkineticus apraxia), chorea, myoclonus, tartási zavar, akciós tremor, corticalis érzészavar (pl. astereognosis,

diszkriminációs zavar), aphasia, pyramis- és pseudo-bulbaris tünetek alakulhatnak ki. Jellemző az ún. „idegen kéz” jelenség: az érintett végtagban komplex, akaratlagosan nem befolyásolható mozgások lépnek fel.

### Irodalom

1. Litvan I, Bathia KP, Burn DJ és mtsai. SIC Task Force Apraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. *Movement Disorders Society Scientific Issues Committee Report. Mov Disord* 2003;18:467-486.
2. Poewe W, Wenning GK. Atypical Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2005; 20(suppl 12):12.
3. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2007.
4. Köllensberger M, Geser F, Klaus S és mtsai. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23:1093-1099.

## A tremorok differenciáldiagnózisa

*Differential diagnosis of the tremors*

### Kamondi Anita

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: esszenciális tremor, Parkinson-kór, tremorometria  
Key-words: *essential tremor, Parkinson's disease, tremorometry*

A tremor valamely testrész akaratlan, ritmusos mozgása. Alacsony amplitúdójú, fiziológias tremor minden egészséges embernél megfigyelhető. Az egyébként panasztmentes 55 év feletti személyek több mint 90%-ában a fiziológiától eltérő vagy azt meghaladó mértékű felső végtagi remegés bizonyítható.

Mivel a betegek életkilátását a tremor lényegesen nem befolyásolja, általában benignus idegrendszeri betegségnek tartják, annak ellenére, hogy a tremorral élők életminősége súlyosan romlik. Az utóbbi évtizedben ezen a területen a kutatások száma több mint a kétszeresére emelkedett: 1988–1997 között Parkinson-tremor (PT) és esszenciális tremor (ET) témakörben összesen 1161 közlemény, míg 1998–2008 között már 2446 cikk jelent meg (PubMed, 2008. szeptember, keresőszó: „essential tremor”, „Parkinson tremor”). Az ennek háttérében álló legfontosabb ok, hogy nem rendelkezünk hatékony terápiás módszerrel. A tremor prevalenciája Európában az 50 év feletti populációban 14,5%. A két leggyakoribb tremor a Parkinson-kórban megjelenő és az esszenciális tremor, azonban az 1. táblázatban feltüntetett kórok is vezethetnek végtagremegéshez.

A különböző típusú tremorokat kialakulásuk szempontjából két csoportra oszthatjuk.

A tremorok egy részét *perifériás oszcillátorok* hozzák létre. Az ízület és a végtagokat mozgató izmok biofizikai sajátásai alapján egyszerű mechanikus rendszernek tekinthetők, amely a tömegtől és a rugalmasságtól függő frekvenciával oszcillál. Az izomműködés suprasegmentalis („long-loop”) és segmentalis reflexeken keresztül jön létre. Az izom-izület egységben kialakuló mechanikus oszcillációt a reflexív hosszával fordítottan arányos reflex-oszcilláció is befolyásolja. A leggyakoribb perifériás tremor a fiziológias tremor, mely izomműködés közben minden egészséges egyénnél megjelenik. Frekvenciája 6-12 Hz (a felső végtagon általában magasabb mint az alsó

végtagon). Hatvanéves kor felett a frekvencia csökken, az amplitúdó azonban megnőhet. A fiziológias tremor mechanikus eredetét bizonyítja, hogy a végtag terhelése a tremor frekvenciáját csökkenti.

A tremorok másik típusát *centrális oszcillátorok* működésével magyarázzák. Bizonyos központi idegrendszeri neuronhálózatok a perifériáról származó impulzusoktól részben független ritmusos aktivitást tartanak fenn, mely kóros, ritmusos izomműködést eredményez. A thalamocorticalis és basalis ganglion körök centrális oszcillátorait tartjuk a Parkinson-kórban megjelenő tremor generátorainak. Az olivocerebellaris eredetű centrális oszcillációt az oliva inferior neuronok dendrodendritikus elektromos

1. táblázat

#### Tremorral járó leggyakoribb kórállapotok

- ▶ Esszenciális tremor
- ▶ Parkinson-kór
- ▶ Wilson-kór
- ▶ Huntington-kór
- ▶ Multiszisztémás atrophia
- ▶ Fahr-betegség
- ▶ Anyagcserezavarok (hepaticus encephalopathia, hypoglykaemia, hyperthyreosis, hypocalcaemia stb.)
- ▶ Delirium tremens
- ▶ DOPA-reszponzív dystonia
- ▶ Progresszív myoclonosus ataxia
- ▶ Dystonia musculorum deformans
- ▶ Meige-szindróma
- ▶ Paroxysmalis dystoniás choreoathetosis
- ▶ Idegrendszeri térfoglaló folyamatok
- ▶ Feladat- vagy helyzetspecifikus tremor (pl. írásgörcs)
- ▶ Perifériás neuropathiák (Charcot-Marie-Tooth betegség, Guillain-Barré-szindróma, dysgammaglobulinaemia, Roussy-Levy-szindróma)
- ▶ Ataxia-telangiectasia
- ▶ Familiaris intentiós tremor és lipofuscinosis

synapsisokon keresztül terjedő, ritmusos membránfeszültség váltakozása biztosítja. Az oszcilláció a thalamus közvetítésével a somatoszenzoros neuronok, direkt cerebellaris kapcsolatok révén (kúszórostok) pedig a Purkinje-sejtek és a mély cerebellaris magok neuronjainak ritmusos aktiválódását hozza létre. Az olivocerebellaris oszcillátor részt vesz az esszenciális tremor kialakításában.

Mivel a különböző tremorok patomechanizmusa nem ismert, etiológiai vagy fiziológiai klasszifikáció nem lehetséges. Ezért jelenleg a tremorokat a klinikai észlelések alapján soroljuk be.

A tremor *aktiválódásának körülményei* szerint az alábbi csoportok különíthetők el.

- I. Nyugalmi tremor: nyugalomban jelenik meg, célirányos mozgásnál megszűnik, mentális tevékenység vagy az ellenkező végtaggal végzett mozgás befolyásolja.
- II. Akciós tremor: akaratlagos izom összehúzódás során jelentkező tremor, melynek a következő alcsoportjai vannak:
  - A) Posturalis tremor: a gravitáció ellenében megtartott végtag tremora, amely lehet
    - (1) a helyzettől független, vagy
    - (2) a helyzettől függő.
  - B) Kinetikus tremor: akaratlagos mozgás során megjelenő tremor, amely lehet
    - (1) egyszerű kinetikus, mely nem irányított mozgáskor,
    - (2) intenciós, amely célirányos mozgáskor,
    - (3) feladat-specifikus kinetikus, mely speciális motoros tevékenység alatt, és
    - (4) izometrikus, mely csak izometriás izomösszehúzódáskor jelentkezik.

Az *érintett testrész* alapján a tremor megjelenhet a felső végtagon (váll, könyök, csukló, ujjak), a fejen (áll, arc, nyelv, lágy szájpad), a törzsön és az alsó végtagon (medence, térd, boka, lábujjak).

Lehet a *frekvencia szerint* alacsony (<4 Hz), közepes (4–7 Hz) és magas (>7 Hz) frekvenciájú.

Az anamnesztikus adatok, a tremor aktiválódásának körülményei, a frekvencia, az érintett testrész és az együttljáró neurológiai kórjelek alapján specifikus tremor-szindrómák különíthetők el. A tremor-szindróma megállapítása az alapja a diagnosztikai és terápiás tevékenységnek. A két leggyakoribb tremor-szindróma a Parkinson-kórban megjelenő és az esszenciális tremor.

Ha a betegség kardinális tünetei már kifejlődtek, az egyes tremor-szindrómák elkülönítése általában nem nehéz. A betegség kezdeti szakaszában azonban a diagnózis felállítása gondot okozhat. A különböző típusú tremorok kevert formában is megjelenhetnek, pl. esszenciális tremoros betegek között a Parkinson-kór jóval gyakrabban fordul elő, mint az egészséges populációban.

A tremor kivizsgálásának menete a tremor típusától és a feltételezett kiváltó októl függ. A tremor-szindrómák elkülönítéséhez a klinikai vizsgálatok és az objektív *tremorometriás mérések* egyaránt szükségesek. Nyugalmi tremor nem kizárólag Parkinson-kórban fordul elő, esszenciális tremor is megjelenhet nyugalomban. Tremo-

ros beteg klinikai vizsgálatokor az alábbi neurológiai kórjeleket keressük: akinesia/bradykinesia, izomtónuszavar, tartási instabilitás, állás- és járászavar, hypomimia, dystonia, cerebellaris tünet, pyramisjel, neuropathiára utaló eltérések. Megvizsgáljuk a kézírást, mely Parkinson-kórban apróbetűs, de általában jól olvasható, míg ET-ban nagy betűkkel ír a beteg, és gyakran olvashatatlanul.

Fontos a következő anamnesztikus adatok ismerete: Hirtelen vagy fokozatosan alakult ki a remegés? Mennyi ideje áll fenn? Volt-e a rokonságban valakinek tremora? Változik-e a remegés alkoholfogyasztás után? Van-e oldalkülönbség a tünetekben? Szed-e a beteg olyan gyógyszert, amely tremort okozhat (*2. táblázat*)?

Ha a tremor hirtelen alakul ki, érdemes képalkotó vizsgálatot végezni az agytörzs, a cerebellum és a törzsdúcok megítélésére. Ha a tremor fokozatosan fejlődik ki, akkor vérvizsgálat javasolt az ionok (kalcium és magnézium is!), a cukor, a TSH, a cöruoplazmin és réz (Wilson-kór lehetősége!), valamint az adrenalin metabolitok meghatározására. Ha a tremor családi halmozódást mutat, az alkohol hatásának megfigyelése segíthet, ugyanis az esszenciális tremort az alkohol javíthatja.

Gyakorlott neurológus megtekintés alapján képes a tremort az alacsony (<4 Hz), közepes (4–7 Hz) vagy magas (>7 Hz) frekvenciájú csoportba sorolni, azonban a frekvencia pontos meghatározása csak tremorometriával lehetséges. A tremorometria alkalmas a tremor egyéb paramétereinek mérésére is. Az egyik leggyakrabban alkalmazott tremorometriás eljárás során a végtagra akcelometert helyezünk, mely a gyorsulást regisztrálja. A tremor intenzitását (I) a gyorsulási adatokból határozzuk meg. A jel analóg-digitális átalakítását követően Fourier-transzformációval frekvencia-teljesítmény spektrumot hozunk létre, melyből meghatározható a középfrekvencia (KF), a frekvenciatartomány szélessége (frekvenciadiszperzió, FD) és a harmonikus index (HI: a tremor szabályosságát

2. táblázat

*Tremort okozó gyógyszerek, illetve vegyületek*

- ▶ Antiepileptikumok  
carbamazepin, valproat, lamotrigin
- ▶ Serkentőszerek  
teofillin, koffein, kokain, amfetamin, nikotin
- ▶ Antiarrhythmiaszerek  
amiodaron, mexiletin, procainamid
- ▶ Gastrointestinalis szerek  
metoclopramid, cimetidin
- ▶ Antidepresszánsok, anxiolitikumok  
lítium, triciklikus szerek, szerotoninreuptake gátlók
- ▶ Hormonok  
tiroxin, calcitonin, medroxyprogesteron, epinefrin
- ▶ Bronchodilatátorok  
salbutamol, salmeterol
- ▶ Neuroleptikumok és dopamin depletálók  
haloperidol, cinnarizin, reserpin, tetraabenazin
- ▶ Immunszuppresszánsok, kemoterápiás szerek  
tacrolim, cyclosporin, interferon-alfa, tamoxifen
- ▶ Egyéb hatóanyagok  
barbiturátok, benzodiazepinek, Ca-csatornablokkolók, noradrenerg agonisták, nehézfémek

jelző érték). A matematikai eljárás lehetőséget ad a tremor jellemzők időbeli változásának meghatározására.

Bár a KF önmagában nem elégséges diagnosztikai kritérium, ismerete segít a tremor típusának meghatározásában. A fizioiógias tremor frekvenciája nem haladja meg a 11-12 Hz-t (alsó határ 6 Hz), ennél csak az orthostaticus tremor frekvenciája magasabb. A Parkinson-kóros betegek 80%-ának, míg az esszenciális tremoros betegek 45%-ának van 4-6 Hz közötti tremora, a többi esetben 6 Hz fölötti értéket találunk. Ha a KF 4 Hz alatt van, akkor Holmes- vagy cerebellaris tremor a diagnózis. A fizioiógias tremor frekvenciáját a végtag megterhelése több mint 1 Hz-cel csökkenti, míg ET-ban és PT-ban a frekvencia-csökkenés kisebb mint 1 Hz.

Az intenzitás alapján nem lehet a tremortípusokat elkülöníteni. Parkinson-kórban a kézremegés az egyéb motoros tünetekkel együtt általában aszimmetrikus, ez az oldalkülönbség a betegség lefolyása során megmarad. PT-ban nemcsak a tremor intenzitása, hanem a KF és az FD is jelentősen eltér a két oldalon. ET-ban a remegés általában mindkét végtagon egyforma, bár előfordulhat kifejezett aszimmetria is, azonban a KF és az FD még akkor is szimmetrikusan kóros, ha a remegés erőssége a két oldalon jelentősen különbözik.

A tremorometria lehetőséget nyújt a tremor mérésén kívül a motoros teljesítmények vizsgálatára is. A ritmustartás képessége már a klinikai tünetek megjelenése előtt zavart lehet Parkinson-kórban, míg ET-ban sokáig megtartott. A ritmustartást az alternáló ujj- és kézmozgás során mérjük. Meghatározzuk továbbá a ritmusos mozgások legmagasabb frekvenciáját. A reakcióidő szintén értékes adat, elsősorban a bradykinesissel járó állapotok elkülönítésénél.

### Irodalom

1. Deuschl G, Bain P, Brin M and an Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov Disord* 1998; 13:2-23.
2. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl3):S41-48.
3. Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13:133-144.
4. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000; 54(Suppl4):S2-6.
5. Louis ED, Ford B, Pullman S, Baron K. How normal is normal? Mild tremor in a multiethnic cohort of normal subjects. *Arch Neurol* 1998; 55:222-227.
6. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-110.

A funkcionális tremor felismerésében is szerepe van a tremorometriának. Segítségével mérhető a figyelemeltérésre bekövetkező változás, illetve követéses vizsgálatok eltérő adatokat igazolhatnak. A psychogen tremor általában hirtelen kezdődik, gyakran valamilyen psychésen megterhelő esemény után. A diagnózis csak akkor állapítható meg, ha valamennyi egyéb lehetséges okot (organikus tremor-szindróma, gyógyszer által előidézett tremor, anyagcserezavar stb.) kizártunk. A funkcionális tremor általában nyugalmi és kinetikus remegés keveréke, mindkét oldalon megfigyelhető. Lehet folyamatos vagy időszakos. Érdekes, hogy ujjtremor szinte soha nem fordul elő. Ha a beteget megkérjük, hogy egyik kezével ritmusosan kopogjon, a másik kéz remegése gyakran megszűnik vagy frekvenciája a ritmusos mozgás frekvenciájához közelít.

A tremorometriás vizsgálat előtti 3 napon mellőzni kell minden olyan szert, mely tremort okozhat. Az alkohol gátol bizonyos típusú tremorokat, tehát a beteg figyelmét fel kell hívni, hogy a vizsgálat előtt 24 órával alkoholt ne fogyasszon.

A PT és ET elkülönítésében a képalkotó vizsgálatok (18-fluorodopa PET, dopamin transzporter SPECT) jelentősége nagy, mivel már a betegség korai stádiumában diagnózist adnak, azonban itthon csak korlátozottan érhetők el.

A gyakoribb tremor-szindrómák mellett meg kell említeni a ritka orthostaticus tremort. Ez a remegés kizárólag álló helyzetben nyilvánul meg, kifejezetten magas, 14-16 Hz-es frekvenciájú. Járáskor enyhül és teljesen megszűnik, ha a beteg leül. Az állapot felismerését az EMG vizsgálat biztosítja, mely a magas frekvenciájú aktivitást igazolja.



**M E G J E L E N T !**

Sönke Müller

# Memorix

## Sürgős esetek ellátása

**600 oldal, táblázatokkal, folyamatábrákkal**

A könyv segíteni kíván mindazoknak, akik a sürgősségi betegellátás igen felelősségteljes, gyakran nehéz, és nemritkán lelkiileg is erősen megterhelő munkájában részt vesznek, annak érdekében, hogy az érvényes sürgősségi ellátási standardokat a betegek javára és munkájuk megkönnyítésére a gyakorlatban alkalmazzák.

Szerkesztette és a hazai viszonyokra adaptálta: Dr. Göbl Gábor

**4800 Ft** csak

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

internet könyvruház



## A Parkinson-kór gyógyszeres kezelése

*The pharmacotherapy of Parkinson's disease*

**Takáts Annamária**

Semelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

**Kulcsszavak:** levodopa-kezelés, motoros fluktuáció, folyamatos dopaminerg stimuláció, dyskinesák késleltetése, betegség lefolyást módosító hatás

**Key-words:** levodopa therapy, motor fluctuations, continous dopaminergic stimulation, delay of dyskinesias, disease modifying effect

A Parkinson-kór gyógyszeres kezelésének legutóbbi, 2006-ban összefoglalt (EFNS, AAN, NICE) irányelvei Magyarországon is ismertek.

Az evidenciák nem sugallnak kötelező gyakorlatot, a guideline-ok irányt mutathatnak, de a tapasztalat alapján hatékony szereknek is megvan a helyük. A kezelést végülis a beteg és kezelőorvosa együtt választja meg.

A korszerű gyógyszeres kezelésnek az alábbi két problémát kellene megoldania:

- ▶ a betegség korai stádiumában lassítani a progresszió ütemét (neuroprotektív terápia), és késleltetni vagy kivédeni a levodopa okozta motoros fluktuáció kialakulását vagy azok kockázatát (pl. dopaminagonistákkal),
- ▶ a már kialakult motoros fluktuáció enyhítése/megszüntetése (COMT-gátlókkal), valamint a késői stádium nem dopaminhiánnyal magyarázható tüneteinek (pl. freezing, tartási instabilitás, demencia) a javítása. (A motoros fluktuáció kialakulásáért a levodopa pulzatív hatását, a dopamintárolás megváltozását, illetve a dopaminreceptorok érzékenységének a változását teszik felelőssé.)

A gyógyszeres kezelésben a dopaminagonisták és a COMT-gátlók jelentősége növekedett az elmúlt években. A betegség progresszióját lassító vagy a betegség lefolyását módosító (disease modifying effect) terápiától várható nagy fordulat. Adásuk a diagnózis felállításától lesz indokolt.

A **levodopa** bevezetése óta a leghatékonyabb szer („gold standard”). Csökkentette a funkciózavart, tartós munkaképességet biztosított, javította a betegek életkilátását, csökkentette a betegség mortalitását. Több mint harminc éven át bizonyított hatékonysága – evidence based medicine (EBM) vizsgálatok nélkül is – nyilvánvaló és elfogadott, a levodopa hatékonyságát nem kellett klinikai vizsgálatokkal igazolni. Kiderült, hogy a levodopa csak akkor toxikus, ha gliasejtek nincsenek jelen, azonban astrocyták jelenlétében nem. In vivo bizonyíték a levodopa toxicitása ellen, hogy a krónikus kezelés alatt nem csökken a dopamin neuronok száma a substantia nigrában. A levodopa nem idézi elő a substantia nigra sejteinek a pusztulását: levodopával kezelt és kezeletlen esetekben nem találtak különbséget a substantia nigra sejteinek között. Egészséges egyéneknek adva levodopát nem észlelhető a substantia nigra sejteiben degeneratív károsodás. A levodopa-kezelés korlátját tehát a krónikus alkalmazás során

kialakuló dyskinesiak és motoros fluktuáció jelenti. További hátrány, hogy nem javítja az ún. késői motoros tüneteket (freezing, tartási instabilitás, esések), nem akadályozza meg a betegség progresszióját, és psychosist okozhat.

Ezért van helye minden levodopa használatát késleltető, illetve spóroló (levodopa-dózist csökkentő) stratégiának. Az ELLDOPA vizsgálat a levodopa dóziszfüggő protektív hatására enged következtetni.

A levodopa-kezelés megkezdése egyedi, a funkciózavar mértékétől függ. A funkciózavart befolyásolja, hogy a tünetek a domináns vagy szubdomináns kézen jelentkeznek-e először, a beteg munkaképes életkorban van-e vagy sem, munkaképességét hogyan befolyásolják a betegség tünetei.

A korszerű kezelés a módosított levodopa-terápiát jelenti, amivel a tartós levodopa-kezelés fent említett hátrányait próbáljuk meg elkerülni, illetve késleltetni. Egyik legújabb, a folyamatos dopaminerg stimulációt (CDS) biztosító levodopa-kezelés a jejunalis levodopa infúzió, mely során gél formában kerül a levodopa a felszívódás helyére. Egy számítógép vezérelte pumpa 16 órán keresztül folyamatosan adagolja PEG-en keresztül a gyógyszert.

**Dopaminagonisták:** a nigrostriális pálya megkerülésével, direkt hatnak a dopamin receptorokon. Az ergotaminszármazékok (bromocriptin, pergolid, cabergolin) igen hatékony antiparkinson hatással rendelkeznek, de kedvezőtlenek a mellékhatásaik (retroperitonealis fibrosis, erythromelalgia, szívbillenytű-fibrosis).

A nem ergotamin származékú vegyületeknek (pramipexol, ropinirol) mellékhatásprofilja kedvezőbb, és különböző farmakodinámiás hatásuk (a különböző dopaminreceptorokon nem egyforma mértékben hatnak) is előnyös lehet.

A ropinirol versus levodopa kezelést folytatva a betegség korai stádiumában a ropinirol – PET-vizsgálattal követve – emberben is mérsékli a betegség progresszióját, valamint csökkenti a levodopa okozta dyskinesiak kialakulásának a kockázatát. Hasonló eredményt mutattak ki pramipexollal kezeltékben beta-CIT SPECT vizsgálattal. Az apomorphin ún. rescue-drug a gyógyszerbeviteltől független, ún. random motoros fluktuációk kezelésére.

A dopaminagonisták indikációja: monoterápia a betegség korai szakaszában és kombinált terápia (együttadva levodopával és minden más antiparkinson szerrel).

A dopaminagonisták nagy előnye elsősorban a fiatal betegek között figyelhető meg: több évet lehet nyerni,

amíg szükség lehet a levodopára. Dózisukat bátran kell emelni, hiszen nem toxikusak, ki kell használni a terápiás ablakot. A betegség későbbi stádiumában s motoros fluktuációban a dopaminagonisták beállításával csökkenteni lehet a napi levodopa mennyiséget.

Új lehetőség a controlled release felszabadulású ropinirol, ami 24 órán át egyenletes plazmaszintet biztosít, így a tartós dopaminerg stimuláció irányában hat.

**COMT-gátlók:** az egyszeri levodopa-dózis jobb biológiai hasznosulását, így a folyamatos dopaminerg stimulációt (CDS = continuous dopaminergic stimulation) biztosítják.

A motoros fluktuáció kockázatának a csökkentésében egyre inkább kiemelik a CDS jelentőségét. Ezért tanácsolják például kezdetben a controlled release levodopa készítmények beállítását, bár a motoros fluktuáció késleltetésére nincsenek evidenciák. Motoros fluktuációban (már wearing off-ban is!) a levodopa-kezelés kezdetétől ajánlott a COMT-gátlók adása. A levodopa-kezelés legújabb formája az egy tablettában adott levodopa + perifériás dekarboxiláz gátló + COMT-gátló.

Súlyos motoros fluktuációk igen kedvezően befolyásolhatók napi hat-nyolc, kis dózisú levodopa + COMT-gátló adásával. A CDS elérését célozza az a törekvés, hogy Parkinson-betegeknek a levodopát + COMT-gátlót kezdetől napi négy alkalommal kell adni.

Ha a levodopát kezdetől COMT-gátlóval adjuk együtt, bátrabban adhatók adjuvánsként a dopaminagonisták is, mert kisebb a dyskinesiak kockázata, mint COMT-gátló nélkül.

**MAO-B-gátlók** (selegilin, razagilin) a betegség kezdetén monoterápiában és késői kombinációban bármikor és bármivel együtt adhatók. A DATATOP vizsgálat alapján a selegilin neuroprotektív hatása sejtethető. A kezdetől selegilint szedő betegek szignifikánsan később igényeltek levodopa kezelést a kontroll csoportokkal (tokoferol, placebo) szemben.

A razagilin második generációs, irreverzibilis, szelektív monoaminoxidáz-B- (MAO-B-) gátló. Fokozza a dopaminerg aktivitást, így javítja a Parkinson-kór tüneteit.

Lebomlása során nem képződnek amfetamin-metabolitok, ami előny a selegilinnel szemben. Fő lebomlási termékének, az aminoindannak tulajdonítják a betegség lefolyását megváltoztató, azaz neuroprotektív hatását, aminek szerepe lehet a Parkinson-kór progressziójának a lassításában. Ezt a betegség módosító hatást igazolta az ADAGIO vizsgálat, aminek az eredményeit 2008 nyarán ismertették. Ez azt jelenti, hogy a korán megkezdett dopaminerg kezelés razagilinnel olyan előnyt jelent a betegek számára, amit a késleltetett – pl. hat hónappal később kezdett – kezelés nem tud behozni (tünetekben, progresszióban).

A razagilin a selegilinhez hasonlóan adható monoterápiában. Hatékonysága monoterápiában tartós, a legújabb közlések szerint akár 6,5 év is lehet!

Kombinált kezelésben levodopával és egyéb antiparkinson szerekekkel (pl. dopaminagonista, COMT-gátló) csökkenti a már kialakult motoros fluktuációban a napi „off” időtartamot, növeli az „on” időt, és javítja a betegség tüneteit. Az egyik vizsgálat (LARGO) eredménye szerint

motoros fluktuációban a razagilin hatékonysága az entacaponéhoz hasonló.

A napi egyszeri adagolás – bevezető titrálás nélkül – kényelmes alkalmazást, illetve beállítást biztosít. Az ADAGIO vizsgálat 2008 nyarán ismertté tett eredményei alapján bizonyított a napi 1 mg razagilin betegség lefolyást módosító hatása: a korai kezelés előnyeit a késleltetett kezelés nem éri utol. Ennek ismeretében a razagilint a diagnózis felállításától kezdve ajánlott adni.

**NMDA-antagonisták (amantadin-származékok):** az egyetlen hatástani csoportot képviselik, mely nem a dopamin-, hanem a glutamátrendszeren keresztül hat. Több közleményben számoltak be arról, hogy levodopa-csökkentés nélkül is mérsékelhetik a dyskinesiakat. Az életveszélyt jelentő akineticus krízisben amantadin-szulfát infúzió a választandó szer. Hatékonyak kezdeti monoterápiában, később a betegség bármelyik stádiumában bármelyik antiparkinson szerrel együtt adható.

**Antikolinerg szerek:** indikációs területük beszűkült. Tremordomináns esetben javasolják alkalmazásukat elsősorban 65 év alatti, nem demens betegeknek. Kedvezőek gyógyszer okozta Parkinson-szindrómában, valamint egyes dystoniák kezelésében.

Ha a beteg életminősége a korszerű gyógyszeres kezeléssel már nem javítható, műtétet mérlegelhetünk. Elsősorban a mély agyi stimuláció választandó. A műtét előtt meg kell próbálni vagy meg kell fontolni a duodenalis/jejunalis levodopa infúziót. Ez a módszer PEG-en keresztül folyamatosan juttatja a gél formájú levodopát a felszívódás helyére pumpa segítségével. A folyamatos plazmaszint és a folyamatos dopaminreceptor-stimulációval megszünteti a dyskinesiakat és a motoros fluktuációt.

### LEVODOPA-KEZELÉS

ELŐNYEI	HÁTRÁNYAI
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ a leghatékonyabb tüneti szer</li> <li>▶ Parkinson-kórban mindig hatékony</li> <li>▶ csökkenti a mortalitást</li> <li>▶ nem toxikus, dóziszfüggő neuroprotektív hatás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ a betegek többségében kialakul</li> <li>▶ motoros szövődmény (dyskinesia, motoros fluktuáció, pszichiátriai tünetek)</li> <li>▶ szedatív hatás</li> <li>▶ nem hat minden tünetre (pl. freezing, tartási instabilitás, autonóm zavarok, demencia)</li> <li>▶ nem állítja meg a betegség progresszióját</li> </ul>

### COMT-GÁTLÓ KEZELÉS

ELŐNYEI	HÁTRÁNYAI
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ megnőtt „on”, csökkent „off”</li> <li>▶ csökkent motoros fluktuáció</li> <li>▶ jobb életminőség</li> <li>▶ folyamatos dopaminerg stimuláció biztosítása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ dopaminerg mellékhatások, dyskinesiak</li> <li>▶ a vizelet sárgás elszíneződése</li> <li>▶ hasmenés az esetek 5–10%-ában</li> </ul>

### MAO-B-GÁTLÓ KEZELÉS

ELŐNYEI	HÁTRÁNYAI
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ levodopa spóroló hatás</li> <li>▶ in vitro neuroprotektív hatás (razagilin)</li> <li>▶ betegség lefolyást módosító hatás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ csekély tüneti hatás</li> <li>▶ a selegilin neuroprotektív hatása kérdéses emberben</li> <li>▶ az aktív metabolitok (amfetamin, metamfetamin) szerepe</li> </ul>

DOPAMINAGONISTA KEZELÉS

ELŐNYEI	HÁTRÁNYAI
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ antiparkinsonos hatás mono- és kombinált terápiában</li> <li>▶ csökkent kockázat a motoros szövödmények kialakulására</li> <li>▶ metabolizmusuk során nem alakulnak ki toxikus szabad gyökök</li> <li>▶ levodopa-spóroló hatás</li> <li>▶ potenciális neuroprotektív hatás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ hallucináció, psychosis</li> <li>▶ ergotizmus (erythromelalgia, ankle edema)</li> <li>▶ szedatív mellékhatás</li> <li>▶ a motoros szövödményeket csak részben tudják kivédeni</li> <li>▶ nem hatnak a betegség minden tünetére (pl. freezing, tartási instabilitás, autonóm zavarok, dementia)</li> <li>▶ nem állítják meg a betegség progresszióját</li> </ul>

AMANTADIN-KEZELÉS

ELŐNYEI	HÁTRÁNYAI
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ antiparkinsonos hatás</li> <li>▶ dyskinesiót csökkentő hatás</li> <li>▶ lehetséges neuroprotektív hatás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ korlátozott antiparkinsonos hatás</li> <li>▶ tolerancia kialakulása</li> <li>▶ kognitív mellékhatások</li> </ul>

Terápiás vázlat

- ▶ A **diagnózis felállításakor vagy utána fél éven belül** (a funkciózavartól függetlenül) **neuroprotektív** kezelés:
  - ▶ selegilin (2x5 mg naponta) és/vagy
  - ▶ razagilin (1 mg naponta) és/vagy

- ▶ dopaminagonista (dózisa individuális) és/vagy
- ▶ amantadin (2x100 mg amantadin hydrochlorid vagy 3x100 mg amantadinsulfat)
- ▶ **Funkciózavart okozó tünetek esetében tüneti kezelés** megkezdése:
  - ▶ **dopaminonisták, levodopa + COMT gátló** (dózis individuális),
  - ▶ antikolinerg szerek tremor domináns formában (dózis individuális),
  - ▶ amantadin (2x100 mg amantadin hydrochlorid vagy 3x100 mg amantadinsulfat, utóbbi napi 600 mg-ig emelhető).
- ▶ Fokozódó funkciózavar (**progresszió**) esetén:
  - ▶ **dopaminonista dózis emelés,**
  - ▶ levodopa emelés (individuális dózis),
  - ▶ **dopaminonista beállítása** (késői kombináció levodopával).
- ▶ **Motoros fluktuáció és dyskinesiók** esetében:
  - ▶ hosszú hatású és/vagy szolubilis levodopa, a levodopa napi adagjának elosztása többszöri, kisebb adagokra,
  - ▶ dopaminagonista beállítása,
  - ▶ amantadin beállítása levodopa-dózis csökkentése nélkül,
  - ▶ **COMT gátló** beállítása (entacapon esetében maximum napi 2400 mg),
  - ▶ duodenalis/jejunalis levodopa infúzió.
- ▶ **Műtét: gyógyszeresen nem javítható állapotban a műtétet** kell mérlegelni.

Irodalom

1. *Parkinson Study group: Management of Parkinson's Disease: An Evidence-Based Review. Mov Disord 2002; 17(Suppl 4)*
2. *Olanow CW, Watts RL, Kollwr WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment Guidelines. Neurology 2001; 56(11 Suppl 5):S1-S88*
3. *Management of Parkinson's Disease: An Evidence-Based Review. The Movement Disorder Society's, September 2004, Vienna*
4. *Horstink M. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Teaching Course 1.1, Glasgow, 2006. október 18.*
5. *Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: Long-term exposure. Clin Neuropharmacol 2008; 31:63-73*
6. *Olanow CW, Rascol O. ADAGIO: a prospective, double-blind, delayed-start study to examine the potential disease-modifying effect of rasagiline in early Parkinson's disease. Mov Dis Society 12th International Congress, 2008 Chicago, IL, USA, poster*

Primer degeneratív dementiák

Primary degenerative dementias

Kovács Tibor

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

*Kulcsszavak:* Alzheimer-kór, frontotemporalis dementia, Lewy-testes dementia

*Key-words:* Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, dementia with Lewy bodies

A dementia a DSM-IV. kritériumok alapján olyan progresszív memóriazavar, amelyhez kognitív neurológiai tünetek (aphasia, agnosia, apraxia, executív funkciók zavara) csatlakoznak (Knopman et al, 2001), melyek a mindennapi életben, a munkában problémát okoznak a betegnek és a megelőző magasabb teljesítmény romlását jelen-

tik. A fejlett országokban növekszik az idős emberek aránya, és mivel a dementia idős korban gyakoribb, a betegek ellátása egyre jelentősebb egészségügyi-gazdasági problémát okoz.

65 éves életkor felett a dementiák többsége primer, az ideg- és gliasejtek irreverzibilis degenerációja okozza,

míg kisebb része extraneurális betegségek következménye, és egy része reverzibilis.

Az agykéreg kiterjedt területeinek sérülése ún. corticalis típusú demenciához vezet, melyre jellemző az aphasia, a normális tempójú gondolkodás, a dysarthria hiánya, a régmúltra emlékezés fokozatos romlása, a rövid távú memória korai károsodása (mely segítséggel sem javul), a betegség késői stádiumaiban gyakori pszichiátriai tünetek, a hyperkinesisek hiánya (myoclonus előfordulhat) és az izomtónus zavarai (rigor vagy paratonia). Ebbe a csoportba tartozik az Alzheimer-kór (AK) és a Creutzfeldt-Jakob-betegség. A kérgi területek subcorticalis kapcsolatainak és a basalis ganglionoknak a sérülése is subcorticalis demenciához vezet, melyben a demencia általában a betegség járulékos és késői tünete. Jellemző a meglasztott gondolkodás, a dysarthria, a depresszió, a testtartás zavarai, a hyperkinesisek, az izomzat hyper- vagy hypotóniája. Erre példa a Parkinson-kór, a Huntington-chorea és a multiinfarct demencia.

### Alzheimer-kór

A 65 év feletti demenciák kb. 50–80%-át az AK okozza. A 65 év alatti életkorban jelentkező familiáris formák öröklésmentes autoszomális domináns, eddig az amyloid prekursor protein (APP) gén (21. kromoszóma), a presenilin-1 (14. kromoszóma) és a presenilin-2 (1. kromoszóma) génmutációkat ismertük meg. A sporadikus, késői kezdetű formák kifejlődésének rizikófaktorai az életkor, a genetikai hajlam, a nő nem, az iskolázottság hiánya, a fejsérülés, a vasculáris kockázati tényezők és az apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 alléljának hordozása.

Az AK szövettanilag az extracelluláris szenilis plakkok és az intracelluláris neurofibrilláris kötegek (neurofibrillary tangles, NFT) felhalmozódásával jellemezhető.

A szenilis plakkokat az APP 40-42 aminosavból álló fragmentum, a béta-amiloid peptid alkotja. Normális körülmények között az APP-t az alfa-szekretáz hasítja a béta-amiloid szekvenciáján belül, így nem képződhet béta-amiloid. AK-ban az APP hasítását a béta- és gamma-szekretáz végzik, ennek eredményeként képződik a béta-amiloid, mely alfa-helikális szerkezet helyett béta-redő formát, így aggregálódik, s proteázok számára oldhatatlan extracelluláris zárványokat képez. Az aggregált béta-amiloid neurotoxikus, illetve a szenilis plakkok körül kialakuló gliareakció is károsítja az idegsejteket.

A másik zárványt, az intracelluláris NFT-t a hiperfoszforilált tau-fehérje alkotja, mely fiziológiásan a mikrotubulusok stabilitásáért, így az idegsejtek axonális transzportjáért felelős. Az aggregálódó tau-fehérje proteázrezisztenssé válik, a neuronokban és nyúlványaikban lerakódva képezi az NFT-eket. Mindkét elváltozás hatására az idegsejtek pusztulnak, a synapsisok száma csökken, reaktív gliajelenségek alakulnak ki.

Az NFT-k kialakulásának sorrendjét a Braak-stádiumok írják le (*Braak et Braak, 1991*). Elsőként az entorhinalis kéregben, a temporalis lebeny medialis felszínén alakulnak ki NFT-k, majd a limbicus kéregterületeken, végül a neocortexben. Az AK tünetei csak a limbicus stádium második felében, illetve az isocorticalis stádiumban ész-

lelhetők, az elváltozások tehát már a tünetek megjelenése előtt évekkel-évtizedekkel korábban kialakulnak az agyban.

Az AK neuropatológiai diagnózisában az újabb kritériumok már az NFT eloszlását és sűrűségét, ill. a Braak-stádiumokat is figyelembe veszik (National Institute on Aging-Reagan kritériumok) (*Mirra és Hyman, 2002*).

Az AK a rövid távú emlékezet zavarával kezdődik. Nehezebbé teszi a diagnózis felállítását a társuló depressio, mely gyakran évekkel megelőzi a betegség kezdetét. Atípusos formákban a memóriazavar nem nyilvánvaló, a vezető klinikai tünet az aphasia vagy az agnosia néhány formája. Ezekben az esetekben a képalkotó vizsgálatok is frontotemporalis vagy hátsó dominanciájú atrophiat igazolnak.

Az AK klinikai diagnosztikai kritériumai közül az NINCDS-ADRDA a leghatározottabb (*1. táblázat*). A pajzsmirigyfunkciók vizsgálata kötelező. A képalkotó vizsgálatok közül az MRI a fehérállományi eltéréseket jobban kimutatja, illetve a medialis temporalis-hippocampalis atrophia megítélésében is megbízhatóbb. Ez utóbbira szolgál a Scheltens-skála, mely a temporalis kamraszerv tágasságát, a hippocampusok magasságát és a fissura choroidea szélességét veszi figyelembe. A funkcionális képalkotó vizsgálatok közül a SPECT specificitása nem haladja meg a klinikai kritériumokét, így használata nem javasolt. A PET elsősorban atípusos formákban segíthet az AK-ra jellemző temporoparietális kétoldali hipometabolizmus kimutatásában, illetve újabb tracers használataival (Pittsburgh compound B, PIB) magának az amiloid fehérjének a lerakódását lehet kimutatni.

A diagnózisban segítséget jelentenek a liquormarker is, amikor a béta-amyloid<sub>1-42</sub> koncentrációja alacsonyabb és az összes tau-fehérje, de különösen a foszfo-tau-koncentráció pedig magasabb.

Az AK diagnózisában bekövetkezett fejlődést az NINCDS-ADRDA kritériumok javasolt revíziója is jelzi (*Dubois et al, 2007*), mivel az MRI, PET és liquor-diagnosztikai jellemzők is bekerültek a feltételek közé, illetve a genetikai vizsgálatok igazolta mutációk jelenléte a klinika képpel együtt is az AK biztos diagnózisát adhatja.

Az AK kezelése farmako-, pszicho- és szocioterápiás elemeket tartalmaz. A gyógyszeres kezelés célja a tünetek javítása és a progresszió lassítása (*Doody et al, 2001; Kovács, 2004*).

A tüneti farmakoterápia irányulhat a kognitív és nem kognitív eltérésekre. A kezelés választását a betegség stádiuma határozza meg. Enyhe AK-ként a MMSE 21-26, közepesen súlyosként a MMSE 10-20, míg súlyos, előrehaladott AK-ként a MMSE 0-10 pont közötti értékek tekinthetők.

Enyhe és közepesúlyos AK-ban, minimális kognitív deficitben a kognitív tünetek javítására adhatók az úgynevezett nootrop szerek, heterogén hatásmechanizmussal, leginkább tapasztalati alapokon nyugvó alkalmazással. Az acetilkolinészteráz-gátló (AChI) kezelés elsődlegesen a kognitív, kisebb mértékben a nem kognitív tünetek javítását célozza, emellett a betegség progresszióját is lassítja. Hazánkban a donepezil (Palixid, Aricept) és a rivastigmine (Exelon) érhető el.

1. táblázat

Az AK NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and related Disorders Association) kritériumai	
Valószínű (Probable) AK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Klinikai kritériumok:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Demencia</li> <li>b) Két vagy több kognitív terület károsodása</li> <li>c) Progresszív</li> <li>d) Nincs tudatzavar</li> <li>e) A betegség kezdete 40-90 év közötti; F) Más betegség hiánya, mely demenciát okozhat</li> </ul> </li> <li>▶ Támogató kritériumok                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Progresszív aphasia, apraxia vagy agnosia;</li> <li>b) Viselkedésváltozás, károsodott napi aktivitás</li> <li>c) Hasonló betegség előfordulása a családban, különösen neuropathológiai diagnózissal</li> <li>d) Rutin vizsgálatokkal negatív liquor; Negatív EEG vagy nem specifikus eltérések (lassú hullámok); CT sorozatvizsgálatokkal progresszív atrophia</li> </ul> </li> <li>▶ Nem zárja ki a diagnózist                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Lépcsőzetes lefolyás;</li> <li>b) Társuló depresszió, incontinentia, insomnia, delúziók, illúziók, hallucinációk</li> <li>c) Neurológiai tünetek, különösen előrehaladott stádiumban: rigor, myoclonus, járászavar;</li> <li>d) Epilepsziás roham előrehaladott állapotban;</li> <li>e) Az életkornak megfelelő negatív CT</li> </ul> </li> <li>▶ Nem valószínű a diagnózis:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hirtelen kezdet</li> <li>b) Góctünetek</li> <li>c) Epilepsziás roham vagy járászavar a betegség kezdetén</li> </ul> </li> </ul>
Lehetséges (Possible) AK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Atípusos kezdet, megjelenés vagy klinikai lefolyás</li> <li>▶ Második, demenciát okozó betegség jelenléte, mely azonban nem a demencia okaként számon tartott</li> <li>▶ Egy, fokozatosan romló kognitív deficit más azonosítható ok hiányában</li> </ul>
Biztos (Definite) AK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Valószínű AK klinikai kritériumai</li> <li>▶ Hisztopatológiai diagnózis biopsziás vagy autopsziás anyagból</li> </ul>
<i>Az NINCDS-ADRDA kritériumok javasolt revíziója (Dubois et al, 2007)</i>	
Alapvető diagnosztikai kritériumok	A: Az epizodikus memória korai és jelentős károsodása az alábbiakkal: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Fokozatos, progresszív memóriapanaszok (beteg vagy hozzátartozó) a megelőző 6 hónapban</li> <li>2. Az epizodikus memória károsodásának zavara tesztekkel bizonyítva</li> <li>3. Az epizodikus memóriazavar izolált is lehet a betegség kezdetén</li> </ul>
Támogató kritériumok	B: A medialis temporalis lebeny atrophija (MRI) C: Kóros liquormarkerek (alacsony béta-amiloid <sub>1,42</sub> és emelkedett összes tau-fehérje- vagy emelkedett foszfo-tauszint) D: PET-eltérések (kétoldali temporoparietális csökkent glükózmétabolizmus) E: Közvetlen családtag bizonyított AK-t okozó génmutációja
Kizáró kritériumok	Kórtörténet: hirtelen kezdet; korai járászavar, epilepsziás roham, magatartászavar Tünetek: góctünetek; korai „extrapyramidalis” tünetek Más, megfelelően jelentős betegségek: Nem AK-dementia; major depresszió; cerebrovasculáris betegség; toxikus-metabolikus eltérések; T2 vagy FLAIR jelfokozódás MRI-n a medialis temporalis lebenyben, infekciós vagy vasculáris eredetre utalva
Valószínű (probable) AK	▶ A és legalább a B-E kritériumok egyike
Biztos (definite) AK	▶ Az NIA-Reagan kritériumok szerinti szövettani diagnózis ÉS klinikai kritériumok ▶ Klinikai kritériumok ÉS AK-t okozó génmutáció kimutatása

Az AK közepesen súlyos és súlyos stádiumaiban javasolt a memantine (Ebixa), mely az N-metil-D-aszpartát-glutamát-receptor nemkompetitív antagonistája. A memantine biztonságosan adható együtt AChI-val (adatok elsősorban donepezillel ismertek), hatásuk additív. Az AChI készítmények mellett jelenleg a selegiline (Jumex) vagy E-vitamin progressziót lassító hatása igazolt.

Kidolgozás alatt állnak a β-amiloid termelődését csökkentő β- és γ-szekretáz-gátlók, a β-amiloid vakcináció, a

β-amiloid aggregációját gátló peptidfragmensek, a kelátképzők, a neurofibrilláris kötegek kóros foszforilációjának gátlószerei. A nemszteroid gyulladáscsökkentőkről kimutatták, hogy tartós szedésük csökkenti az AK kockázatát, ugyanakkor a kifejlődött AK-ban hatástalanok voltak. A koleszterinszintet csökkentő statinok tartós szedésének preventív szerepe valószínű, de a már kifejlődött betegségben hatástalanok.

A nem kognitív tünetek közül a depresszió kezelésében megfontolandó, hogy az időskorban mellékhatással járó triciklusos készítmények helyett a szelektív szerotonin-újrafelvételt gátló (SSRI), monoaminoxidáz-inhibitor (RIMA) vagy kombinált hatású gyógyszereket használjuk. Az agitáció kezelésében az antipszichotikumok alkalmazása időskorban fokozott óvatosságot igényel, alacsony kezdő dózis lassú emelése javasolt. A típusos neuroleptikumok közül a haloperidol említendő, míg az atípusos neuroleptikumok közül a risperidone terjedt el leginkább.

### Lewy-tesztis demencia (LTD)

A betegséget 1961-ben írták le, napjainkban a második leggyakoribb degeneratív demenciának tartjuk. A betegség klinikai kritériumai (McKeith et al, 2005) (2. táblázat) között elsődleges a demencia, jellegzetes fluktuációval: a betegek kognitív teljesítménye és éberségi szintje akár percek alatt változhat. Alapvető a vizuális hallucináció, általában rovarok, állatok, emberek képei. A parkinsonismus jellegzetes, de észleltek több olyan patológiailag igazolt esetet, amelyek nem jártak parkinsonismussal. Más synucleinopathiákhoz (Parkinson-kór, multiszipstémás atrophia) hasonlóan a REM alvás és az autonóm funkciók zavara a betegségben gyakori.

A LTD neuropatológiai diagnózisának követelménye a Lewy-tesztis kimutatása. Nem szükségszerű kritérium, de gyakran található emellett Lewy-neuritek, Alzheimer-típusú elváltozások (plakkok, NFT-k), idegsejtpusztulás,

az agykéreg felszínes rétegeinek spongiositása, különösen temporálisan. A Lewy-tesztis kimutatására legérzékenyebb módszer az alfa-synuclein immunhisztokémia.

Neuropszichológiai tesztek (elsősorban a figyelmi funkciók és visuospatialis képességek vizsgálata), polyszomnográfia, autonóm és MR-vizsgálatok mellett a SPECT-tel kimutatható occipitalis hipoperfúzió a diagnózist támogatja. A LTD-ban a levodopa nem hat a Parkinson-szindróma tüneteire, viszont gyakran válthat ki neuropszichológiai tüneteket. A típusos neuroleptikumok kerülendőek, az atípusosak közül hatékony a risperidon, olanzapin, clozapin, quetiapin. A kolinészteráz-gátló rivastigmine jó hatású.

### Frontotemporalis lebeny degeneráció (FTLD)

A harmadik leggyakoribb degeneratív demencia (5–7%), 70 év alatti betegekben azonban gyakrabban, 8–17%-ban fordul elő. A heterogén betegségecsoportot a Neary-féle kritériumok (Neary et al, 1998) alapján lehet besorolni, a nevezéktan azonban még nem egységes (3. táblázat). Az FTLD közel felét a frontotemporalis demencia (FTD, frontalis vagy magatartási variáns FTD) teszi ki, míg a többit a progresszív nem fluens (motoros jellegű) aphasia (PNFA) és a sementicus demencia (SD) alkotja. A corticobasalis degeneratio (CBD), a progresszív supranuclearis bénulás (PSP) és a motoneuron betegség (MND) néhány szerző szerint az FTLD komplex része. A PSP és CBD klinikumán kívül az FTLD egyébként is

2. táblázat

A Lewy-tesztis demencia (LTD) McKeith-féle kritériumai (McKeith et al, 2005)	
I. Központi kritérium	Dementia
II. Alapkritérium	Az alábbiakból kettő: „valószínű (probable)” egy: „lehetséges (possible)” 1. A kognitív teljesítmény fluktuációja, különösen a figyelem és éberség területén 2. Visszatérő visualis hallucinációk 3. Parkinson-szindróma
III. Szuggesztív kritériumok	(legalább egy az alábbiakból és egy alapkritérium esetén valószínű DLTD diagnosztizálható; legalább egy szuggesztív kritérium alapkritérium nélkül lehetséges DLTD-t jelent; alapkritérium nélkül valószínű DLTD nem diagnosztizálható) 1. REM alvásbetegség 2. Kifejezett neurolepticus érzékenységgel 3. A basalis ganglionok alacsony dopamin transporter felvétele SPECT vagy PET vizsgálattal
IV. Támogató kritériumok	1. Ismétlődő elesések és syncope 2. Átmenti, más okkal nem magyarázható tudatzavar 3. Kifejezett autonóm zavar, mint például orthostaticus hypotonia és vizelet incontinencia 4. Nem vizuális hallucinációk 5. Szisztémás delúziók 6. Depresszió 7. A medialis temporalis lebeny relatív épsége CT/MR vizsgálattal 8. Kiterjedt alacsony felvétel SPECT/PET perfúziós vizsgálattal, csökkent occipitalis aktivitással 9. Kóros (alacsony) felvétel a myocardium MIBG szcintigráfiáján 10. Az EEG-n kifejezett lassú hullámú aktivitás a temporalis lebeny felett tranzienst éles hullámokkal
V. A diagnózist nem támogatja	▶ Cerebrovascularis betegségre utaló tünetek vagy képalkotó vizsgálati lelet ▶ Más, a tüneteket magyarázó betegség jelenléte ▶ A parkinsonismus először csak súlyos stádiumú demenciában jelenik meg
VI. A tünetek időbeni kapcsolata	A demencia korábban vagy a parkinsonos tünetekkel együtt jelenik meg (1 éves szabály: demencia a parkinsonos tünetek megjelenése utáni egy éven belül LTD-ra utal, 1 éven túl Parkinson-kórhoz társuló demencia valószínűbb).

3. táblázat

A frontotemporalis dementia módosított Neary kritériumai (Neary et al, 1998)

1. Frontalis lebeny dementia	<p>A: Alapvető diagnosztikai tulajdonságok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lappangó kezdet és fokozatos progresszió; 2. Korai hanyatlás a szociális interperszonális kapcsolatokban;</li> <li>3. Korai hanyatlás a személyes életvitelben; 4. Korai emocionális közömbösség</li> </ol> <p>B: Támogató diagnosztikai tulajdonságok</p> <p>a) Magatartási betegség</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A személyi higiéné romlása</li> <li>2. Mentális rigiditás és inflexibilitás</li> <li>3. Disztraktabilitás és imperzisztencia</li> <li>4. Hiperoralitás és táplálkozási változások</li> <li>5. Perseveratív és sztereotíp viselkedés</li> <li>6. Utilizációs viselkedés</li> </ol> <p>b) Beszéd és nyelv</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spontán beszéd károsodása: aspontaneitás és ekonomikus beszéd; beszédkényszer</li> <li>2. Beszéd szterotípiá</li> <li>3. Echolalia</li> <li>4. Perseveratio</li> <li>5. Mutismus</li> </ol> <p>C: Képpalkotó vizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális): domináns frontalis és/vagy elülső temporalis eltérés</p>
2. Progresszív non-fluens aphasia	<p>A: Alapvető diagnosztikai tulajdonságok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lappangó kezdet és fokozatos progresszió</li> <li>▶ Non-fluens spontán beszéd az agrammatismus, fonemikus paraphasia vagy anomia valamelyikével.</li> </ul> <p>B: Támogató diagnosztikai tulajdonságok</p> <p>a) Beszéd és nyelv</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dadogás vagy orális apraxia</li> <li>2. Károsodott ismétlés</li> <li>3. Alexia, agraphia</li> <li>4. A szavak jelentésének korai perseveratiója</li> <li>5. Késői mutismus</li> </ol> <p>b) Magatartás</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ A szociális funkciók a betegség kezdetén megtartottak</li> <li>▶ Késői, a frontalis lebeny degeneratiohoz hasonló magatartásváltozás</li> </ul> <p>C: Képpalkotó vizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális): elsősorban a domináns féltekét érintő aszimmetrikus eltérés</p>
3. Progresszív fluens aphasia / semanticus dementia	<p>A: Alapvető diagnosztikai tulajdonságok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lappangó kezdet és fokozatos progresszió</li> <li>▶ Beszédzavar</li> <li>1. Progresszív, fluens, üres spontán beszéd</li> <li>2. A szavak jelentésének elvesztése, károsodott megnevezéssel és beszédértéssel</li> <li>3. Semanticus paraphasiák</li> </ul> <p>B: Támogató diagnosztikai tulajdonságok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beszédkényszer</li> <li>2. Idioszinkráziás szóhasználat</li> <li>3. Felszínes alexia és agraphia</li> </ol> <p>C: Képpalkotó vizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális): elsősorban a domináns elülső temporalis lebenyt érintő aszimmetrikus eltérés</p>
4. Proso-pagnosia	<p>A: Alapvető diagnosztikai tulajdonságok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lappangó kezdet és fokozatos progresszió</li> <li>▶ Prosopagnosia és/vagy asszociatív agnosia</li> </ul> <p>B: Támogató diagnosztikai tulajdonságok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beszédkényszer</li> <li>2. Idioszinkráziás szóhasználat</li> <li>3. Felszínes alexia és agraphia</li> </ol> <p>C: Képpalkotó vizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális): Elsősorban a subdomináns elülső temporalis lebenyt érintő aszimmetrikus eltérés</p>
5. Frontotemporalis lebeny degenerációk közös tulajdonságai	<p>A: Támogató tulajdonságok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 65 éves életkor alatti kezdet; hasonló betegség a családban;</li> <li>2. Amyotrophia, fasciculatio</li> </ol> <p>B: Kizáró kritériumok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hirtelen kezdet ictalis tünetekkel</li> <li>2. Koponyatrauma a tünetek kezdetekor</li> <li>3. Korai, súlyos amnesia</li> <li>4. Térben desorientatio</li> <li>5. Logoclonia</li> <li>6. Myoclonus</li> <li>7. Corticospinalis tünet</li> <li>8. Cerebellaris ataxia</li> <li>9. Choreoathetosis</li> <li>10. Képpalkotó vizsgálatokkal elsősorban postcentralis eltérés; multifocalis laesiók CT/MRI-n;</li> <li>11. Laboreltérések agyi metabolikus vagy gyulladásoz betegségre utalva (SM, syphilis, HIV, HSV)</li> </ol> <p>C: Relatív kizáró kritériumok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Krónikus alkoholizmus;</li> <li>2. Hypertonia;</li> <li>3. Vascularis betegség az anamnézisben</li> </ol>

gyakran (kb. 2/3 részben) szövődik parkinsonizmussal (ezek egy része a 17. kromoszóma tau mutációihoz kötődő familiáris formák: FTDP17), illetve amyotrophiával.

A betegség diagnosztikájában a klinikai tünetek mellett fontosak a képalkotó módszerek. A gyakran aszimmetrikus frontotemporalis atrophia jellegzetes, valamint a területek hipoperfúziója (SPECT) és hipometabolizmusa (PET). A diagnosztikában használt neuropszichológiai tesztek nem egységesegek. A betegség kezelése megoldatlan.

Napjainkban az FTLD alcsoportjait neuropatológiai és biokémiai módszerekkel határozzák meg, majd ehhez próbálják megtalálni a klinikai jellegzetességeket. Egyik jelentős csoportja a tau-pozitív tauopathiák közé tartozik,

ezekben NFT-k mutathatók ki. A tau izomerjei szerint feloszthatók a könnyebb (három mikrotubulus-kötőhelyet tartalmazó, „3-repeat”, 3R) és nehezebb (négy kötőhely, „4-repeat”, 4R) formákra. A 3R betegségek közé tartozik a Pick-betegség és az FTDP-17 egy csoportja, míg a 4R betegség a CBD, a PSP és az FTDP-17 egy másik csoportja. A PNFA szinte teljes egészében tauopathia.

A FTLD másik, tau-negatív alcsoportjában nincs kóros tau. Ezek nagyobb részében ubiquitint tartalmazó zárványok mutathatók ki. Ilyen a SD többsége, illetve a motoneuron betegséggel társult FTLD. Az ubiquitin-csoporton belül napjainkban definiálták a progranulin-mutációk okozta (TDP-43) alcsoportot (Bian et Grossman, 2007). A FTD egy részében specifikus szövettani elváltozást még nem találtak (dementia lacking distinctive histology).

### Irodalom

1. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1154-1166.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143-1153.
3. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239-259.
4. Kovács T. Az Alzheimer-kór terápiája. *Orvosi Hetilap* 2004; 145:925-928.
5. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51:1546-1554.
6. Mirra SS, Hyman BT. Ageing and dementia. In: Greenfield's Neuropathology, 7th, Graham DI, Lantos PL. (szerk), Arnold, London, 2002
7. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65:1863-1872.
8. Bian H, Grossman M. Frontotemporal lobar degeneration: recent progress in antemortem diagnosis. *Acta Neuropathol* 2007; 114:23-29.
9. Dubois R, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J és mtsai. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6:734-746.

## Az elsődleges fejfájások és kezelésük

Primary headaches and their treatment

### Bereczki Dániel

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: migrén, tenziós típusú fejfájás, cluster fejfájás  
Key-words: migraine, tension-type headache, cluster headache

A fejfájás a leggyakoribb panasz, mellyel orvoshoz fordulnak: 1 év során a lakosság kb. 80%-a szenved el valamilyen fejfájást. Fejfájós beteg vizsgálata során az elsődleges feladat annak eldöntése, hogy a fejfájás valamilyen más betegség tünete-e (ilyenkor másodlagos fejfájásról beszélünk), vagy pedig a fejfájás maga a betegség. Ez utóbbi esetben beszélünk elsődleges fejfájásokról.

A fejfájások besorolása az 1980-as évekig nem volt egységes. Az első, nemzetközi viszonylatban is elterjedt, a klinikai gyakorlatot befolyásoló klasszifikáció a Nemzetközi Fejfájás Társaság 1988-as besorolása volt. Ennek revíziója 2004-ben történt. A két beosztás közötti különbség a következőkben foglalható össze: az 1988-as beosztás 13 fő csoportja helyett a 2004-es beosztás 14 fő csoportot különböztet meg: új csoportként definiálják a pszichiátriai

betegségnek tulajdonítható fejfájást, melynek hátterében szomatizáció vagy psychosis állhat. A leggyakoribb két migrén alcsoport – az aurával járó migrén, és az aura nélküli migrén – nem változott. A tenziós típusú fejfájás besorolása lényegében nem változott, mindössze az epizodikus típust osztották ritka és gyakori formára. Az elsődleges fejfájások fő kategóriáin belül utolsó alcsoportként megjelent a „valószínű” kategória, pl. az első fő kategória a migrén, az 1.6-os kategória a „valószínű migrén”, a második fő kategória a tenziós típusú fejfájás, ennek 6. alcsoportja a „valószínű tenziós típusú fejfájás” lett. Változott a ritkább migrén kórképek besorolása: megjelent a krónikus migrén fogalma, illetve törölték az ophthalmoplegiás migrént a migrén alcsoportok közül. A 2004-es beosztás során definiáltak néhány új – bár ritka – primer fejfájástípust:



ezek a SUNCT, az epizodikus paroxysmalis hemicrania, az alvási fejfájás, a hemicrania continua és az új mindennapos persistens fejfájás.

Változott a másodlagos fejfájások minősítése, a „valamihez társuló fejfájás”-t a „valaminek tulajdonítható fejfájás” fogalma váltotta fel, tehát az új beosztás oki kapcsolatot feltételez az alapbetegség és a következtében kialakult fejfájás között. Változott a szexuális aktivitáshoz társuló fejfájások csoportosítása is, az 1988-as beosztás a fejfájás jellege alapján tompa, explosív, illetve posturalis típusú fejfájást, míg a 2004-es besorolás orgazmus előtti, illetve orgazmus során jelentkező fejfájást különböztet meg.

Nagy segítség a 2004-es beosztásnál az, hogy szerepelteti a legmegfelelőbb BNO 10-es kódot, ami az adminisztrációs munkát (biztosító felé történő jelentés) segíti elő.

Fejfájós beteg vizsgálata során elsődleges célunk annak eldöntése, hogy elsődleges vagy másodlagos fejfájásról van-e szó. A másodlagos fejfájásokkal (magas vérnyomás, sinusitis, glaukoma, vashiányos anaemia, nyaki spondylosis, arteritis temporalis, meningitis, encephalitis, agydaganat stb. következtében kialakuló fejfájások) ezen kiadvány külön fejezete foglalkozik. Másodlagos fejfájás esetén az ok megszüntetésekor általában a fejfájás is megszűnik. Ha elsődleges fejfájást diagnosztizálunk, eldöntendő, hogy csak a fejfájást kezeljük a jelentkezése során („rohamterápia”), vagy pedig szükséges a fejfájások megelőző kezelése is (preventív terápia, intervallum terápia).

Az elsődleges fejfájások közül a tenziós típusú fejfájás, a migrén és a cluster fejfájás érdemel részletesebb említést.

A **tenziós típusú fejfájás** tompa, nyomó, szorító, pántszerű jellegű, a fizikai aktivitás, az alkohol nem fokozza, enyhe fény- vagy hangkerülés kísérheti, émelygés időnként kíséri, hányás viszont nem. Kb. 3-szor gyakoribb nőkben, gyakori kísérő tünet a szorongás és a depresszió, gyakran stresszhelyzet váltja ki. Ha a betegekkel a fejfájás erősségét egy 0-10-ig terjedő skálán értékeltetjük, ahol a 0 azt jelenti, hogy nincs fejfájás, a 10-es pedig a legerősebb fejfájást jelenti, tenziós típusú fejfájásban szenvedő betegek általában 4-6-os erősségű fejfájást jeleznek. A tenziós típusú fejfájás ugyan csökkenti a munkateljesítményt, de nem akadályozza meg a beteget munkája folytatásában. Gyakorisága alapján a tenziós típusú fejfájás epizodikus és krónikus formára osztható. Epizodikus formáról akkor beszélünk, hogy ha a fejfájás ritkábban, mint minden másnap, azaz havi tizenöt napnál kevesebb alkalommal jelentkezik. Krónikus tenziós típusú fejfájás esetén, a fejfájós napok száma több, mint havi 15.

A **migrén** előfordulási gyakorisága teljes populációban kb. 10%, nőknél kb. 3-szor gyakoribb, mint férfiaknál. A fájdalom erősségét a betegek általában 6-9 között jelzik, a fájdalom súlyos, gyakran féloldali, de időnként kétoldali, görcsös, lüktető jellegű, a fizikai aktivitás fokozza, kezelés nélkül legalább 4, gyermekeknek legalább 2 órán át tart. A betegek kerülnek az erős ingereket (hangkerülés, fénykerülés). Hányinger, hányás gyakran kíséri a fejfájást. A migrénes betegek kb. 20%-ában a fejfájást ún. aura jelenség vezeti be: az aura átmenetileg fennálló neurológiai góctünetet jelent. Leggyakoribb a vizuális aura, mely során elő-

ször lassan terjedő látótérkiesés jelentkezik, majd a kiesett látótérben fénylő foltok, vonalak jelennek meg. Az aura jelenség legfeljebb 60 percen át tart, a szokásos körlefo-lyás során az aura jelenségek elmúltával kezdődik a lüktető, erős fejfájás.

A **cluster fejfájás** a tenziós, illetve a migrénes fejfájással szemben férfiaknál gyakoribb, általában 30-35 év közötti korban kezdődik, rendszerint dohányzó férfiaknál jelentkezik. A cluster szó fürtöt jelent, a cluster fejfájás elnevezés a periodicitásra utal, azaz a betegeknek 1-2 éven át semmi tünetük, panaszuk nincs, majd következik egy olyan, néhány hétig tartó időszak, mely során napi rendszerességgel jelentkezik a fejfájás. Cluster fejfájás során a fájdalom szigorúan egyoldali, gyakran éjszaka lép fel, a szem körül, illetve mögött jelentkezik, könnyezés, conjunctivaelővulltság, ptosis, verítékezés, kipirulás, orrfolyás, vagy orrdugulás kíséri. A fájdalom igen erős, a betegek döntő többsége 10-es, ritkábban 9-es erősségűnek jelzi. A fájdalom általában 30-90 percig tart, jellegzetes, hogy óraműszerű pontossággal (pl. minden nap hajnal 3-kor) jelentkezik. A fejfájások a cluster periódus közepén a leggyakoribbak, az elején és a végén ritkábbak. Míg a migrénes beteg ingerszegény környezetbe (pl. csendes, sötét szoba) kívánczik a roham alatt, a clusteres roham során a beteg nyugtalan, fel-alá járkal.

Az **elsődleges fejfájások kezelése** a fejfájásos roham kezelésére, és a rohamok megelőzésére irányuló gyógyszeres kezeléssel, illetve nem gyógyszeres kezelési lehetőségekből áll.

**Tenziós típusú fejfájás** akut formájában alkalmi fájdalomcsillapítás ajánlható, pl. 500-1000 mg acetil-szalicilát vagy paracetamol. A preventív kezelés javaslata egyéni megfontolást igényel, általában akkor jön szóba, ha a betegnek 3 naponta, vagy ennél gyakrabban jelentkezik a tenziós típusú fejfájása. A krónikus tenziós típusú fejfájás megelőző kezelésére az alapkészítmények a triciklikus antidepresszívumok. A legfontosabb kezelési elvek: alacsony dózissal kezdve fokozatosan emeljük az adagot, fejfájás naptár vezetésével ellenőrizzük a hatáserősséget, illetve a mellékhatásokat, az elsődlegesen választott készítmény hatástalansága esetén más készítményre csak 6-8 hét eredménytelenség után váltunk, kellően hosszú ideig tartson a kezelés (általában 6-9 hónap), valamint a kezelés végén fokozatosan építsük le az adagot. Krónikus tenziós típusú fejfájás preventív kezelésére az első választandó szer általában az amitriptilin. A mellékhatások (álmodás, szájszárazság) minimalizálására az esti adagolás mellett érdemes dönteni.

A **migrénroham** kezelése a roham súlyosságától függ, enyhe rohamban nagyon gyakran elég, ha a beteg 1/2-1 órát alszik. A farmakológiai kezelés két megközelítése: a lépcsőzetes kezelés és a stratifikált kezelés. Lépcsőzetes kezelés során először az enyhébb hatású gyógyszereket próbáljuk ki, majd fokozatosan az egyre erősebb gyógyszereket választjuk. Stratifikált kezelési stratégia során a beteg és a migrén jellegzetességének alapos felmérése után akár azonnal kezdhetjük a legerősebb hatású specifikus gyógyszerek alkalmazását. A migrénroham kezelésére antiemetikumok, analgetikumok, ergot-származékok, kevert készítmények és triptánok alkalmazhatók. Az anti-

1. táblázat

A klinikai gyakorlatban alkalmazott triptánok

VEGYÜLET	ADAGOLÁS
Sumatriptan	6 mg sc. autoinjektorral 50–100 mg per os, intranas. 20 mg
Zolmitriptan	2,5–5 mg
Naratriptan	2,5 mg
Rizatriptan	5–10 mg per os
Eletriptan	20–80 mg per os
Frovatriptan	2,5 mg per os
Avitriptan	75–150 mg
Alniditan	2–4 mg, orrspray

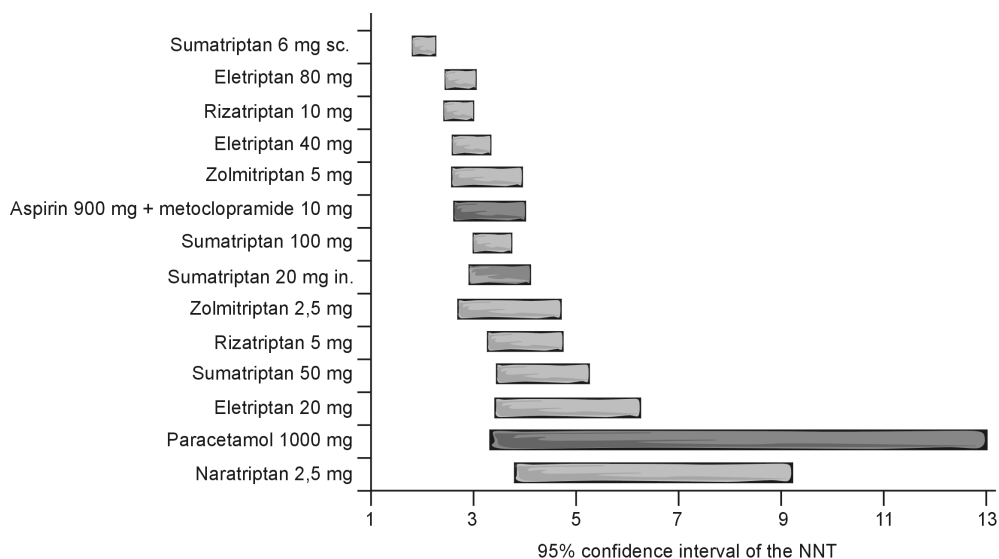
emetikumok közül a metoclopramid és a domperidon alkalmasak 10–20 mg-os adagban. A szokásos analgetikumok közé tartozik az acetyl-szalicilát 500–1000 mg-os, a paracetamol 500–1000 mg-os az ibuprofen 400–800 mg-os, a diclofenac 50 mg, és a naproxen 250–500 mg-os adagban. Az ergotamin-tartarát 2–4 mg-os adagban per os, sublingualisan vagy rectalisan, vagy 1 mg orrspray adagban alkalmazható. Az ergotamin-tartarátot tartalmazó készítmények közül az Ergam injekció 0,3 mg-ot, az Ergam csepp 0,6 mg/ml-t, a Kefalgin draszé pedig 0,2 mg-ot tartalmaz, ezek a készítmények a hatásosnál kisebb mennyiségben tartalmazzák az ergotamin-tartarátot. Dihydroergotamin Magyarországon orrspray formájában volt elérhető, sajnálatos módon kivonták a forgalomból így a vegyület hazánkban jelenleg nem hozzáférhető. A kevert készítmények közül Magyarországon a lizin-acetilszalicilát + metoclopramid (Migpriv), az aminophenazon + koffein + drotaverin (Quarelin) és az ergotamin-tartarát + atropin + koffein + aminophenazon (Kefalgin) érhető el. Az elő-

zőekben felsorolt 3 készítmény közül a lizin-acetilszalicilát + metoclopramid kombináció tekinthető korszerű készítménynek.

A migrénroham specifikus kezelésére alkalmasak a nagy hatékonyságú, de drága triptánok (1. táblázat). A migrénroham kezelésére alkalmazott gyógyszerek hatásosságát hasonlítja össze az 1. ábra.

A migrénroham kezelés stratégiái tehát a lépcsőzetes kezelés, ahol a nemszteroid gyulladásgátlókat ergot-származékok adása, majd végül triptán adása követi, illetve a differenciált (stratifikált) kezelés, ahol nem megyünk végig a lépcsősoron, hanem a roham súlyossága, illetve a roham által okozott korlátozottság alapján döntünk a kezelésselről. Fel kell mérnünk, hogy a migrénes roham milyen gyakori, és milyen súlyos a fájdalom, milyen mértékben befolyásolja a munkaképességet, illetve mennyire hat a munkaidőn túli tevékenységre (otthoni feladatok, szabadidő, családi élet, párkapcsolatok, baráti kör). A kezelési tervet már az első vizsgálatnál érdemes felállítanunk és a beteggel megbeszelnünk.

Migrénes fejfájások esetén is szóba jöhet a rohamterápián kívül a preventív kezelés. Leginkább akkor, ha havonta 2 vagy több rohama van a betegnek, illetve egy roham 4 napnál hosszabb időn át tart. A preventív kezelés időtartama 2-9 hónap, fokozatosan 4 hét alatt leépítve a kezelést. Az alapelvek hasonlóak a tenziós típusú fejfájás preventív kezeléséhez: megfelelő dózisban, megfelelő ideig alkalmazva fokozatosan emelve, fokozatosan csökkentve, fejfájás naptár vezetésével ellenőrizve a hatást. Az intervallumkezelés célja a roham gyakoriság csökkentése, a rohamterápia hatásosságának növelése, valamint a funkció javítása, a korlátozottság csökkentése. A migrénintervallum kezelésére több gyógyszercsoport alkalmas (béta-receptor-blokkolók, triciklikus antidepresszív szerek, egyes antiepileptikumok, kalciumcsatorna-gátlók, szerotoninantagonisták, nemszteroid gyulladásgátlók, magnézi-



1. ábra

A migrénes roham kezelésére használt készítmények összehasonlítása: hány beteget kell kezelni a placebohoz képest (NNT = number needed to treat) ahhoz, hogy 2 órával a gyógyszer bevitelét követően a gyógyszernek betudhatóan jelentősen csökkenjen vagy megszűnjön a fájdalom <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/Migraine/League.html>

## 2. táblázat

Az elsődleges fejfájások kezelésével kapcsolatos szisztematikus összefoglalók a Cochrane Könyvtárban ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org))

SZERZŐK	ÉV	CÍM
McRory és Gray	2003	Oral sumatriptan for acute migraine
Colman és mtsai	2003	Parenteral corticosteroids for acute migraine
Colman és mtsai	2003	Parenteral dihydroergotamine (DHE) for acute migraine
Colman és mtsai	2003	Parenteral metoclopramide for acute migraine
Billinghurst és mtsai	2005	Drugs for treating acute migraine headaches in children and adolescents
Bennett és mtsai	2008	Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache
Chronicle és Mulleners	2004	Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis
Nicholson és mtsai	2004	Behavioral therapies for migraine
Victor és Ryan	2003	Drugs for preventing migraine headaches in children
Pittler és Ernst	2004	Feverfew for preventing migraine
Fragoso és Dantas	2004	Flunarizine for the prevention of migraine
Linde és Rossnagel	2004	Propranolol for migraine prophylaxis
Moja és mtsai	2005	Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches
Jackson és mtsai	2004	Tricyclic antidepressants for the prevention of migraine and tension-type headache
Melchart és mtsai	2001	Acupuncture for idiopathic headache
Ramacciotti és mtsai	2007	Dipyrrone for acute primary headaches
Aponte és Reantonio	2007	Muscle relaxants versus placebo for tension-type headache prophylaxis
Bronfort és mtsai	2004	Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache

um, B<sub>2</sub>-vitamin stb.). Az amerikai ajánlások a migrén preventív gyógyszereit 5 csoportra osztják: az első csoportba tartoznak a nagy hatékonyságú és enyhe vagy közepes melléhatású készítmények: a béta-blokkolók közül a propranolol, a triciklikus antidepresszívumok közül az amitriptilin, az antiepileptikumok közül a valproat. Az európai ajánlások a preventív kezelés elsődleges készítményei között a propranololt, a metoprololt, a flunarizint, valproatot és a topiramatot sorolják fel.

A migrénprevenció nem gyógyszeres kezeléséhez tartozik a rendszeres életmód, a rendszeres nem kimerítő sportolás, a rendszeres alvás, és a kiváltó faktorok kerülésének javaslása.

**Irodalom**

1. AAN Headache Guidelines. [http://www.aan.com/public/practiceguidelines/hedache\\_gl.htm](http://www.aan.com/public/practiceguidelines/hedache_gl.htm) (hozzáférés: 2000.04.30)
2. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13:1066-77.
3. Members of the task force: Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:560-72.
4. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55:754-62.
5. Afra J, Berký M, Bozsik Gy, Ertsey Cs, Szok D, Tajti J, Valikovics A, Vécsei L. Az elsődleges fejfájások klasszifikációja, a migrén epidemiológiája, a fejfájásban szenvedő betegek kivizsgálási stratégiája, az elsődleges fejfájások kezelésének protokollja, a fejfájás centrum kritériumai. *Cephalalgia Hungarica* 2004; 11:5-41.
6. Valikovics A. A fájdalom kezelése. In: Bánki MC, Bereczki D. (szerk): *Hatóanyagok, készítmények, terápia. Fókuszban a neurológia és a pszichiátria*. Melinda Kiadó, Budapest, 2006.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(suppl 7):1-96.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(suppl 1):9-160.
9. *The Cochrane Library*. Issue 2, 2008. Chichester: Wiley.

A cluster fejfájás kezelése nem egyszerű, az esetek kb. 75%-ában hatásos 100%-os oxigén 7 l/perc áramlással történő belégzése 15 percen át. Akiknél hatásos, azoknál a hatás 10 percen belül jelentkezik. Az európai ajánlások elsőként választható szerként említik még a sumatriptant (6 mg, sc.), illetve sumatriptan vagy zolmitriptan intranasalis alkalmazását. A cluster fejfájás intervallum kezelésére a verapamil az elsődlegesen választandó szer (legalább napi 240 mg adagban). A szteroidkezelés is javasolható, bár nem voltak nagy randomizált, placebokontrollált vizsgálatok a hatás igazolására.

## Tüneti fejfájások, neuralgiák és terápiájuk

*Symptomatic headaches, neuralgias and their treatment*

**Bozsik György**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: tüneti fejfájás, neuralgia, kezelés

Key-words: *symptomatic headache, neuralgia, treatment*

Az orvosi rendelésen jelentkező betegek tíz leggyakoribb panaszának egyike a fejfájás. Gyakran maga a fejfájás a betegség, máskor azonban csak egyik tünete valamilyen szervi károsodásnak. Ennek megfelelően a Nemzetközi Fejfájás Társaság két nagy csoportot különít el: az elsődleges/vagy önálló fejfájás-betegségeket (pl. migrén, tenziós jellegű, cluster fejfájás) és másodlagos/vagy tüneti fejfájásokat (1. táblázat).

A beteg első vizsgálatakor eldöntendő az, hogy megfelelnek-e panaszai valamely önálló fejfájásnak, vannak-e eltérések a fizikális vizsgálat során, milyen vizsgálatok szükségesek a pontos diagnózis felállításához. Az anamnézis felvételekor a fejfájás időbeli mintájának, jellegzetességeinek, kísérő tüneteinek tisztázásán túl figyelmet kell fordítani a kísérő betegségekre és a szedett gyógyszerekre is. Akut illetve előzmények nélküli fejfájás organikus betegségre utal. Az évek óta fennálló fejfájás esetén tisztázandó, miért éppen most kérte a beteg a kivizsgálást. Figyelnünk kell a veszélyre utaló és további vizsgálatokat szükségessé tevő ún. „vészjelekre” (2. táblázat).

**Poszttraumás fejfájás** a fej és/vagy a nyak sérülését követően hét napon belül kezdődik és hónapokig húzódhat. A fájdalom létrejöttében a szövetkárosodás okozta biokémiai változások, a nyak, a csontok és a scalp sérülése miatt kialakuló, fejre sugárzó fájdalom, valamint a perifériás idegsérülés okozta neuropathiás mechanizmus egyaránt szerepet játszhat. Képalkotó vizsgálat szükséges intracranialis vérzés, térszűkítő folyamat, hydrocephalus, liquorfistula kizárására.

Az akut subduralis haematomák az esetek 11–53%-ában, a krónikusak pedig mintegy 80%-ban járnak fejfájással. A betegek sokszor nem is emlékeznek a megelőző enyhe traumára. Idős emberek progresszív fejfájása esetén mindig gondolni kell krónikus subduralis haematomára.

A poszttraumás fejfájás kezelésében elsődleges a szerkezeti károsodások feltárása és oki kezelése. Az akut szakban szükségesek az analgetikumok, elsősorban NSAID készítmények. A hozzászokás veszélye miatt kerülendők az opiátok. Krónikus poszttraumás fejfájás (>3 hónap), illetve a gyakori analgetikum-abusus esetén amitriptilin, imipramin vagy valproát beállítása indokolt. Fontos a beteg tájékoztatása a fájdalom okáról, várható tartamáról, kezeléséről. A poszttraumás fejfájás általában 3-5 év alatt fokozatosan szűnik meg, függetlenül attól, hogy az esetleges kártérítési igényeknek eleget tettek-e.

**Cerebrovascularis betegségnek tulajdonított fejfájás** az inzulussal szoros idő és/vagy oki összefüggésben jelentkezik. A fejfájás általában csak korlátozott jelentőségű kísérő tünet, kivéve a subarachnoidealis vérzést (SAV) és az artériadissectiót.

A TIA-t kísérő fejfájás és az aurával járó migrén elkülönítése nehézséget okozhat. A nem rupturált agyi aneurysmák az esetek 18%-ában járnak fejfájással. Aneurysmaruptura okozta SAV-ot elszenvedő betegek 50%-a tapasztal már a rupturát megelőzően is fejfájást.

Az arteritis temporalis (óriássejtes arteritis) 50 év felett gyakori szisztémás vasculitis. Temporalis fájdalom, tömöttebb tapintatú és nyomásérzékeny arteria temporalis, a rágóízmozgok claudicatioja jellemzik. A betegek többségénél a süllýedés emelkedett és szinte mindegyiknél a CRP.

1. táblázat

*Tüneti fejfájások felosztása*

- ▶ Poszttraumás fejfájás
- ▶ Érbetegségek okozta fejfájás (ischaemia, haemorrhagia, haematoma, subarachnoidealis vérzés, nem rupturált aneurysma, érmalformatio, arteritis, dissectio, vénás thrombosis, hypertonia)
- ▶ Nem vascularis intracranialis betegségekhez társuló fejfájás (fokozott vagy csökkent liquornyomás, asepticus meningitis, tumor)
- ▶ Kémiai anyagok, gyógyszerek adása és megvonása okozta fejfájás
- ▶ Fertőzésekhez társuló fejfájás
- ▶ Homeostasis/ metabolikus zavarok kiváltotta fejfájás
- ▶ Nyak, szemek, orr, sinusok, fogak, temporomandibularis ízületek betegségeihez társuló fájdalmak.
- ▶ Pszichiátriai betegségekhez társuló fejfájás (somatisatio, pszichotikus állapot)
- ▶ Neuralgiák, deafferenciációs fájdalmak

2. táblázat

*Tüneti fejfájások – „vészjelek”*

- ▶ hirtelen kezdődő, heves fejfájás (subarachnoidealis vérzés?, állományvérzés?, arteriovenosus malformatio?, meningitis?)
- ▶ fizikai megterhelést, erőlködést, köhögést követően induló fejfájás (subarachnoidealis vérzés?, intracranialis nyomásfokozódás?, Arnold–Chiari-malformatio?)
- ▶ „progresszív” fejfájás (intracranialis térfoglaló folyamat? subduralis haematoma?, analgetikumabúzus?)
- ▶ újonnan kialakult fejfájás malignus betegség, HIV esetén (meningitis? abscessus? metastasis?)
- ▶ focalis neurológiai működészavarra utaló panasz vagy tünet, papilloedema
- ▶ tudatzavar és a szisztémás betegség mellett jelentkező fejfájás
- ▶ ötvenéves kor felett kezdődő panaszok
- ▶ aluszékonyosság, nyilvánvaló ok nélküli hányás, epilepsziás roham, megtartott tudat melletti összeesések

A biopsia adja a pontos kórismét. Kezelésére nagy kezdeti dózissal, majd heteken át fenntartó adagú szteroid (15 mg/testsúlykg methylprednisolon 3 napon át, majd 40 mg/nap per os, a gyulladáshoz paraméterektől függően fokozatosan csökkentve) ajánlott.

Az arteriadissectio okozta fej-, arc-, illetve nyakfájdalom hirtelen kezdetű, általában féloldali, súlyos és tartós. Hirtelen kezdetű fájdalmas Horner-szindróma, illetve fájdalmas tinnitus carotis dissectióra utalnak. Heparinnal, majd per os antikoagulánsokkal legalább 6 hónapig kezelik.

Az agyi vénás thrombosisban szenvedők 80–90%-ának van fejfájása. Általában diffúz, progresszív, de lehet féloldali, migrénre emlékeztető kísérőtünetekkel járó és kezdődhet tüésszerűen, SAV-hoz hasonlóan is. Az esetek 90%-ában a fejfájás mellett egyéb neurológiai tünetek is vannak. MR-angiográfia szükséges. A heparinkezelést minél hamarabb kell kezdeni, majd az antikoagulációt per os legalább 6 hónapig kell folytatni.

**Nem vasculáris intracranialis betegségekhez társuló fejfájást** a fokozott vagy csökkent liquornyomás, asepticus meningitis, tumor okoz.

Az *idiopathiás intracranialis hypertensio* okozta fejfájás progresszív, diffúz, nem lüktet, gyakran mindennapos vagy állandó. Köhögés, erőlködés fokozza. Papilloedema, vakfolt-nagyobbodás, abducens paresis kísérheti, de egyéb neurológiai eltérés nincs. A liquornyomás fekvő helyzetben >200 vízmm (obes betegnél >250), összetétele normális. Az MR-vizsgálatok szerint a korábban idiopathiás (benignus) intracranialis hypertensióval magyarázott esetek 50–75%-ában intracranialis véna-, illetve sinus-thrombosis mutatható ki. A többi esetben is valószínű az, hogy a patomechanizmus alapja vénás elfolyási zavar, melyben szerepet játszhat az elhízás, illetve a jellegzetes női mellkasi légzés. A testsúlycsökkentés gyógyító hatására több adat van.

Az *intracranialis hypotensio* orthostaticus fejfájással jár. Leggyakrabban iatrogen eredetű (lumbalpunkció). A spontán intracranialis hypotensio éves incidenciáját 5/100 000-re becsülik. A kórkép nőkben és középkorúakban gyakoribb, és az esetek mintegy harmadában banális trauma előzi meg. A hypotensio oka liquorszívárgás a paraspinális térbe. A koponya-MRI gadoliniumhalmozást mutathat a lágyburkokban, és lehet kétoldali subduralis haematoma is.

**A fej-nyak régió valamennyi képletének bántalma** okozhat fej-, illetve arcfájást.

A szemészeti betegségek okozta fejfájások viszonylag ritkák (glaucomás roham, gyulladáshoz szembetegségek, asthenopiás fejfájás, az orbita betegségei).

A nyaki gerinc eltéréseit sokan tartják a fejfájás leggyakoribb okának, azonban a nyak hasonló eltérései fejfájásmentes egyénekben éppoly gyakran fordulnak elő, mint a fejfájásokban. Ezért – szemben egyes, a nyaki gerinc felső szakaszát érintő daganatokkal, törésekkel, illetve rheumatoid arthritis ide lokalizált eseteivel – a spondylosisnak és osteochondrosissal nem tulajdonítanak kóros szerepet.

A **neuralgiát** hirtelen kezdődő, általában másodpercekig tartó (két percnél rövidebb), az adott idegág területére lokalizálódó, erős, provokálható fájdalomrohamok jel-

lemzik. Idiopathiás/klasszikus formájában a paroxysmusok között a beteg panaszmentes és nincs neurológiai tünete, míg az ún. szimptomás neuralgiában a fenti fájdalomrohamok között állandósult alapfájdalom maradhat fenn és fizikális vizsgálattal neurológiai tünet, szenzoros deficit mutatható ki, amelynek hátterében valamilyen betegség áll. Műszeres vizsgálattal igazolható az adott ideg struktúrális károsodása. A fejfájások revidált nemzetközi osztályozása manapság a korábbi „idiopathiás” helyett a „klasszikus” elnevezést használja. A névváltozást az indokolja, hogy újabban ide és nem a tüneti csoportba sorolják azon fájdalmakat is, ahol a jellegzetes tünetek mellett az MR-angiográfias vizsgálat a háromszatú ideg agytörzsi belépési zónáját nyomó érkepletet mutat ki, de egyéb szerkezeti károsodás nincs. Ez tehát azt az álláspontot tükrözi, hogy nincs idiopathiás neuralgia, és amit korábban annak tartottunk, ott jelen vizsgálati módszereinkkel kimutathatatlanul kismértékű idegi károsodások állhatnak a panaszok hátterében.

A trigeminus neuralgia prevalenciája 10-20/100 000 fő. Az esetek 90%-a 40 év feletti korosztályokban manifesztálódik. A többi neuralgia ennél lényegesen ritkább. A trigeminus ideg és magjai károsodhatnak az agytörzsben (infarctus, sclerosis multiplex, syringobulbia). Az ideg sérülhet a hídbeli csatlakozás magasságában, az ún. „belépési zónánál” (a kanyargóssá vált, pulzáló erek, gyakran az a. cerebelli superior, okozhat kompressziót). Sérülhet a kisagy-híd szögletben (acusticus neurinoma, meningeoma, epidermoid), a sziklacsont csúcsánál, a koponyabáson (tumormetasztázis), a sinus cavernosusban, a fissura orbitalis superiorban és az egyes ágak lefutásának megfelelően (oralis, dentalis betegségek) is. Az igen ritka kétoldali trigeminus neuralgia esetén elsősorban sclerosis multiplexre kell gondolni. Neurovascularis kompresszió nemcsak trigeminus neuralgiát okozhat, hanem glossopharyngeus neuralgiát és facialis hemispasmust is. A szimptomás glossopharyngeus neuralgia lehet oropharyngealis carcinoma, epithelioma, peritonsilláris tályog következménye. N. laryngeus superior neuralgia alakulhat ki légúti fertőzések, tonsillektomia, carotis endarterectomia után. Herpes zoster hátterében gyakran immunszupprimált állapot, hematológiai betegség áll. Elsőként a szimptomás neuralgiát kell kizárni, illetve kezelni. A gyógyszeres kezelésre antiepileptikumok, izomrelaxánsok, trankvillánsok, antidepresszívumok alkalmazhatók. A betegek 30%-a nem reagál a gyógyszeres kezelésre, és sebészeti beavatkozások válhatnak szükségessé.

A gyógyszeres kezelés első választandó szere az antiepileptikumok közé tartozó carbamazepin. Kis adaggal kezdve (100 mg naponta kétszer, egy órával étkezés előtt) a dózist fokozatosan emeljük (másnaponta 200 mg-mal). Fájdalomcsillapító hatása 2-3 nap alatt alakul ki. A kezelés első 20 napja alatt a gyógyszer metabolizmusának változásával a már beállított adag további emelése válhat szükségessé. Átlagos fenntartó dózisa napi 600 mg. Mellékhatásként álmoságot, bizonytalanságérzést, émelygést, étvágytalanságot, nystagmust, dysarthriát okozhat a betegek 40%-ánál. Ezek többnyire átmenetiek, és csak a betegek 10%-a szakítja meg miattuk a kezelést. Leukopenia, anaemia veszélye miatt a vérkép, a máj, vesefunkció ellen-

őrzése indokolt (az első 2 hónapban 2 hetente, majd 2-3 havonta). A panaszok monitorozása szükséges. Monoterápiát ajánlunk, de elégtelen hatás/korai mellékhatások esetén kiegészíthetjük/helyettesíthetjük phenytoin, valproat, gabapentin, oxcarbazepin, lamotrigine, topiramate, baclo-

fen, clonazepam, tiapridal adásával. A fájdalom megszűntével még 6-8 hétig folytatjuk a kezelést, majd az adagot fokozatosan csökkentve hagyhatjuk el. Kombinált gyógyszeres kezelés leépítésekor a készítményeket egymás után és nem egyszerre vonjuk vissza.

### Irodalom

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia* 2004; 24(suppl 1):9-160.
2. Rozen TD, Capobianco DJ, Dalessio DJ. Cranial Neuralgias and Atypical Facial Pain. In: Wolff's Headache And Other Head Pain, 7th, Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. (eds.), Oxford University Press, 2001; 509-524

## Az agyi keringés szabályozása – ischaemiák, határterületi infarctusok

*Regulation of cerebral blood flow – ischemias, borderzone infarcts*

### Szirmai Imre

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: agyi véráramlás és anyagcsere, autoreguláció, kémiai szabályozás, neurogén szabályozás, rheologia, agyi ischaemia  
Key words: cerebral blood flow and metabolism, autoregulation, chemical regulation, neurogenic regulation, rheology, cerebral ischemia

Az agyszövet fokozott anyagcsereje és érzékenysége az oxigénhiányra a keringés bonyolult szabályozását igényli. Az emberi agyon perccenként 750–1000 ml vér folyik át; regionális vérátáramlása nyugalomban 100 g agyszövetre számítva 50 ml/min.

Az agyi keringés autoregulációja alatt azt értjük, hogy az agyi vérátáramlás (VÁ) az artériás középnyomás széles határai között (50–150 Hgmm) állandó. Az autoreguláció legfontosabb tényezője az arteriolák (rezisztenciaerek) tágasságának fizikai, kémiai és idegi szabályozása.

- a) Az érautomácia következtében az agyi erek átmérője szűkül, ha a vérnyomás emelkedik, és tágul, ha a vérnyomás esik. Magasvérnyomás-betegségben az autoreguláció sávja feljebb tolódik (120–180 Hgmm közé); az alsó határ alá eső vérnyomásértéken a szöveti perfúzió romlik.
- b) Kémiai szabályozás: az agyi erek tágasságára ható erősebb kémiai inger a szén-dioxid, amely az agyi erekre az extracelluláris pH, valamint a  $K^+$ - és az ATP-koncentráció változása révén hat. Parciális nyomásának ( $pCO_2$ ) normális értéke az artériás vérben 40 Hgmm. 1 Hgmm  $pCO_2$ -emelkedés 4%-os, 5%  $CO_2$ -ot tartalmazó levegő belégzése 40%-os VÁ-növekedést okoz, 7%-os  $CO_2$  belégzése a VÁ-t megduplázza. A hypocarbia (hyperventilatio vagy 100%  $O_2$  belégzése) 13%-kal csökkenti az VÁ-t. Ha az artériás vérben a  $pCO_2$  60 Hgmm fölé emelkedik, akkor az autoreguláció megszűnik, azaz a maximálisan tág erek nem reagálnak a vérnyomás változására. Az  $O_2$ -hiányra az agyi erek kevésbé érzékenyek. 10%-os  $O_2$ -keverék lélegeztetésével előidézett hypoxia mindössze 35%-os VÁ-növekedést okoz, és csak az alsó határértéken ( $pO_2 < 50$  Hgmm) vált ki értágulatot, amit a szöveti acidosisal lehet magyarázni.

- c) A VÁ neurogén szabályozása két szinten lehetséges: az agytörzsi vazomotor központban és regionálisan, az agyi rezisztenciaerek és/vagy kapillárisok területén. A regionális VÁ-t az idegsejtek lokális aktivitása módosítja.

A kapillárisok tágassága a glia-neuron egység működésétől függ. A kapillárisok környezetében lévő idegsejtek axonjai, collateralis rostjai és az astroglia között kémiai nem synapticus kapcsolatot mutattak ki.

Funkcionális képalkotó vizsgálatok bizonyítják, hogy a regionalis VÁ érzékszervi ingerek hatására és feladatok végzése közben növekszik. A nucl. basalis Meynert ingerlésének hatására az agykérgi erek tágulnak; a szisztémás vérnyomásváltozástól és az anyagcserétől függetlenül. Felvetik a rezisztenciaerek közvetlen neuralis szabályozásának lehetőségét. Az agyi kapillárisok tágasságának szabályozása több módon lehetséges (Sándor, 1999).

- a) Az agyszövetből vazoaktív anyagok ( $K^+$ ,  $H^+$ , adenzin, laktát) jutnak az erekhez;
- b) A mikroereken az axoncollateralisok és a felszálló agytörzsi kolinerg és szerotoninerg rendszerek direkt kapcsolatot létesítenek;
- c) az agykérgi neuronok nem synapticus kapcsolatban állnak az erekkel transzmitterek útján,
- d) a neuron-glia egységből az extracelluláris folyadéktereken keresztül nem synapticus transzmitterek szabályoznak fel (1. táblázat).

### Az agyi anyagcsere

A glükóz oxidatív bontása biztosítja az agy energiaforgalmának 90%-át, a fennmaradó 10% glikolízisből, a piruvát anaerob bontásából származik. Száz gramm agy-

1. táblázat

Neurotranszmitterek az extravasalis axonok körül

TRANZMITTER	HONNAN?	MIT CSINÁL?
Noradrenalin	sympathicus ganglionok locus coeruleus	vércsökkentés
Szerotonin	raphe	dilatatio – constrictio
Neuropeptid Y	parasympathicus rostok	vasoconstrictio
Dopamin	extracerebralis eredetű	ismeretlen mechanizmus
Szomatoszatin	n. trigeminus	vasoconstrictio
Neurotenzin	mindenhonnan	nem ismert
Opioid peptidok	opioid receptorok	hypothalamus vérellátásában és a vérellátás szabályozásában

szövet percenként 25 µmol glükóz égetéshez 150 µmol O<sub>2</sub>-t fogyaszt el. A glükóz a kapillárisok endotheljén keresztül kerül az astrocytákba, ahol a glikolízis a laktátig folytatódik, és a laktát átlép a neuronba. Kevés glükózt a neuronok direkt úton is felvesznek, de fő anyagcsereforrásuk a gliából érkező laktát. A glutamin is az astrocytákból kerül a neuronokba, ahol a *glutamináz* glutamátá alakítja vissza. A glutamátmolekulák a synapticus részből visszakerülnek a gliába. Az agy elenyészően kevés glikogént tárol, ezért ischaemiában az agysejtek anaerob glikolízisre „kapcsolnak át”, amely a foszfátkötések (foszfokreatin és adenosin-trifoszfát) lebomlásával jár. Hypoxiában is károsodik az agyi foszfolipidek anyagcsereje, a gangliozidok eltűnnek, az idegsejtek lizozim frakciójának foszfátáz-aktivitása csökken. A glia anyagcserezavara következtében felbomlik az extra- és intracelluláris ionegyensúly, amely a sejtnecrosis egyik tényezője.

**Az agyi vérátáramlás kórélettana**

Az agyi VÁ átlagértéke 50 ml/perc/100 g agyszövet (a szürkeállományban 80 ml/min, a fehérállományban 20 ml/perc/100 g). A fehérállományban a kapillárisok sűrűsége az agykérginek kb. 1/3-a. Az agyi VÁ csökkenése 20 ml/min határértékig súlyosabb következményekkel nem jár. Ha az O<sub>2</sub>-felhasználás 150-ról több mint 4 percig 65 µmol/100 g agyszövet/perc, és a lokális VÁ 8–10 ml/perc alá esik, akkor az agysejtek elpusztulnak. Az utóbbi érték az „*infarctusküszöb*”. Az ischaemiás szövetben *citotoxi-*

*kus (intracelluláris) oedema* képződik, majd a vér-agy gát romlása miatt *extracelluláris (vazogén) oedema* is kialakul. Ha a VÁ a 12–22 ml/100 g/min közötti értékről néhány órán belül a normális tartományig emelkedik, akkor az agyszövet működése helyreállhat. Az ischaemiás göcot körülvevő hipoperfundált agyterületben (*penumbra*), a szövetek túlélhetnek, az ischaemiás zónán belül azonban mind az idegi, mind a kémiai keringésreguláció megszűnik. A nagyerek szűkülésének súlyos hemodinamikai hatásai az intracranialis erek bonyolult térszerkezete és a vér folyékonyságának változása miatt a végellátási területeken és a határzónákban érvényesülnek.

**Ischaemia, hypoxia és hypoglykaemia hatása az agyra**

Az agysejtek túlélési ideje (survival time) globális agyi ischaemiát követően 2-3 perc, a újraéleszthetőségi idő (revival time): 5 perc. 4-5 s ischaemia után elvész az eszmélet. Állatkísérletekben az agyat ellátó nagyerek elzárása után 4-5 s múlva az EEG lassul, és 14 s alatt kialszik. Egyperces elektromos csend után a K<sup>+</sup> kiáramlik a sejtekből az extracelluláris térbe, a sejtek Na<sup>+</sup>-t és Ca<sup>2+</sup>-t vesznek fel. Az EEG restitúciós ideje az ischaemiás idők függvényében logaritmikusan hosszabbodik – fél óra után végtelen. A szaknyelv anoxiának nevez minden agyi keringési és oxigénhiányos állapotot. A patológiai leletek alapján azonban különbséget kell tennünk az *ischaemia* és a *hypoxia* között.

2. táblázat

Az agyi hypoxia és ischaemia ismérvei

	HYPOXIA	TRANZIENS GLOBÁLIS ISCHAEMIA
ATP-csökkenés	+	+++
Laktátemelkedés	+	+++
Szöveti elváltozás	Synapticus átvezetési zavar	Neuronpusztulás főként a határterületeken vagy pannecrosis
Okok	Anaphylaxia, asthma, anaesthesiaszövődmény, a légutakban alacsony pO <sub>2</sub> (agyi keringés van!)	Szívmegeállás vagy hypotensio (agyi keringés nincs!)
Vegetatív állapot	+	+++
Javulás valószínűsége	+++	+/-

Az **agyi ischaemia** az agy egyes területeinek vagy egészének keringéscsökkenése, a nagyerek elzáródása vagy szívmegállás miatt. Ha a keringést sikerül újraindítani, akkor *transziens globális ischaemiáról* beszélünk. Az agyi *ischaemia* legfontosabb jellegzetessége, hogy *nincs agyi keringés*, ezért szöveti acidosis alakul ki, amely sejtnecrosist okoz.

A „**tiszta**” **hypoxia** állapotában a vér oxigéntelítettsége, illetve az oxigénleadás mértéke nem felel meg az agyszövet anyagcsereigényének, de az *agyi keringés fennmarad*, ezért szöveti acidosis nem alakul ki. A hypoxiás sejtkárosodás jellege eltér az ischaemiás sejtnecrosistól.

### ▶ **Tranziens globális ischaemia (TGI)**

A perfúziós nyomás – az artériás középnyomás és az intracranialis nyomás különbsége – kritikus határértéke 45 Hgmm, e fölötti középnyomás akadályozza az agyi reperfüziót, és kialakul a keringés nélküli agy (nonperfusion brain). A globális ischaemiás agyban a laktát-acidosis sejtnecrosist okoz. Hypothermiában a szöveti acidosis nem fejlődik ki. A TGI jellegzetes patológiai következménye az agykéreg közepső (III- IV.) rétegeinek szelektív károsodása, a laminaris necrosis (2. táblázat), főként a kéreg felső keringési határterületein. A Betz-féle óriás motoneuronok nagy részét, intenzív anyagcseréjük ellenére, az ischaemia megkíméli, elhúzódó resuscitatio esetén azonban minden sejt pusztul. A fehérállomány postischaemiás degenerációját vascularis tényezőkkel és az oligodendroglia pusztulásával magyarázzák. A szívmegállás miatt kialakuló TGI agyi következményeit meghatározzák: (1) az ischaemia időtartama, (2) a testhőmérséklet, (3) a glükózsztint a vérben.

Tranziens globális ischaemia hatására az agykéreg és a basalis ganglionok necrosis mellett a hippocampus az esetek mindössze 18%-ában károsodik. Súlyos ischaemiában a hippocampus CA1 régiójának sejtjei pusztulnak először, majd megszűnik a szelektivitás, és a C3 régió sejtjei a gyrus dentatussal együtt károsodnak. Ischaemiára mérsékeltén érzékeny a substantia nigra zona reticularis, a nucl. dentatus, az olivák, a corpus Luysii és az amygdala. A cerebellumban károsodhat határzóna, súlyos ischaemiában az egész kéregállomány necrotizál. A hypothalamus, az agytörzs szürkeállománya és a gerincvelő túrik leginkább a TGI -t.

*Késleltetett neuronhalál* az ischaemiás inzultus után a rendeződés szakaszában indul meg a kalcium- és glutamát-homeostasis felbomlása miatt. A sejtek elektromos hiperaktivitása postischaemiás epilepsziához vagy status epilepticushoz vezethet. A késleltetett sejtihalál első szakaszában a dendritek esnek ki, feltehetően azért, mert a dendritekben főként excitatoricus receptorok vannak.

A TGI késői klinikai következménye arányos az eszméletlenség időtartamával. Átmeneti zavartság és/vagy anterograd amnézia maradhat vissza, ha a beteg eszmélete 12 órán belül visszatér. 12 óránál hosszabb eszméletlenség után tartós amnézia és dementia alakul ki. TGI után a kérgi vaklás vagy vizuális agnosia a felső határterületek károsodásának következménye. A patológiai elváltozások lokalizációjától függően létrejöhet ataxia, Parkinson-szindróma, myoclonus és epilepsziás roham. Szívmegállás után újraélesztett betegek 11–22%-a javul fél évvel az ischaemia után, 54%-ban memóriazavar, 46%-ban személyiség- és viselkedéscsökkenés marad vissza.

A TGI késői klinikai következménye arányos az eszméletlenség időtartamával. Átmeneti zavartság és/vagy anterograd amnézia maradhat vissza, ha a beteg eszmélete 12 órán belül visszatér. 12 óránál hosszabb eszméletlenség után tartós amnézia és dementia alakul ki. TGI után a kérgi vaklás vagy vizuális agnosia a felső határterületek károsodásának következménye. A patológiai elváltozások lokalizációjától függően létrejöhet ataxia, Parkinson-szindróma, myoclonus és epilepsziás roham. Szívmegállás után újraélesztett betegek 11–22%-a javul fél évvel az ischaemia után, 54%-ban memóriazavar, 46%-ban személyiség- és viselkedéscsökkenés marad vissza.

### **Hypoxiák**

- Hypoxiás hypoxiát* a levegő alacsony O<sub>2</sub>-tartalma okoz. Tartósan alacsony O<sub>2</sub>-nyomású légkörben (hegymászók) kialakul – gyakran fatális – agyoedemat, az újdonszülött kapillárisok falának átérésztésével magyarázzák. Asthmás roham miatt kifejlődött hypoxia nem okoz sejtnecrosist, mert fenntartott keringés mellett nincs szöveti acidosis.
- Az anaemiás hypoxiában* a vér alacsony Hgb-tartalma miatt kevesebb oxigént szállít. Az artériás vér normális körülmények között 98%-ban telített oxigénnel. Az egészséges agyszövetben a pO<sub>2</sub> 28–30 Hgmm. 30 Hgmm artériás pO<sub>2</sub> alatt elvész az eszmélet, 20 Hgmm alatti pO<sub>2</sub> nem egyeztethető össze az élettel. Mélységből felszínre emelkedő búvároknál a vérben oldott nitrogén buborékok formájában kiszabadul. Zavartsággal járó organikus agyi szindróma mellett gyakori a ge-

### 3. táblázat

A TGI és a hypoglykaemia által okozott károsodások jellegzetességei

	TGI	HYPOGLYKAEMIA
Laesiók	Cortex, hippocampus striatum, cerebellum	Cortex, hippocampus, caudatum
Transzmitterek	Glutamát	Aszpartát
GABAerg neuronok	Szelektíven kiesnek	Nincs szelektivitás
Acidosis	Van	Nincs
Agykéreg	Focalis és pan necrosis Határzónákban lágyulás + közepső (III-V.) rétegek laminaris necrosis	Focalis necrosis nincs, általános dendritkárosodás a felső kéregrétegekben
Hippocampus	CA1>CA3 (gyrus dentatus)	CA1 gyrus dentatus
Cerebellum	Károsodik	Nem károsodik
Agytörzs	Károsodhat	Megmarad
Hypothermia	Hatásos	Hatástalan
Ca-antagonisták	Hatásos	Hatástalan



rincvelő károsodása, amely paraplegiáig súlyosbodhat: *dekompensációs hypoxia – levegőembolia*. Szív-műtételnél kivétel nélkül jut légembolia az agyba (*pump head*), részben ezzel magyarázhatók a posztoperatív psychés zavarok, a határterületi kérgi károsodások kérgi vakságot vagy vizuális gnosticus zavarokat okozhatnak.

- c) *Hisztotoxikus hypoxiát* cianid, szulfid (szulfáthidrogén) és Na-nitrát ( $\text{NaNO}_3$ ) okoz leggyakrabban a szöveti oxigénfelhasználás zavara miatt. A hisztotoxikus hypoxia szív megálláshoz vezethet, ami főként a kérgi határzónákban okoz károsodást, ugyanakkor a fehérállomány is károsodhat.

*Szén-monoxid- (CO-) mérgezés:* a CO 200-szor intenzívebben kötődik a Hgb-hoz, mint az  $\text{O}_2$ . A CO-mérgezés a globus pallidus és a substantia nigra pars reticularis vasban gazdag területeit károsítja. Parkinson-szindrómához és súlyos demenciához vezethet.

### Hypoglykaemia

Az anaerob glikolízis az aerobhoz képest csak 19-ed résznyi energiát termel, ha a glükóz hiányzik, az agyszövet laktát, ketotest zsír és kevés fehérje égetésére is képes. Hypoglykaemiában az agyban csökken az aminosavak, a laktát, citrát, kreatin-foszfát és egyes sejtekben az RNS mennyisége, ezzel szemben megnő az aszpartát, lizin, ammónia és az anorganikus foszfát szintje. Hypoglykaemiában nincs acidosis, ezért nincs pannecrosis, hanem szelektív neuronnecrosis alakul ki (3. táblázat). Általában a liquortérhez közeli struktúrák károsodnak: agykéreg felső rétegei, a hippocampus több szakasza, a caudatum feje (dendritek duzzadnak, az axonok viszonylag megkíméltek). A cerebellum nem károsodik, Purkinje-sejtek nem esnek ki.

### Reológiai és véralvadásvizsgálatok agyi ischaemiákban

Az agyszövet vérátáramlása a *perfúziós tényezőktől*, az erek tágasságától és a vér viszkozitásától függ. A perfúziós tényezők közé soroljuk a vérnyomást, a szív munkáját, a vénás elfolyást, az erek szerkezetét és rugalmasságát, valamint a shuntkeringést.

A vérátáramlást befolyásoló érelenállás fő tényezői az erek hossza, együttes átmérője és a vér viszkozitása. Egy  $\text{mm}^3$  agyszövetben a kapillárisok együttes hossza 200 mm. A 40–100  $\mu\text{m}$  átmérőjű arteriolák (*rezisztenciaerek*) képezik az érelenállás 40%-át. Az agyban nincsenek arteriovenás shuntok. Élettani viszonyok között az átáramló vér nagy része az arterioarteriális hálózatokban oszlik el.

A vér Casson-folyadék, amelyben alakos elemek keverednek a vízhez hasonlóan áramló *newtoni folyadékkal*, a plazmával. Változatlan csőkeresztmetszet mellett felére csökkenő perfúziós nyomás esetén a víz átfolyása felére csökken. Ugyanennyi nyomásesés a vér átáramlását negyvened részére csökkenti a *küszöbfeszültség* értékétől függően. A *küszöbfeszültség* az a minimális erő, amely a viszkozitási érelenállás legyőzésével a Casson-folyadékot mozgásba hozza. Ha a folyadékra ható erő a küszöbfeszültség-

nél kisebb, akkor a folyadék megáll. A vér viszkozitása függ az áramlási sebességtől, a sejtekre ható nyíróerőtől és az erek átmérőjétől. A vörösvérsejt-átmérővel egyező átmérőjű kapillárisokban a viszkozitást a vörösvérsejtek képlékenysége határozza meg.

A focalis agyi ischaemiákat az artériás keringészavar következményének tartjuk, azonban a *venulák keringési ellenállásának növekedése* is lehet kiváltó tényező, mert csökkentheti az áramlást. A Monroe–Kelly-elv alapján az *intracranialis térben uralkodó nyomás megegyezik a posztkapilláris vénás nyomással*. Polyglobuliában a vér emelkedett viszkozitása miatt az áramlás lassul, ennek következtében a vénás oldalon az intravasalis térből folyadék lép ki, amely a haemoconcentrációt tovább növeli, tehát növekszik a sejtaggregáció. A *subcorticalis lacunaris encephalopathiák* létrehozásában a microcirculatio fenti zavarának jelentősége lehet. A teljes vér viszkozitását a vtv-képlékenységi és -aggregációs, a plazmafibrinogén (FIB) és a hematokrit (HTC) határozza meg. A magas FIB-szint a szív- és agyi infarctusok rizikótényezője. Átmeneti agyi ischaemiák után a fibrinopeptid A, D-dimer és az anti-trombin-III szintje szignifikánsan magasabb, mint az egészségeseké, a vérlemezke-aggregáció a tromboxán-termelés következtében fokozott. Az agyi ischaemiák akut szakaszában a betegek felében a reológiai és véralvadási paraméterek a kóros tartományba esnek. A reológiai eltérések az extracranialis erek atherosclerosis és időskori kísérbetegségek csoportjában súlyosabbak, mint agyverzésben és agyi emboliában.

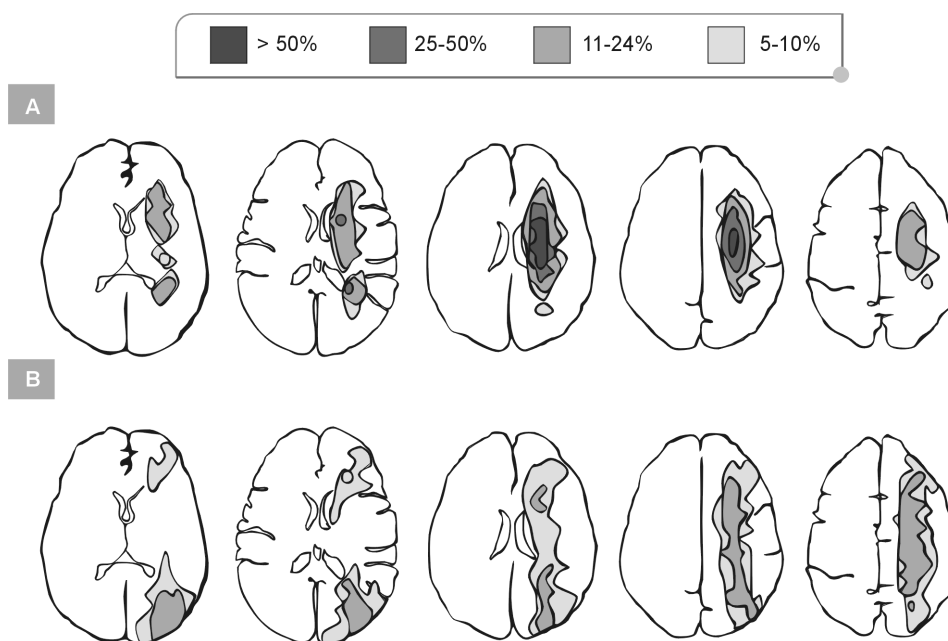
Fiatalkori agyi ischaemiák 25%-ában véralvadásvizsgálat mellett a protein-S hiányát mutatták ki. Az agyi inzultusok, mint a szövetsérüléssel járó folyamatok után az akut fázis proteinek (C-reaktív protein és FIB) szaporodását fokozott vérszűnyedés és a plazmaviszkozitás növekedése jelzi.

### Agyi ischaemiák a vérellátási határterületeken

*Lindenberg és Spatz* 1937-ben közölték először, hogy Winiwarter–Buerger-kór (WB) ún. II. típusában az agyban sárló alakú ischaemiák alakulnak ki. Három évvel korábban *Pentschew* már leírt olyan eseteket, amelyekben a frontális és parietooccipitalis területen alakultak ki elváltozások, pl. granularis atrophia, anélkül hogy a határzónákról szót ejtett volna. Kiderült azonban, hogy az ún. sárlóalakú elváltozások nemcsak a thromboangitisben fordulnak elő, mert korai gyermekkori agykárosodásokban ugyanúgy megtalálták a következő esetekben: születési asphyxia érelzáródás nélkül, epilepsziás rohamok után stb., sőt fetusoknál is. Ezenkívül kísérlettel igazolták (*Weinberger*), hogy a hypoxiás károsodások is főként az agyi határterületeken károsítanak. Leírták CO-mérgezés és paraamyloidosis eseteiben is (*Meyer*, 1958).

A probléma tehát régi. Hozzá kell tenni, hogy a WB agyi formáját nem sikerült igazolni, ezzel megdőlt az a máig ható teória, hogy a határterületi ischaemiákat specifikus érelváltozásokkal hozzák összefüggésbe.

Határterületeken mind a kéregben, mind a subcorticalis állományban kialakulhatnak egyes vagy többes agyi infarctusok (*1. ábra*) az összes ischaemiák 4–10%-ában. A

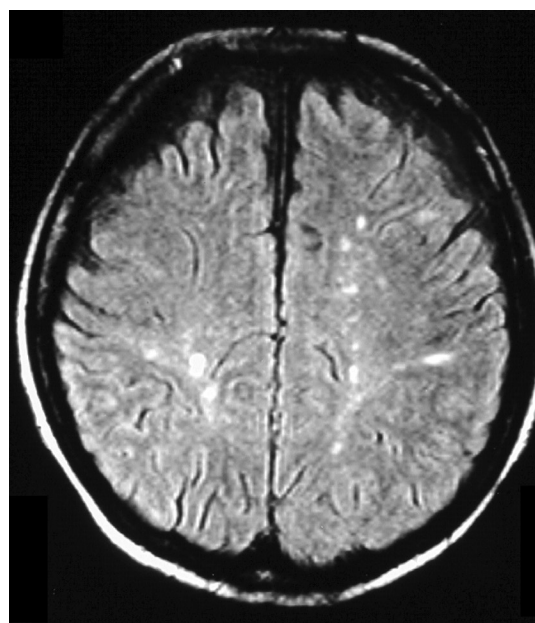
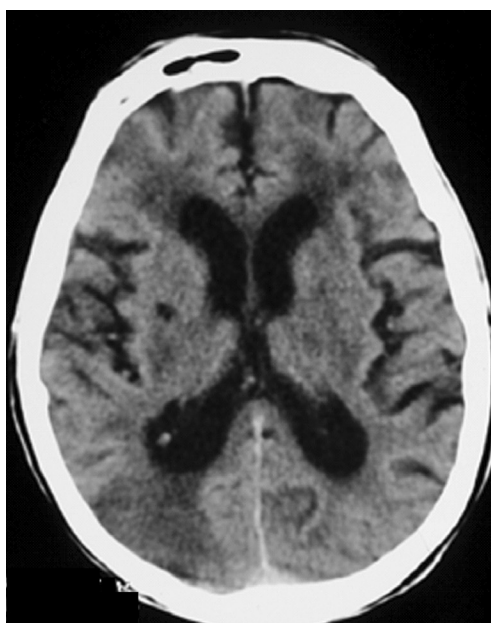


1. ábra

Kérgi és kéregalatti keringési határzóna infarctusok leggyakoribb típusai MR-felvételeken (Seok Woo Yong et al. Internal Cortical Border-Zone Infarction and Diffusion-Weighted Imaging Features. Stroke 2006; 37:84.

képalkotó és klinikai vizsgálatok bizonyítják egyrészt a HZI morfológiai megjelenésének sokféleségét (2. ábra), másrészt a ható okokat. Nagyszámú betegen végzett retrospektív értékelés során leggyakrabban az alábbi elváltozások mutathatók ki a határterületi ischaemiákban (HTI): a. carotis szűkület vagy oclusio, ha szívbetegséggel (bal-kamra-elégtelenség) társul, és a collateralis keringésben a

shuntök nem alakulnak ki, a cardialis vagy artériás eredetű emboliák, valamint az a. carotis hirtelen oclusiója (Kumral et al, 2004). A subcorticalis határzónákban kialakult infarctusok miatt a betegek gyógyulási kilátásai sokkal rosszabbak voltak a corticalis határzóna infarctusokhoz viszonyítva (Yong et al, 2006).



2. ábra

Balra: Típusos ék-alaku ischaemiás területek az elülső és hátsó határzónákban. Jobbra: Kétoldali multiplex lacunaris infarctusok a fehérállományban az arteria cerebri media és anterior határterületén

Kétoldali hátsó határterületi ischaemiák általában hypotensio miatt alakulnak ki, ha érelváltozások rontják az autoregulációt (Belden et al, 1999). A féloldali hátsó határterületi károsodások vezető tünete a látótér kiesése, ritkábban fordulnak elő bénulások, érzés- és beszédzavarok. A

posterior reverzibilis leukoencephalopathia sokféle állapotban gyorsan kialakuló tünetegyüttes, amelyet a parieto-occipitalis határzónában vazogén oedemával magyaráznak. Fejfájás, hányás, látászavarok, corticalis vakság, néha epilepszia a csatlakozó tünetek (Papp, 2006).

#### Irodalom

1. Belden JR, Caplan LR, Pessin MS, Kwan E. Mechanisms and clinical features of posterior border-zone infarcts. *Neurology* 1999; 53:1312-1315.
2. Brillault J, Berezowski V, Cecchelli R, Dehouk MP. Intercommunication between brain capillary endothelial cells and glial cells increase the transcellular permeability of the blood-brain barrier during ischemia. *J Neurochem* 2002; 83:807-817.
3. Cavaglia M, Dombrowski SM, Drazba J, Vasanji A, Bokesch PM, Janigro D. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res* 2001; 910:81-93.
4. Hamel E, Vaucher E, Tong XK, St-Georges M. Neuronal messengers as mediators of microvascular tone in the cerebral cortex. *Internat Congr Series* 2002; 1235:267-276.
5. Hudetz AG. Blood flow in the cerebral capillary network: a review emphasizing observations with intravital microscopy. *Microcirculation* 1997; 4:233-252.
6. Kumral E, Bayülkem G, Sađcan A. Mechanisms of single and multiple borderzone infarct: transcranial Doppler ultrasound/magnetic resonance imaging correlates. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:287-295.
7. Kurosinski P, Götz J. Glial cells under physiologic and pathologic conditions. *Arch Neurol* 2002; 59:1524-1528.
8. Meyer JE. Zur Lokalisation arteriosklerotischer Erweichungsherde in arteriellen rezgebieten des Gehirns. *Archiv f. Psychiat u. Ztschr. F.d. ges. Neurologie* 1958; 196:421-438.
9. Papp M. Határzóna infarctusok. *Orvosképzés* 2006; 81:322-324.
10. Sándor P. Nervous control of the cerebrovascular system. *Neurochem Internat* 1999; 35:237-259.
11. Yong SW, Bang Y, Lee PH, Li WY. Internal and cortical border-zone infarction. *Clinical and diffusion-weighted imaging features. Stroke* 2006; 37:841-846.

## Ischaemiás cerebrovascularis kórképek kezelése

*Treatment of ischemic cerebrovascular diseases*

### Debreczeni Róbert

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: agyi ischaemia, szövődmények, thrombolysis  
Key-words: cerebral ischemia, complications, thrombolysis

Az agyi vérkeringési zavarok (ischaemiák) heveny szakaszában a betegek negyedének romlik az állapota az első 24-48 órában. Azokat a betegeket intenzív osztályon kell kezelni, akik tudatzavarban szenvednek, idegrendszeri tüneteik súlyosak vagy állapotuk romlik. Fokozott figyelmet kell fordítani a szabad légutak biztosítására. Súlyos tudatzavar vagy a bulbaris reflexek hiánya esetén elektív endotrachealis intubációt kell végezni. Csökkent oxigénszaturáció ( $SO_2 < 95\%$ )  $O_2$ -inhalációt vagy gépi légzéstámogatást tesz szükségessé. Láz legtöbbször pneumóniára utal, ennek oki kezelésén kívül erélyes lázcsillapítást kell alkalmazni, hiszen az idegrendszer metabolikus igényének fokozódása a sérült, de még életképes idegszövet túlélési esélyét rontja, a mortalitást növeli. Katecholaminok excesszív felszabadulásával magyarázzák, hogy az akut szakaszban gyakrabban következik be myocardialis infarctus. Supraventricularis tachycardia, extrasystolia, az EKG-n T-hullám-inverzió, az ST-szakasz depressziója, a QT-tartam megnyúlása viszonylag gyakori szövődmény, amelyek gyakrabban alakulnak ki jobb féltekei ischaemiákban. Az agyi ischaemiák egyik legjelentősebb kockázati tényezője az artériás hypertonia. Korszerű elveken alapuló antihypertensív kezelés preventív hatása jól ismert, azonban a cerebrovascularis ictusok heveny szakaszában gyak-

ran kialakuló magas vérnyomást csökkenteni nem szükséges, hiszen ez agyi ischaemia miatt létrejött reguláció. A betegek állapotának stabilizálódása után rendszerint spontán vérnyomáscsökkenés következik be. Hypertensív encephalopathiában, akut myocardialis infarctusban, veseelégtelenségben, aortadissectio esetén a vérnyomás gyógyszeres csökkentése megengedett, per os ACE-gátló, parenteralis labetalol, végső esetben Na-nitroprussid alkalmazható. Kiterjedt ischaemiás infarctusok akut stádiumában a vércukorszint gyakran emelkedett, holott a beteg korábban nem volt cukorbeteg. Diabetesekben az agyi ischaemia gyakran extrém hyperglykaemiát okoz. Az ischaemiás terület anaerob viszonyai közt a glükóz laktáttá alakul, amely a vér-agy gátat endotheltoxikus hatása által súlyosan károsítja, a vazogén oedemát fokozza. Hypoglykaemia kivételével glükóztartalmú infúziót cerebrovascularis kórképben ne adjunk! A 15 mmol/l feletti vércukorértéket mindig insulinnal kell csökkenteni.

Kiterjedt féltekei károsodásokban, a nyúltvelői nucleus ambiguus károsító infarctusokban (Wallenberg-szindróma), vascularis eredetű pseudobulbaris szindrómákban a nyelés zavara az aspirációs pneumonia kockázata-t növeli, szignifikánsan rontja a túlélést. A nyelészavar másik súlyos következménye a nutritív deficit. Mindkét

szövődmény elkerülhető nasogastricus, nasoduodenalis szonda és izoozmotikus, magas energiatartalmú és teljes értékű tápszerek alkalmazásával. Nem szabad elfelejteni, hogy a szonda a cardiát nyitva tartja. Az oesophagus felmaródását fülülő testhelyzet, frakcionált (maximum 200 ml bolus vagy folyamatos cseppinfúziós adagolás) táplálás és protonpumpa-bénítók használata tudja kivédeni. A vizelet kontolljának gyengülése miatt a tartós urethra-katéter viszonylag „kényelmes” megoldás, de tisztában kell lenni az uroinfekció veszélyével, becslések szerint a betegek 5%-ában urosepsis alakul ki. A vizeletkatétert a hólyag zsugorodásának veszélye miatt zárva kell tartani, és a hólyag tartalmát 4-6 óránként szükséges leböcsátani. Az immobilitásból származó alsó végtagi vénás thrombosisok gyakorisága 30–50%, a vascularis agyi inzultusok halálózásának 10%-át fatális pulmonalis embolia képezi. Subcutan adott standard vagy alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) agyi ischaemiákban azonnal, vérzésekben a harmadik naptól adandók. Kompressziós harisnya, heparin érzékenység, ellenjavallat esetén aspirin adagolása jelent alternatívát.

**Idegrendszeri szövődmények.** Az ischaemia kezdetben citotoxikus, később vazogén oedemát vált ki, aminek maximuma a harmadik napon van. Az emelkedett koponyaúri nyomást leggyakrabban ozmodiuretikumokkal (mannitol, glycerol) csökkentik. Kiterjedt infarctusokban, az úgynevezett „malignus média szindómában” a koponyaúri nyomás jelentősen nő, centrális és agytörzsi beéklődés következik be. Ezekben az esetekben sebészi decompressziót (craniectomia) kell végezni. Kontrollált hyperventiliációval előidézett 5–10 Hgmm-es pCO<sub>2</sub>-csökkenés az intracranialis nyomást kb. 30%-kal csökkenti. Napi 40 mg furosemid a liquortermelés redukciója által segít. Hydrocephalus esetén (cerebellaris – a IV. kamrát komprimáló infarctusok) átmeneti kamrai liquor drainage válhat szükségessé. Jelentős koponyaúri nyomásfokozódásban, amennyiben intenzív osztályos körülmények és EEG monitorozás feltételei rendelkezésre állnak, barbiturát narcosis alkalmazható. Az eljárás az agy metabolikus igényének minimalizálásával csökkenti az intracranialis térvolumen, ezáltal a koponyaúri nyomást.

**Thrombolysis.** Az úgynevezett territorialis (érellátási területnek megfelelő) agyi ischaemiák oka thromboemboliás elzáródás. A perfúzió időben megvalósuló helyreállítása bizonyult mindeddig az egyetlen hatékony és ok szerinti kezelésnek. Az amerikai FDA (Food and Drug Administration) által 1996-ban befogadott és világszerte elterjedt rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral (r-tPA) végzett szisztémás thrombolysis tárgyalása előtt a képalkotó vizsgálatok értékét tárgyaljuk. A betegeket ellátó centrumok többségében CT-laboratórium áll rendelkezésre. A koponya-CT az állományi vérzéseket 100% biztonsággal mutatja ki. Az ischaemiás károsodások akut szakaszában azonban a módszer érzékenysége igen alacsony a féltekei, és minimális a hátsó koponyagödri laesiók esetén. Az első órákban készült, látszólag „negatív” CT-felvételek célzott értékelésével azonban találhatunk ún. korai ischaemiás jeleket, azaz hiperdenz arteria cerebri mediát, az insularis kérgi szalag eltűnését, a basalis ganglionok szerkezetének elmosódását, körülírt felszíni oedemát.

Amennyiben a radiológiai jelek és a klinikum alapján az arteria cerebri media ellátási területének több mint egyharmada károsodott, a thrombolysis által megvalósuló reperfüzió miatt az infarctus rendszerint bevérzik, ami a fatális kimenetel veszélyét nyolcszorosra növeli. A vérzés tisztázására korábban az MR-módszert nem tekintették megbízhatónak. Az újabb leképezési technikák közül a gradient-recalled echo (GRE) azonban már megegyező érzékenységgel a CT-vel, ugyanakkor a felvételeken a korábbi vérzések (hemosziderin) is biztosan felismerhetők. Ebben az esetben a thrombolysis természetesen ellenjavallt. Míg a „szokványos” súlyozású MR-felvételeken (proton, T1, T2) a kóros eltérések aránya az 50%-ot nem éri el, a diffúzió súlyozott felvételeken percekben belül kirajzolható az ischaemiás terület (diffúziógátlás). Ha a diffúzió súlyozott és a paramágneses kontrasztanyag adásával végzett perfúziós felvételeket összevetjük, az ún. penumbra jelenlétéről, kiterjedéséről tájékozódhatunk. Igazolt penumbra nyomós érve a thrombolysis elvégzésének. Az 1995-ben közzétett NINDS tanulmány tömören összefoglalt adatai, amelynek alapján világszerte elfogadott kezeléssé vált az rt-PA-val végzett thrombolysis, a következők. Az rt-PA-val kezelték funkcionális állapota szignifikánsan jobbnak bizonyult 3 hónap és egy év után is a placeboval kezelt betegekhez képest. Bár tünetképző vérzés statisztikailag gyakrabban jött létre, ez a mortalitást nem fokozta. Kiterjedt féltekei ischaemia prognózisát thrombolysissal javítani nem lehet, de a kezelés nem tiltott. A *javallat* meghatározásának fő szempontjai:

- ▶ a gyógyszert a tünetek kezdetét követő három órán belül kell beadni,
- ▶ a tünetek súlyossága az úgynevezett NIHSS skálán egy megadott értéket meghalad.

### *Ellenjavallatok:*

- ▶ az említett kiterjedt féltekei károsodás relatív ellenjavallat,
- ▶ múltó tünetek vagy epilepsziás roham,
- ▶ bármilyen intracranialis vérzés vagy subarachnoidalis vérzés gyanúja,
- ▶ koponyatrauma, cerebrovascularis vagy myocardialis inzultus 3 hónapon belül,
- ▶ vérékenység, alacsony thrombocytaszám (<100 G/l), vagy protrombinérték (INR > 1,7),
- ▶ 185/110 Hgmm alá nem csökkenthető vérnyomás,
- ▶ gastrointestinalis vagy húgyúti vérzés három héten belül,
- ▶ sebészeti beavatkozás két héten belül,
- ▶ hypoglykaemia.

Az rt-PA-t 0,9 mg/ttkg dózisban, de legfeljebb 90 mg összadagban kell beadni, az adag 10%-át intravénás bolusban, a többit infúziós pumpával egy óra alatt. A beteg állandó megfigyelését biztosítani kell, legoptimálisabb, ha a kezelést intenzív, szubintenzív részlegen végzik. Az infúzió alatt 15 percenként, az első hat órában 30 percenként, majd óránként a 24. óra végéig szükséges a beteg állapotát, idegrendszeri tüneteit, vérnyomását ellenőrizni, majd ellenőrző koponya-CT-vizsgálat következik. Fejfájás, hányás, hirtelen vérnyomás-emelkedés, tudatzavar ki-

alakulása esetén a kezelést meg kell szakítani és soron kívül CT-vizsgálatot kell végezni. Az rt-PA beadását követő 24 órán belül antiaggregáns, antikoaguláns szer nem adható, egy nap múltán antiaggregáns kezelést kell kezdeni. Invazív beavatkozást, húgycső-katéterezést, nasogastricus szonda levezetését az első napban kerülni kell. Intraarteriális thrombolysist angiográfiás laboratóriumban lehet végezni. A módszer nem tekinthető bizonyítottan hatékony eljárásnak, a 6 órán belül rekombináns pro-urokinázzal végzett thrombolysisek 10%-ában keletkezett tü-

netképző vérzés. Az arteria basilaris elzáródása esetén 6 órán túl is alkalmazják az eljárást.

Az antikoaguláns kezelést az agyi ischaemiák heveny szakaszában nem ajánlják, hiszen minden tanulmányban a súlyos vérzések szövődései aránya szignifikánsan magasabb volt, különösen a nagyméretű infarctusokban. Az antikoagulálás sem az ictus korai ismétlődését, sem a romlást nem védte ki, még cardioemboliás eredet eseteiben sem. Egyetlen kivételnek a nagyér atherosclerosis miatt kialakult agyi ischaemiák bizonyultak.

#### Irodalom

1. Adams HP Jr, Adams RJ, Brodt T, del Zoppo GJ, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34:1056-1083.
2. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916-923.
3. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38:1655-1711.
4. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.

## Agyi vénás keringészavarok

### Cerebral venous thrombosis

#### Vastagh Ildikó

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: agyi vénás és sinus thrombosis, koponya-MR és vénás MR-angiográfia, antithromboticus kezelés  
Key-words: cerebral venous and sinus thrombosis, brain MR and MR venography, antithrombotic therapy

Az agyi vénás elvezetése eltér a többi szervétől. A kapillárisokból a vénás vér az agyi külső és belső vénáin keresztül a dura mater lemezei által határolt sinusokba folyik, innen a vér a confluens sinumba, majd a sinus transversuson, sigmoideuson keresztül a v. jugularis interna felé halad. Az intracranialis vénák nem követik az artériák lefutását. A vénás vér kisebb része az emissarium vénákon keresztül hagyja el a koponyaüreget. Fonatszerű vénák lépnek ki a canalis hypoglossin, foramen ovalén, canalis caroticuson és foramen magnumon keresztül. A koponya szivacsos állományában lévő diploe vénák is összeköttetést létesítenek a koponya külső és belső vénái között. A vér áramlásának iránya és elvezető újai ezekben az összeköttetésekben igen változatosak. Az agyi convexitáson lévő hídvenák a sinusokba torkollanak. A basison a sella turcica két oldalán található a sinus cavernosus, mely a sinus petrosus superior és inferior révén végül szintén a sinus sigmoideusba ömlik. Tünettani szempontból fontos, hogy a sinus cavernosusban helyezkedik el a carotis syphon és lateralis falában fut a III., IV., V/1. és a VI. agyi ideg. Az agyállományban lévő vénák sem követik az artériák lefutását. A belső vénák a fehérállományból és a basális ganglionokból vezetnek el a vért. A v. cerebri interna és v. basalis (Rosenthal) a v. Galenibe ömlik. Ez a véna rectusba, majd a confluens sinumban végződik (1, 2).

Az agyi vénás thrombosisok a felnőttkori cerebrovasculáris betegségek kevesebb mint 1%-át teszik ki. Tünettel és a kórkép kimenetele igen változatos. Évtizedekkel ezelőtt az agyi vénás thrombosisot kizárólag boncolással diagnosztizálták, emiatt halálos betegségnek tartották. A hatvanas évekből származó közleményekben a betegség mortalitását 30–50%-nak gondolták, ezt angiográfiás eredményekkel támasztották alá. A 80-90-es években ezt 4–33%-ra tették. 2004-ben publikálták az eddig megjelent legátfogóbb, 624 beteg adatait feldolgozó nemzetközi prospektív tanulmányt, eszerint az agyi vénás és sinus thrombosis az akut szakban 4,3%-ban volt halálos kimenetelű, a tünetek kialakulását követő 30 napon belül pedig a betegek 3,4%-a halt meg (3). Az esetek 70–80%-ában a sinus sagittalis superior érintett, 70%-ban a sinus transversus és sigmoideus. Ritkábban záródik el a sinus cavernosus és a sinus rectus. Az esetek 1/3-ában egyénél több sinus is thrombotizál, 30–40%-ban pedig a cerebellaris és a corticalis vénák thrombosisa is társul valamelyik sinus elzáródásához. Az intracranialis vénás thrombosisok felismerését a modern képalkotó eljárások megkönnyítik, így a terápia mielőbbi megkezdése a betegek gyógyulási esélyeit is jelentősen javítja (2, 3).

**Etiológia.** Megkülönböztetünk primer és szekunder vénás thrombosisot.

Primer betegségről akkor beszélünk, ha nyilvánvaló okot nem találtunk a thrombosis háttérében. A legtöbb tanulmány szerint az agyi vénás thrombosis gyakrabban fordul elő fiatalabb nőkben. A leggyakoribb rizikófaktorok az orális antikonceptív szedés, a terhesség és a gyermekágy időszaka (2-4). Más okból adott hormonterápia szövődményeként is létrejöhet. Amennyiben a beteg anamnézisében visszatérő thrombosis szerepel, vagy a családi anamnézise pozitív, akkor fokozott thrombosiskészséggel járó állapotokat (ún. thrombophilia) kell keresni: V-ös véralvadási faktor Leiden mutációja, hyperhomocysteinaemia, protrombin G20210 A mutációja, protein-C és protein-S deficiencia, antitrombin-III-hiány, antifoszfolipid-szindróma.

A *szekunder* csoportba tartoznak az idegrendszeri tumrok, metastasisok, meningitis carcinomatosa által okozott thrombosis. Egyéb betegségekben is kialakulhat fokozott thrombosiskészség: malignus betegségekben, sarlósejtes anaemia, szekunder és primer polycythaemia valamint thrombocythaemia, cachexia, kiszáradás, colitis ulcerosa, paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, sarcoidosis, kötőszöveti betegségek (pl. Beçhet-kór, SLE), nephrosis-szindróma. Meningitisben, ritkán sepsisben is kialakulhat agyi thrombophlebitis. Otitis media, mastoiditis a sinus transversus, sigmoideus gyulladását, elzáródását okozhatja. Ormelléküreg-gyulladás, a felső ajak, fog, az orr és a szem körüli furunculuszok, egyéb inflammatiók szövődményeként a sinus cavernosus thrombophlebitise jöhet létre. Ezek társulhatnak meningitisszel, extraduralis abscessussal, subduralis empyemával és agyi abscessussal. Leggyakrabban Streptococcus és Staphylococcus, ritkábban gombák is okozhatják. Iatrogen vénás thrombosis okozhat sebészi beavatkozás, liquorvétele, v. jugularis interna kanül használata. Ritkán koponyasérülés után is kialakulhat.

A korábban pseudotumor cerebrinek nevezett vagy benignus intracranialis hipertenzióként diagnosztizált betegségek tünettana (krónikus fejfájás, hányinger, pangásos papilla, súlyosbodó látásromlás) hasonló a vénás keringészavarokéhoz. A koponya-CT, -MR sok esetben sinus thrombosisot mutat. A betegek harmadában azonban az MR-vizsgálat sem talál vénaocclusiót. Feltételezik, hogy ezekben az esetekben a kisebb, parenchymalis vénák elzáródása okozza a kórképet.

**Tünetek.** Az esetek közel felében a tünetek akután, másik felében szubakután, míg 1-4%-ban krónikusan alakulnak ki. A tünettana az elzáródás helyétől függően igen változatos. A koponyaúri nyomás növekszik. Leggyakrabban panasz a fejfájás (80%-ban) és a hányinger. Tudatzavar az esetek 20-30%-ában fordul elő. Focális neurológiai tünet, ún. paresis, aphasia, apraxia, visualis agnosia, memóriazavar, focális és szekunder generalizáló epilepsziás roham alakulhat ki (1-3). Az utóbbi években több tanulmány vizsgálta a betegség kedvezőtlen prognózisára utaló tényezőket. Ezek a következők: coma, kognitív zavar, a mély agyi vénák thrombosisa, hátsó scalai laesio, a focális neurológiai tünet rosszabbodása vagy újabb gócjel kialakulása (5, 6). Leggyakrabban transtentorialis herniatio vezet korai halálhoz. Késői halálozás általában belgyógyászati szövődmények miatt alakul ki (5).

**Diagnosztikai eljárások.** A leggyakrabban használt képalkotó eljárás a koponya-CT. Natív koponya-CT-n a thrombotizált sinus hiperdenz területként ábrázolódik. A kontrasztanyaggal kiegészített vizsgálat során az úgynevezett üres delta-jelet (1. ábra) látjuk, mivel a kontrasztanyagot halmozó sinusfal körülrajzolja a nem halmozó thrombust. A koponya-CT-n emellett oedema, infarctus ismerhető fel, melyek gyakran vérzésszerűen átalakulnak. Ezek az infarctusok az artériás ellátási területnek nem felelnek meg.

A CT-nél érzékenyebb vizsgálóeljárás a koponya-MR, vénás angiográfiával kiegészítve. Az ajánlott MR protokoll szerint T1 súlyozott sagittális, T2 súlyozott axialis és dual-echo coronalis szekvenciákat kell készíteni, fontos a vénák ábrázolása. Az MR-angiogramokon a thrombotizált vénák áramlási jele (void) hiányzik. A hypoplasiás/aplasiás sinus könnyen okozhat diagnosztikai tévedést, mely 31%-ban normál variációként is előfordul. A spirál-CT-vel lehetővé vált a háromdimenziós vascularis képalkotás bevezetése. A CT-venográfia újabb diagnosztikus eljárást jelent. Elsősorban azokban az esetekben ajánlják, amikor az MR kontraindikált, illetve a beteg nem kooperál, mivel a vizsgálat ideje néhány perc. Konvencionális angiográfiát manapság már ritkábban használnak vénás thrombosis kimutatására. Elsősorban akkor végzik el, ha lokális thrombolyticus terveznek (2).

A koponyaúri nyomásfokozódásnak megfelelően pangásos papilla, esetleg peripapillaris vérzés látható. A laboratóriumi paraméterek közül a D-dimer meghatározása javasolt, emelkedése alátámaszthatja a sinus thrombosis diagnózisát, a normális tartományban lévő paraméter azonban nem zárhatja ki a diagnózist (7). A liquor nyomása és



1. ábra

Kontrasztanyag adását követően végzett koponya-CT-vizsgálat: „üres delta jel” ábrázolódik (nyíl). A kontrasztanyagot halmozó sinusfal (dura mater) körülrajzolja a nem halmozó thrombust

összfehérje-tartalma általában emelkedik. Vérzéses infarctus esetén a liquor xanthochrom, a sejtszám is emelkedhet és az ülepítményben hemosziderint tartalmazó macrophagokat láthatunk. Amennyiben meningitis szövődmenyeként alakul ki thrombophlebitis, akkor a liquor-lelet ennek megfelelően változik (1).

**Terápia.** Az elsődleges kezelés az antithromboticus terápiát jelenti, melyet a Cochrane Könyvtár szisztematikus összefoglalója is alátámaszt. Ez megakadályozza a thrombus propagációját és újabb vénás infarctus kialakulását, megkezdődhet a rekanalizáció. Ez jelentheti dózis-függő intavénás heparin vagy testsúlykilogramm alapján adagolt alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) sc. adását is (8). Hangsúlyozzák, hogy az infarctus vérzéses átalakulása esetén is folytatni kell a kezelést. Az elmúlt években megjelent közlemények szerint mindkét kezelési mód megfelelő, de az iv. adagolt heparin előnye, hogy 1-2 órán belül felfüggeszthető a hatása (9). 3-5 napos heparin/LMWH adása után 3-6 hónapig tartós orális antikoagulálás szükséges, ameddig a sinus vagy a véna nem rekanalizálódik. Amennyiben a betegnek coagulopathiája igazolódik, úgy az antikoagulálást tartósan kell folytatni (4).

#### Irodalom

1. Szirmai I. *Neurológia. Az agy vénás keringészavarai. Medicina 2005; 368-374*
2. Renowden S. *Cerebral venous sinus thrombosis. European Radiology. Springer-Verlag 2003. 10.1007/s00330-003-2021-6*
3. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M, Barinagarrementeria F. *Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004;35:664-670.*
4. Einhäupl K, Bousser M-G, de Bruijn SFTM, et al. *EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol 2006;13:553-559*
5. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser M, Stam J, Barinagarrementeria F. *Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke 2005;36:1720-1725.*
6. Girot M, Ferro JM, Canhão P, et al. *Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. Stroke 2007;38:337-342.*
7. Lalive PH, de Moerloose P, Lovblad K, Sarasin FP, Mermillod B, Sztajzel R. *Is measurement of D-dimer useful in the diagnosis of cerebral venous thrombosis? Neurology 2003;61:1057-1060.*
8. Stam J, de Bruijn SFTM, DeVeber G. *Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002005. DOI: 10.1002/14651858.CD002005*
9. Bousser M-G, Ferro JM. *Cerebral venous thrombosis: an update. Lancet Neurol 2007;6:162-170.*
10. Ciccone A, Canhão P, Falcão F, Ferro JM, Sterzi R. *Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003693. DOI: 10.1002/14651858.CD003693.pub2*

Ebben az esetben javasolt a hematológussal való együttműködés.

*Scott és munkatársai* 1988-ban alkalmaztak először szelektív, lokális thrombolysist urokinázzal agyi vénás thrombosisban. Számos közleményben olvashatunk az rt-PA használatáról vénás thrombosisban. A thrombolysist elsősorban súlyos neurológiai tünetek (hypnoid tudatzavar, decerebratio) esetében, illetve a mély vénák thrombosisában alkalmazták (2, 4). A Cochrane összefoglaló kontrollált, randomizált tanulmányt sürget ebben a kérdésben, és addig nem javasolják az alkalmazását (10).

Szupportív kezelésként a beteget hidrálni kell; amennyiben convulsiója volt, úgy antiepilepticum beállítása szükséges. Neuroinfekcióban antibiotikumot vagy antimikotikumot kell adni. A koponyaüri nyomásfokozódást csökkenteni kell (mannitol, acetazolamide, hyperventillatio, idegsebészeti beavatkozás).

Összefoglalva, az agyi vénás keringészavar a modern képalkotó vizsgálatokkal időben felismerhető kórkép. Ennek köszönhetően a betegség gyógyhajlama is kedvező, ha haladéktalanul megkezdjük az antithromboticus kezelést.

## A gondolkodás zavarai agyi vascularis károsodásokban

*Disturbances of cognition in vascular lesions of the brain*

### Szirmai Imre

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

Kulcsszavak: vascularis dementia, gondolkodászavar, stratégiai infarctusok  
Key-words: vascular dementia, disturbances of cognition, strategic infarcts

A vascularis dementia diagnózisát általában cerebrovascularis eseményt követő gondolkodászavar megjelölésére használják. Könnyű átvétele a magyar orvosi gyakorlatba annak köszönhető, hogy a primer degeneratív dementiák gyakoriságának megismerése előtt tekintélyes orvosi iskolák az idős dementiáját agyi arteriosclerosis magyarították. Ez a nézet túlélte az évtizedeket. A vascularis eredetű agyi károsodások többségét azonban nem

az agyi kiserek arteriosclerosis, hanem az arteriolák lipohyalinosisa okozza, és ezek az elváltozások nem a definíciónak megfelelő dementiához, hanem összetett neuropszichológiai zavarokhoz vezetnek. A dementia diagnózisa csak abban az esetben állítható fel, ha megfelelő pszichológiai vizsgálatok eredményei igazolják.

A dementia gyanúját leggyakrabban a memória és gondolkodászavar kelti fel. Azonban a corticalis demen-

tiákat mérő neuropsychiátriai tesztek (pl. a MMS) a subcorticalis demenciákhoz sorolt, vascularis eredetű, gondolkodászavarok vizsgálatára csak fenntartással alkalmazhatók.

Az intellektuális képességet három részfunkció alapján lehet megítélni, ezek: a munkamemória, a tervekészítés és a szelektív figyelem (1), melyekről csak specifikus neuropszichológiai tesztvizsgálatokkal szerezhetünk tudomást.

Az mentális hanyatlást, agyi vascularis betegségekben gyakran „diffúz” folyamatok eredményének tartják. Ezzel szemben a klinikai és patológiai megfigyelések azt igazolják, hogy az intellektus részteljesítményei stratégiailag fontos szerkezetek károsodása miatt romlanak. Memória- és gondolkodászavarhoz vezet:

- ▶ a gyrus angularis és környékének károsodása,
- ▶ a thalamus medialis magjainak,
- ▶ a caudatumnak és a
- ▶ temporális lebeny medialis területeinek károsodása a hippocampusal együtt.

A korábban „multiinfarct demenciának” nevezett körképek összetett gnosticus, viselkedési, mozgás- és memóriazavarok (2).

A praefrontalis lebenyt érintő vascularis eredetű subcorticalis károsodások okozzák az idősek enyhe gondolkodászavarát (minimal cognitive impairment = MCI). A betegek kórjelei a felidézés nehézsége mellett mind a készletés, mind a magatartás zavarára utalnak. Hasonló tüneteket találunk Parkinson-betegségben és -szindrómában, valamint a frontotemporalis demenciák kezdeti szakaszában is. Parkinson-kórban szenvedő betegeknél az executiv zavarok a motoros és komplex döntést igénylő gondolkodás során a válaszok késésében nyilvánulnak meg. Enyhe MCI-ben szenvedők MR-felvételein gyakran észlelhető az elülső kamraszarv körüli fehérállomány anisotropiája. Ezek a területek hypertoniában, amyloidosisban és CADASIL-ban (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) az agyi mikrokeringés hazard-zónáiban alakulnak ki. Az összeköttetések zavarai miatt nemcsak a kolinerg, hanem a többi monoaminerg rendszer kapcsolatai is károsodnak, és ún. „limbicus” tünetegyüttesek is megjelennek.

Az egész thalamust a posterior keringési rendszer látja el. Az egyes ellátási területeken kialakuló lacunaris vagy nagyobb méretű ischaemiás infarctusok gyakoribbak, mint ahányszor az első CT-vizsgálattal kimutatják. A thalamus stratégiai infarctusai (pl. a dorsomedialis magcsoport = DM) transcorticalis aphasiát, memóriazavart, az öntudat és felfogás, valamint a mozgás végrehajtásának zavarát okozhatják. A domináns oldali DM károsodásának következménye apathia, a memóriazavar és a szóképzés zavarai. Megemlíthetjük a thalamus elülső magcsoportjának károsodását, amelyet az a. tuberothalamica területének ischaemiája okoz. Mivel az elülső magrendszer mind az orbitofrontalis, mind a dorsolaterális kör átkapcsoló állomása, a gondolkodás és munkamemória zavarai együttesen jelentkeznek (3-5). Súlyos megjegyzés zavar akkor társul a kórképhez, ha a laesio kiterjed a tractus mamillo-thalamicus területére is.

A caudatum izolált károsodása memória-, beszéd- és figyelemzavarhoz vezet. Ezen belül a ventralis magrészt infarctusai következményeként felhangoltságot, gátlatlanságot és az interpersonális kapcsolatok kórosságát figyelték meg, számottevő memóriazavar nélkül.

A fenti megfigyelések azt bizonyítják, hogy az intellektus vascularis eredetűnek tartott hanyatlását csak a szerkezeti elváltozások lokalizációja alapján lehet kielégítően magyarázni.

Az idősek „dysexecutiv szindrómája” nagyrészt „subcorticalis ischaemiás microangiopathiák” következménye, a laesiók a praefrontalis és elülső cingularis területek működészavarát okozzák.

A „frontalis dysexecutiv amnesiát” a felidézés nehézsége jellemzi, a megőrző emlékezés képességének relatív megtartottsága mellett. A klinikai megfigyelések azt bizonyítják, hogy a kritériumoknak megfelelő típusos „post stroke demenciát” nehéz találni (6, 7). Erőltetettnek tűnik az a felfogás, amely az Alzheimer- és „vascularis” demencia közös patomechanizmusát a béta-amiloid plakkok képződésében véli felfedezni (8). Alzheimer-kórban ugyanis a tünetek súlyossága nem a senilis plakkok hanem a neurofibrillaris kötegek sűrűségével arányos. Másrészt, a típusos Alzheimer-betegségben ritkán fordulnak elő az intellektus hanyatlását magyarázó stratégiai infarctusok, ezzel szemben a mikrocirkuláció zavarai miatt gondolkodászavarban szenvedő időseknél mind a limbicus, mind az isocorticalis területeken neurofibrillaris kötegek nagy számmal találhatóak. Ez utóbbi észlelés képezi az alapját az ún. „keverék demenciák” kategóriájának. Tünettani szempontból és képalkotó vizsgálatok segítségével azonban a vascularis eredetű felidézés, viselkedés, készletés, gondolkodászavarok és cardinalis tünetként memóriazavarral járó Alzheimer-típusú corticalis demenciák jól elválaszthatók egymástól.

Az időskori kognitív zavarok elemzése alapján kiderült, hogy az időskori kognitív zavarokban (minimális kognitív deficit, executiv-depresszió szindróma) nem a szürke-, hanem a fehérállomány károsodása magyarázza a tüneteket (9, 10). A praefrontalis neuronkörök különböző mértékben károsodhatnak, ezért viselkedés-, memória- és gondolkodászavar alakulhat ki. A praefrontalis körök működészavarát subcorticalis stratégiai károsodások is előidézhetik. A kiserek hypertoniás eredetű angiopathiája következtében a lacunaris infarctusok, főként a mély határzónákban a fehérállományban keletkeznek. Ilyen esetekben szembetűnő az absztrakt gondolkodás gyengülése, a problémamegoldás és pszichomotoros tempó lassulása, a memóriatartalmak felidézésének zavarai, ezzel szemben az általános ismeretek és a nyelvi készség nem romlanak.

A praefrontalis agykéregben átkapcsoló cortico-subcorticalis neuronkörök értelmezése jelentősen hozzájárult az intellektus és magatartás zavarainak megértéséhez az agyi vascularis folyamatokban is (11). A frontális lebeny öt kéregmezőre osztható, amelyek sérülésük következményei tekintetében is működési egységekké tarthatók (12).

1. A *ventrolateralis praefrontalis* kérget (Br47, 45 és a 46 egy része, valamint a Br11, 13 laterális része) a világ és saját szubjektív valóságunk felfogásával kapcsolatos



(„perceiver”) funkciókkal ruházzák fel. Személyiségünk felfogását és adataink megtartását szolgáló agyrészeink feltehetően a nemdomináns ventrolateralis területen helyezkednek el (13).

2. A *verbalizer area* a lateralis felszínén (a domináns féltekében) az egyén és világ nyelvi koordinátáit tartalmazza. A Br 45 és 47 areákat a nyelvi funkciók szabályozásán kívül értelmező, szimbolizáló és kapcsolatteremtő (communicator) areának tartják.

3. A *ventromedialis orbitalis praefrontalis régió* („motivator” = VMO) a késztetést, az érzelmet, a viselkedést és a reakciókészséget szabályozza. A Br 11-14 régióknak az amygdala felől a motivációt és figyelmet szabályozó limbicus kapcsolatai vannak. Kétoldali VMO-károsodást elszenvedett betegek „gambling-teszt” (jutalmazásra, büntetésre és a jutalmazás elmaradására alapozott játék) vizsgálatának eredményei arra utaltak, hogy a betegek érzéketlenek pozitív vagy negatív döntéseik jövőbeli következményi iránt, ugyanis nagy számban választottak olyan megoldásokat, amelyek azonnali jutalmazáshoz vezettek, figyelmen kívül hagyva a jövőben várható kellemetlen következményeket vagy a jutalmazás elmaradását (14). A reversal learning teszt alkalmazásával derítették ki hogy a VMO kéreg károsodása nem zavarja az egyszerű asszociatív tanulás képességét, viszont a szabályfordítást a betegek általában nem ismerik fel (15).

Az orbitofrontalis kéreg sérülésének következményei:

- ▶ a gátlás elvesztése, teszhelyzetekben a kockázatos megoldások választása a büntetés ellenére,
- ▶ döntések jövőbeli hatása iránti érzéketlenség,
- ▶ az emóciók szabályozásának zavara (16),
- ▶ a sztereotíp viselkedés – mint a frontotemporalis demenciákban – jellegzetes tünet.

4. Az *elülső cingularis, dorsomedialis praefrontalis kéreg* („attender”) a figyelemi aktivitást szabályozza. A Br 24, 25, 32 areák alkotják, a ventromedialis rendszerre fed át. A cingulum három részre osztható: hátsó felső része (Br 24) motoros, a középső kognitív vagy figyelmi működésekben vesz részt, az elülső (Br 32) pedig affektív működéseket irányít. A középső cingularis régióknak jelentős kognitív funkciót tulajdonítanak, pl. az akcióra irányított figyelmet, a választáslelekciót, error detection (a tévedés felismerése), competition monitoring, anticipation (párhuzamosan zajló események követése, megelőzés, előrelátás), munkamemória. Az elülső cingularis kéreg az érzelmi és gondolkodási műveletek összekapcsolását szervező agyterületnek tartják.

5. A *dorsolateralis (DL) praefrontalis kéreg* (coordinator – Br46, 9, 8A, 8B, Br10 egy része), a szemmozgást, mozgástervezést, valamint a munkamemória működését szabályozza. Gazdag visuospacialis és sensoros bemenetet kap a parietalis és occipitalis régiókból. A DL direkt kör kimenete a Br 9-10 areákból származik, a caudatum dorsolateralis sejtjein kapcsol át a dorsomedialis globus pallidus internus (GPI) és substantia nigra (SN) állományában. Az indirekt kör a globus pallidus externából a nucl. subthalamicusba fut, innen a GPI-ba és a SN-ba vezet, a pallidumból és a SN-ból a thalamus dorsomedialis (DM) és anterior magján keresztül tér vissza a praefrontalis kéregbe. A DL praefrontalis szindróma jellemző tünetei: zavartság, szórakozottság, a tervezés és problémamegoldás zavara, a munkamemória gyengesége, amely gátolja az asszociatív tanulást, csökken a beszédkésztetés, és a tervezett mozgások kivitele (ún. executiv zavarok). A basalis ganglionok, főként a striatum lacunaris elváltozásai Parkinson-szindróma képében jelenhetnek meg. Gyakori panasz a vizelettartás nehézsége a szubdomináns medialis praefrontalis fehérállomány romlása miatt – több kórképben.

A munkamemória teljesítményben mind az öt alrendszer integratív működése megvalósul, úgymint a DL (coordinator), a felfogó ventrolateralis-orbitalis és a verbalizáló ventrolateralis területek. Ezek a szerepet játszanak összetett gondolkodás alatt a felismerésben és a beszédfüggő verbális gondolkodásban. Feltehetően a DL rendszer működteti azt a késleltető neuronrendszert, amely a gondolkodási vagy problémamegoldási művelet befejezéséig megtartja a részinformációt. A késleltetés alatt aktív neurontevékenység regisztrálható, amely a feladat elvégzéséig áll fenn (17). Összetett feladatok során az orbitofrontalis és figyelmi rendszerek emocionális és motivációs serkentést biztosítanak a munkamemória működéséhez.

A praefrontalis lebenyben záródó neuronkörök távolabbi sensoros és asszociációs agyterülettel állnak kapcsolatban. Ezért érhető az a klinikai tapasztalat, hogy több helyen, más lebenyekben kialakuló sérülések „frontalis” tünetegyüttesként jelenhetnek meg (18). Pl. a fehérállomány frontalis-centralis keringési hátárterületen kialakuló ischaemiás károsodása a cingularis kéreg deafferenciációja révén apathiát és a késztetések zavarát okozza. Statisztikai adatok bizonyítják, hogy a kognitív romlás az elülső praefrontalis és a periventricularis fehérállomány érintettsége esetén, a hátsó területek leukoaraiosisához viszonyítva sokkal gyakoribb. A megnevezett tünetek kialakulhatnak akkor is, ha a lokalizáció nem definitív, ugyanis a praefrontalis-subcorticalis körök károsodása az összetartozó rendszerek bármelyikében létrejöhet.

#### Irodalom

1. Winterer G, Goldman D. Genetics of human prefrontal function. *Brain Res Reviews* 2003; 43:134-163.
2. Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *Eur J Pharmacol* 2004; 490:83-86.
3. Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. *Semin Neurol* 2000; 20(4):427-437.
4. Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi É, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204:91-97.
5. Szirmai I. Az egzekutív zavarok. *Ideggyógy Sz* 2004; 57:292-300.
6. Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203:23-27.
7. Kalvach P, Gregová D. Cerebral microangiopathy in the mosaic of new discoveries. *J Neurol Sci* 2005; 229-30:7-12.

8. Iodocola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanism in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2003; 34:335-337.
9. Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. Review. *J Neurol Sci* 2002; 203-204:221-225.
10. Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol Aging* 2002; 23:421-431.
11. Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50:873-880.
12. Faw B. Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention long term memory, motor control and thinking: A tutorial review. *Consciousness and Cognition*. 2003; 12:83-139.
13. Miller BL, Seeley WW, Mychack P, Rosen HJ, Mena I, Boone K. Neuroanatomy of the self. *Neurology* 2001; 57:817-821.
14. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesion. *Brain* 2000; 123:2189-2202.
15. Fellows LK, Farah MJ. Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 2003; 126:1830-1837.
16. Kringsbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuro-psychology. *Progr Neurobiol* 2004; 72:341-372.
17. Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SWG. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci* 2003; 18:3134-3145.
18. Baddeley A, Della Sala S. Working memory and executive control. In Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (szerk.): *The Prefrontal Cortex*, Oxford Univ. Press. New York, 2000; 9-17.

## Akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM)

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

**Debreczeni Róbert**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

**Kulcsszavak:** parainfekciós és posztvakcinációs encephalitis, tünetek, diagnózis

**Key-words:** parainfectious and postvaccinational encephalitis, clinical signs, diagnosis

Az ADEM eseteket a parainfekciós és posztvakcinációs gyulladáshoz allergiás idegrendszeri betegségek közé soroljuk. A lyssa, typhus tetanus és himlő elleni védőoltások szövődményei a neuroallergiát okozó fehérjék elvétele után nem jelentkeztek. Leírtak azonban ADEM-eseteket pertussis, kanyaró, diphtheria vakcináció után is. Ezek az esetek szövettanilag nagymértékben hasonlóak voltak a vírus- és baktériuminfekciókat (úm. rubeola, mumps, herpes-I és -II, influenza, Epstein-Barr, coxackie, Borrelia burgdorferi és Leptospira) követő encephalomyelitisekre. Az ADEM-esetek közös szövettani jellemzője az agyi vénák körül kialakuló kereksejtes és macrophaginfiltratio, ezek környezetében pedig velőshüvely pusztulás. A macrophagok cytoplasmájukban Luxol-fast blue pozitív myelinfragmentumok és neutrális lipidek halmozódnak fel. A demyelinatio mellett az axonok többnyire megkíméltek. A kórfolyamat elsősorban a fehérállományt érinti, de elváltozást találhatunk a szürkeállomány (cortex, thalamus, basalis ganglionok, agytörzs) rostrendszerében is, a neuronok károsodása nem számottevő. Az ADEM és az akut sclerosis multiplex közötti hisztomorfológiai különbségeket az 1. táblázatban tüntettük fel. Klinikailag a két kórképet elkülöníteni nem mindig lehetséges. A központi idegrendszer demyelinációs ártalmainak Adams féle csoportosítását a 2. táblázatban közöljük. Közöttük a leggyakoribb kórkép a sclerosis multiplex, melynek klinikai formái a tünetek és a képalkotó vizsgálatok leletei alapján (McDonald-kritériumok) elkülöníthetők, és ezek figyelembevételével a kórlefolyás jó közelítéssel megjósolható. Ezzel szemben a jóval ritkább ADEM mind a kórszövet-tani elváltozások súlyossága és elhelyezkedése, mind a kórle-folyás tekintetében igen változatos, ezért inkább tünetta-ni és nem betegségegységnek tekinthető. A viszonylag

kisszámú gyermek- és felnőttkori betegségekről szóló tanulmányokban a betegség meghatározása és csoportosítása nem egységes.

A diagnosztikus kritériumok meghatározását nehezíti, hogy az akut és monofázisosnak tartott ADEM ismétlődhet (multifázisos demyelinációs encephalomyelitis, MDEM), de sclerosis multiplex első szubja is keltheti ADEM gyanúját. Tisztázatlan a két betegség kórszárma-zásának rokonsága és az, hogy átalakulhatnak-e egymás-ba. A patológiai leletek ismeretében valószínű, hogy nem, a demyelinációs kórképek közti határ azonban klinikai-lag nem éles.

1. táblázat

### ADEM

1. Perivénás demyelinatio, a laesio alakja, nagysága a betegség zajlása során nem változik
2. A laesiók azonos korúak
3. A reaktív astrocyták száma csekély
4. Néha az érfalban fibrinoid necrosis, neutrophil granulocytás infiltratio mutatkozik

### AKUT SCLEROSIS MULTIPLEX

1. A laesiók a perivascularis rések körül alakulnak ki, napokig keletkeznek újabbak, alakjuk, nagyságuk időben változik Radialisan vagy koncentrikusan növekednek, vagy conflálnak más plaque-okkal
2. A laesiók kora különböző
3. Sok reaktív astrocyta, gyakori az óriási forma, illetve a sokmagvúság
4. Érfali elváltozás, neutrophil granulocytás infiltratio nincs

## 2. táblázat

## Demyelinisációs betegségek

Viralis
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ PML</li> <li>▶ SSPE</li> <li>▶ HIV-encephalopathia</li> <li>▶ HIV-myelopathia</li> <li>▶ HTLV-hez társuló myelopathia I, II típusa</li> </ul>
Genetikai
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Leukodystrophiák</li> </ul>
Autoimmun vagy gyanítottan autoimmun
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Akut és krónikus sclerosis multiplex és variánsai</li> <li>▶ Perivénás encephalomyelitis</li> <li>▶ Rabies posztvakcinációs encephalomyelitis</li> <li>▶ Akut haemorrhagiás encephalomyelitis (Hurst)</li> </ul>
Nutritív-metabolikus
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Marchiafava-Bignami</li> <li>▶ B<sub>12</sub>-vitamin-hiány</li> <li>▶ Centrális pontin myelinolysis</li> </ul>
Toxicus
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hexachlorophene kiváltotta</li> <li>▶ Periventricularis leukoencephalopathia kemoterápia és radioterápia kapcsán</li> <li>▶ Oldószer okozta leukoencephalopathia</li> </ul>
Egyéb
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ elhúzódó gyoedema</li> <li>▶ hypoxiás-ischaemiás encephalopathia</li> <li>▶ multifocalis necrotizáló leukoencephalopathia</li> </ul>

Az ADEM-nek megfelelő eseteket az irodalomban perivénás encephalomyelitisnek vagy perivascularis myelinoclasinak nevezik. A diagnosztikai kritériumok hiánya miatt diagnózishoz rendszerint csak más kórképek kizárásával jutunk. Az idegrendszeri tünetek típusosan post- vagy parainfectiós időszakban jelennek meg, de a felnőttkori formákban a megelőző lázas állapot gyakran hiányzik. A szakirodalomban Streptococcus, Cryptococcus, typhus abdominalis, Japán-B-vírus-encephalitis, HIV, HSV, hepatitis-B, Coxsackie, Epstein-Barr-vírus infekciók, csontvelő- és veseátültetés után, influenza, meningococcus ellenes oltások, gyógynövénykivonatok, kemikáliák (arany, streptomycin) alkalmazását követően kialakult esetekről számoltak be, az etiológia tehát nem kórokozóhoz kötött, a megbetegedések patomechanismusa lehet közös („molekuláris mimikri” teória, myelin bázikus protein ellenes neuroallergiás immunreakció).

A betegség tünetei rendkívül változatosak, a kiesések súlyosságától függnek, a heveny kezdet azonban jellegzetes. A neurológiai tünetek az észlelés első napjaiban rendszerint súlyosbodnak, ezért a betegek többségét intenzív osztályokon kezelik. A klinikai állapot súlyossága változó, járhat enyhe tünetekkel, de halállal is végződhet, úm. a fatális Hurst-féle vérzéses leucoencephalitis. Gyermekkorban a fiúk, felnőttkorban a nők betegszenek meg gyakrabban. Időskorban a kórjelek rendszerint enyhébbek, ezzel szemben maradványtünetek sokkal gyakrabban mutatkoznak. A gyermek- és felnőttkori ADEM tünetei eltérők. Gyermekeknél a következő kórjelek észlelhetők a gyakoriság sorrendjében: a mozgatópálya károsodása (bénulások, 71%), tudatzavar (69%), fejfájás (58%), cerebella-

ris tünetek (50%), agyidegbántalmak (50%), láz (43%), meningismus (31%), epilepsia (20%). Ezzel szemben felnőttekben motoros (77%), sensoros (65%), agytörzsi (62%) tünetek, ataxia (38%), tudatzavar (20%), láz (15%), meningismus (15%), aphasia (8%), epilepszia (4%) jellegzetes. A betegség kiállását követő években gyakrabban alakul ki sclerosis multiplex neuritis retrobulbaris elszennvedett gyermekekben és azokban a felnőttekben, akikben agytörzsi tünetek mutatkoztak.

A tünetekhez hasonlóan, a laboratóriumi vizsgálati leletek sem specifikusak. Gyermekekben gyakori a lymphopeniával társuló leukocytosis, amely vírusinfekció gyakori lelete. A liquornyomás rendszerint emelkedett, a fehérjetartalom ritkán több 100 mg%-nál. Pleocytosis (50/3 sejtszám), normális liquorcukorérték mellett a liquor myelin bázikus protein és albumintartalma magas, előbbi a myelinkárosodás, utóbbi a vér-agy gát sérülésének a jele. Oligoclonalis gammopathia (OGP) ritka észlelés, a szubakut stádiumban megjelenő OGP sclerosis multiplex mellett szól.

A diagnózis felállításában a legnagyobb segítséget a koponya-MR adja annak ellenére, hogy nem ismert a betegségre specifikus radiomorfológia. Az MR-lelet és a klinikai állapot súlyossága között nincs összefüggés. Leggyakrabban a frontális, parietális fehérállományban találunk T2 súlyozott felvételeken 1 cm-nél nagyobb, elmosott szélű, jelintenzív területeket, ezek száma, kiterjedése változó, eloszlásuk aszimmetrikus. Az elváltozások jelmenete azonos, amely arra utal, hogy a góccok egyidőben keletkeztek, ami egyezik a patológiai megfigyelésekkel.

Kialakulhat egész lebenyre kiterjedő egyetlen laesio is, amikor herpes-encephalitisből és infiltratív gliomából kell elkülönítsük. T2 szekvencián jelintenzív szimmetrikus fehérállományi eltérések leukodystrophiára gyanúsak. Jellemző, hogy a sclerosis multiplexben a demyelinisációs góccok jelmenete eltérő és típusos esetben periventricularisan helyezkednek el, ezzel szemben ADEM-ben a periventricularis fehér- és szürkeállomány többnyire megkímélt. Gyakran találunk kóros jelet a basalis ganglionokban, amely elsősorban a gyermekkori betegségre jellemző. A thalamusokban 40%-ban jelenik meg kóros jel, rendszerint mindkét oldalon, hasonlóan a basalis ganglionok elváltozásaihoz. A hiperakut szakaszban a vér-agy gát károsodására utal, hogy a károsodott területek halmazzák a kontrasztanyagot. Az agykéreg károsodása ADEM-ben ritka, de a betegségre jellemző eltérés, ilyen esetekben az SM-et nagy valószínűséggel kizárhatjuk. Infratentorialis góccok, periventricularis elhelyezkedés, ellenőrző vizsgálatokon növekvő számú laesio, radiomorfológiailag is különböző korú jelzavarok sclerosis multiplexre utalnak.

EEG-vizsgálattal felnőtt betegek 90%-ában találtak működészavart, focalis vagy generalizált lassulást, ritkán gócos izgalmi jelet. Az eltérések és a klinikai állapot súlyossága jól egyezett, így a diagnózis megalkotásában kevésbé, azonban az idegrendszer állapotának műszeres nyomónkövetésében értékes a módszer.

Az ADEM rendszerint életkortól és a laesio súlyosságától függően spontán is javul, a gyermekek 70%-a, felnőttek 50%-a tünetmentesen gyógyul, de megfigyelték, hogy parenteralisan alkalmazott kortikoszteroid (methyl-

prednisolon 500 mg/naponta 5 napon át) mellett a progresszió megáll, a betegség tartam rövidül. Az immunszuppresszió ellenére romló esetekben plasmapheresis vagy

intravenás immunglobulin (IVIG) adása segíthet. Recidiváló ADEM esetén legtöbbször a plasmapheresis vagy az IVIG kezelést választják.

### Irodalom

1. Prineas JW, McDonald WI, Franklin RJM. Demyelinating diseases. In: Greenfield's Neuropathology, 7th. Graham DI, Lantos P (eds.). Arnold, 2002
2. McDonald, et al. Recommended diagnostic criteria for MS. Ann Neurol 2001; 50:121-127
3. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology 2002; 59:1224-1231.
4. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. Neurology. 2001; 56:1313-1318.
5. Hartung HP, Grossman RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? Neurology 2001; 56:1257-1260.
6. Hollinger P, Sturzenegger M, Mathis J, Schroth G, Hess CW. Acute disseminated encephalomyelitis in adults: a reappraisal of clinical, CSF, EEG, and MRI findings. J Neurol 2002; 249:320-329.

## Spinalis kórképek – a gerincvelő vascularis és metabolikus eredetű betegségei

Spinal disorders – vascular and metabolic diseases of the spinal cord

Ilniczky Sándor

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

**Kulcsszavak:** vascularis myelopathia, metabolikus myelopathia, B<sub>12</sub> vitamin hiány  
**Key-words:** vascular myelopathy, metabolic myelopathy, vitamin B<sub>12</sub> deficiency

A gerincvelő számos, különböző eredetű betegségének részletes ismertetése meghaladná jelen összefoglaló kereteit, így a spinalis kórképek közül a vascularis és a metabolikus eredetű szindrómák tárgyalására szorítkozunk. A traumás, gyulladásos, tumoros, degeneratív és egyéb gerincbetegségek leírása a tanfolyam más összefoglalóiban és a megadott hivatkozásokban (1-4) található.

A spinalis vascularis kórképek viszonylag ritkák és sokszor nem kerülnek felismerésre, holott egyes formáik időben elvégzett megfelelő kezeléssel gyógyíthatók. A diagnózist az általában kevésbé specifikus tünettan még a legújabb képalkotó módszerek birtokában is nehézkessé teheti.

A belgyógyászati kórképek, anyagcsere zavarok következtében kialakult metabolikus myelopathiák felismerésének és sikeres kezelésnek feltétele az alapbetegség ismerete.

A gerincvelői kórképeket az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:

- ▶ Fejlődési rendellenesség (spina bifida, myelokele, diastematomyelia, tethered cord, syringomyelia).
- ▶ Genetikai és egyéb eredetű degeneratív betegségek (spinalis izomatropiák, amyotrophiás lateralsclerosis).
- ▶ Degeneratív gerincbetegségek következményei (spondylogen myelopathia).
- ▶ Gerintrauma.
- ▶ A gerinc primer és szekunder daganatai.
- ▶ Spinalis vascularis kórképek.
- ▶ Toxikus és metabolikus okok.
- ▶ Gyulladások (infekciós – pl. poliomyelitis, autoimmun, parainfekciós – pl. sclerosis multiplex,

akut disszeminált encephalomyelitis, myelitis transversa).

### Vascularis anatómia

A gerincvelőt a hosszanti lefutású spinalis artériák, a segmentalis spinalis radicularis artériák és az ezek által alkotott anastomosisrendszer (vasocorona) táplálják. Az a. spinalis anterior pártatlan ér, mely a gerincvelő állományának elülső kétharmadának vérellátását adja. Az a. spinalis posterior dorsalis futó páros erecske, mely kevésbé jelentős, keringési zavara sokkal ritkább. A segmentalis radicularis artériák az aortából és az intercostalis artériákból származnak. Legfontosabb közülük az a. radicularis magna (Adamkiewicz), mely Th 9-12 között ered. A gerincvelőben is vannak vascularis határzónák (Th 4-8; Th 8-10), melyek globális ischaemiára a legérzékenyebben reagálnak. A spinalis tér vénás elvezetését a plexus venosus vertebralis internus és externus, a vena azygoson és hemiazygoson keresztül biztosítja.

### A gerincvelő ischaemiás betegségei

Az akut artériás infarctus ritka, leggyakrabban az a. spinalis anterior területén fordul elő („a. spinalis anterior szindróma”). Tünetei az elzáródás (és az okozott spinalis laesio) magasságától függenek. Mivel az állomány keresztmetszetének elülső kétharmada károsodik, az itt futó fel- és leszálló pályák, valamint a szürkeállomány idegsejtjei sérülnek, így segmentalis és hosszúpálya-tüneteket találunk. Jellemző a lokális hátfájdalom mellett a kezdetben flaccid, később spasticus tetra- vagy paraparesis

(pyramispálya), segmentalis perifériás jellegű motoros deficit (alsó motoneuron laesio az elülső szarvban), disszociált érzészavar (tr. spinothalamicus), széklet- és vizeletürítési zavarok. Ritkábban spinalis shock, rekeszizom-bénulás is fellép.

Az a. spinalis posterior területi ischaemia extrém ritka. Vezető tünete a hirtelen kialakult hátsókötélti (epicriticus) érzéscsökkenés, megtartott spinothalamicus (protopathias) funkciók mellett. Ritkán enyhe pyramislaesio tünetei is megjelennek. A hátsó gyökök ischaemiája radicularis jellegű fájdalmat okozhat.

A spinalis ischaemia rizikófaktorai nagyrészt megegyeznek az agyi érbetegségek hajlamosító tényezőivel (1. táblázat). Speciális, de gyakran előforduló eset az a. spinalis anterior kompressziós eredetű occlusiója. Ilyenkor a gerincsatornát ventral felől szűkítő, medialis helyzetű porckorongszérv a gerincvelő kompressziója nélkül, az a. spinalis anterior összenyomása által okoz kiterjedt gerincvelői ischaemiát annak ellenére, hogy a spinalis térszűkület viszonylag kismértékűnek látszik.

A gerincvelő keringési határzónái (Th 4-8; Th 8-10) a legérzékenyebben reagálnak az általános keringési okokból (globális ischaemia) bekövetkező hipoperfúzióra. Jelentős vérnyomásesés, szívmegállás, elhúzódó újraélesztés, keringési shock után kialakult spinalis tünetegyüttes okaként erre kell gondolni.

1. táblázat

A gerincvelői ischaemia okai

- ▶ Atherosclerosis aortae
- ▶ Általános atherosclerosis
- ▶ Vasculitisek
- ▶ Cardialis embolia
- ▶ Hipoperfúzió (hypotonia, szívmegállás, shock miatt, Th 4-8)
- ▶ Hematológiai betegségek (polycytaemia)
- ▶ Thrombophilia
- ▶ Arteria vertebralis dissectio
- ▶ Canalis spinalis stenosis (discopathia), trauma
- ▶ Iatrogen (angiographiás szövődmény, aortaműtét)
- ▶ Dekompressziós (keszon)-betegség
- ▶ Fibrocartilaginosus embolia (?)
- ▶ Vascularis malformatiók (duralis AVF, AVM)

A gerincűri vascularis malformatiók (duralis arteriovenosus fistula, malformatio) általában shuntműködésük által vénás nyomásfokozódást és krónikus ischaemiát okoznak a gerincvelőben. A tünetek progresszív paraparesis, érzészavar, autonóm zavar, hátfájdalom formájában jelentkeznek, myelopathiát, spinális tumort, syringomyeliát utánozva (5).

A gerincvelői vascularis betegségek diagnózisának legfőbb eszköze az MRI. Az állományi károsodást ki lehet mutatni, de a beteg eret sokszor nem. Vascularis malformatiók esetén az MR kóros érképleteket ábrázol a gerincvelő körül, amit pontosabban angiográfiával kell tisztázni. A spinalis ischaemiától elkülönítendő legfontosabb betegségek: myelitis transversa, gerincvelő-kompresszió, intramedullaris tumor, funicularis myelosis.

Az akut gerincvelői ischaemiás kórképek kezelési lehetőségei szerények, prognózisuk általában rossz (6). A betegek 22%-a meghal, 24% nem javul, csupán 19%

gyógyul jó eredménnyel. A terápia nagyrészt megegyezik a hasonló cerebrovascularis betegségekben használatos. A krónikus ischaemiát okozó vascularis malformatio endovascularis beavatkozással kezelhető, a progresszió megállítható, és néha javulás is elérhető.

**Spinalis vérzéses kórképek**

A gerincűri vérzések igen ritkák. Lehetnek epiduralisan, subduralisan, subarachnoidealisan és intramedullarisan. Kiváltó okok tekintetében különböznek a hasonló intracranialis kórképektől. Tüneteik nem specifikusak, többnyire spinalis térfoglalás általános jellegzetességeit mutatják, igazolásuk főleg képalkotó vizsgálatokkal (MR, esetleg CT) lehetséges.

*Spinalis epiduralis vérzés.* Általában vénás eredetű, traumának, orvosi beavatkozásnak (lumbal punctio, epiduralis kanülálás) lehet oki szerepe. Hirtelen heves hátfájás mellett többszörös, kétoldali gyöki tünetek, gerincvelő-kompresszió tünetei jellemzik.

*Spinalis subduralis vérzés.* Akut és krónikus formája lehet. Progresszív paraparesist, érzéskiesést, üritési zavart, hátfájást okoz. Trauma nem szükséges kialakulásához, vascularis malformatio, antikoaguláns kezelés állhat a háttérben (7).

*Spinalis subarachnoidealis vérzés.* Ritka és ritkán diagnosztizált betegség. Tünete megegyezhetnek az intracranialis subarachnoidealis vérzéssel, de kezdeti hátfájdalom gyakoribb. Okai arteriovenosus malformatiók, angioma, ritkábban aneurysma, érruptura, dissectio, antikoaguláció. A diagnózis felállítása lumbal punctióval és gerinc-MRI-vel lehetséges. Subarachnoidealis vérzés jellegetes tünetei mellett negatív agyi képalkotó és véres liquor esetén kell gondolni a kórképre.

*Spinalis intramedullaris vérzés.* A gerincvelő állományát roncsoló vérzés akut spinalis shock és heves hátfájdalom tüneteivel jelentkezik. Gerinctruma, AV-malformatio, antikoaguláció lehetnek az okok, ritkán syrinx vagy tumor bevérzése.

Az extramedullaris, térfoglaló jellegű spinalis vérömlenyek kezelése többnyire műtéti eltávolítás, míg az intramedullaris haematomát konzervatíván kezeljük.

**Metabolikus myelopathiák**

A gerincvelő nem gyulladós eredetű, általában metabolikus okok miatt kialakuló betegségeit általánosan myelopathiának nevezzük. Önállóan is megjelenhetnek, de többnyire valamely szisztémás belszervi, illetve anyagcseretbetegséghez társulnak (2. táblázat).

2. táblázat

A leggyakoribb myelopathiák

- ▶ Funicularis myelosis (B<sub>12</sub>-vitamin-hiány)
- ▶ HIV – vacuolaris myelopathia AIDS-ben
- ▶ Krónikus alkoholisták myelopathiája
- ▶ Adrenoleukodystrophia – adrenomyeloneuropathia
- ▶ Rézhiányos myelopathia
- ▶ E-vitamin-hiányos myelopathia
- ▶ Egyéb, nutritionalis eredetű myelopathiák

A metabolikus myelopathiák tünetei – kevés kivételtől eltekintve – nem specifikusak a kiváltó betegségre. Általában a gerincvelői le- és felszálló pályák progresszív, majd gyakran perzisztáló károsodása határozza meg a klinikai képet. Az idegrendszer vizsgáló eljárások általában csak a károsodást igazolják, nem vezetnek oki diagnózishoz az alapbetegség ismerete nélkül.

A *funicularis myelosis* (angol irodalomban: Subacute Combined Degeneration, SCD) a leggyakoribb metabolikus myelopathia, melyet B<sub>12</sub>-vitamin- (cobalamin) hiány okoz. Hátterében állhat a gyomor parietalis sejtjei elleni autoimmun folyamat, intrinsic factor hiány, malabsorptio, (gyomor és bélbetegségek következtében), malnutritio, extrém diéta, egyes gyógyszerek (gyomorsavtermelés-gátlók) túlzott szedése, genetikai defektus, valamint nitrogénoxidul (N<sub>2</sub>O) anaesthesia.

Az idegrendszeri tünetek subakut-krónikus lefolyásúak. A gerincvelő hátsó és oldalsó köteleinek bántalma miatt a pyramispálya, valamint az epikritikus érzésfélesége-kért felelős Goll- és Burdach-pályák károsodnak. Alsó végtagi túlsúlyú progresszív, centrális jellegű tetraparesis, hátsó kötéli érzészavar, spinalis ataxia, Lhermitte-jel képezik a klasszikus tüneteket. Emellett autonóm zavarok, a törzsön kellemetlen, szorító jellegű dysaesthesiák, poly-

neuropathia, nervus opticus laesio, dementia vagy psychosis is kifejlődhetnek. A perifériás tünetek jelenléte megnehezíti a diagnózist, mivel elfedheti a pyramislaesio jeleit. Az extraneuralis eltérések segíthetik a betegség felismerését. A vérkép és a csontvelővizsgálat megaloblastos anaemiát mutat. Cheilitis, glossitis, atrophias gastritis, achlorhydria, később másodlagos gyomorcarcinoma alakulhat ki. Funicularis myelosis gyanúja esetén elvégzendő vizsgálatok a következők: labor, vérkép, szérum-B<sub>12</sub>-vitamin, folsav, homocystein, metilmalonsav-meghatározás, Schilling-teszt, gastroscopia, gyomorbiopsia, nyaki és háti gerinc MR (hátsó és néha oldalsó kötél jelintenzitás fokozódás), EMG-ENG polyneuropathia igazolására, kiváltott válaszok (VEP, SSEP, TMS) (8). *Diagnosztikai nehézségek:* a funicularis myelosis megelőzheti a hematológiai betegség kialakulását, ilyenkor az egyéb támogató leletek hiányoznak. Gyakran még típusos, komplex klinikai kép esetén is előfordul normális vagy minimálisan csökkent B<sub>12</sub>-vitamin-szint. Akár egyetlen, korábban kapott B<sub>12</sub>-vitamin injekció is értékelhetlenné teszi a leletet.

A funicularis myelosisat a B<sub>12</sub>-vitamin élethosszig tartó rendszeres parenteralis pótlásával kezeljük. A progresszió általában megállítható, azonban a betegség hosszabb fennállása esetén javulás már nem szokott bekövetkezni.

### Irodalom

1. Gertzbein SD. *Fractures of the Thoracic and Lumbar Spine*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992
2. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:120-124
3. Banczerowski P, Simó M, Sáros L, Slowik F, Benoist Gy, Veres R. Primary Intramedullary Glioblastoma Multiforme of the Spinal Cord: Report of Eight Cases. *Ideggyógy Sz* 2003; 56:115-118.
4. Penas-Prado M, Loghin ME. Spinal cord compression in cancer patients: review of diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep* 2008; 10:78-85.
5. Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogusslavski J. Spinal cord ischaemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis and outcomes in 27 patients. *Arch Neurol* 2006; 63:1113-1120
6. Krings T, Mull M, Gilsbach JM, Thron A. Spinal vascular malformations. *Eur Radiol* 2005; 15:267-278.
7. Jimbo H, Asamoto S, Mitsuyama T, Hatayama K, Iwasaki Y, Fukui Y. Spinal chronic subdural hematoma in association with anticoagulant therapy: a case report and literature review. *Spine* 2006; 15:31:184-187.
8. Ilinczy S, Jelencsik I, Kenéz J, Szirmai I. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia – two cases. *Eur J Neurol* 2002; 9:101-104.

## Az epilepszia gyógyszeres kezelésének újabb szempontjai

*New aspects of antiepileptic drug treatment*

**Arányi Zsuzsanna**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

*Kulcsszavak:* epilepszia, antiepileptikum, monoterápia

*Key-words:* epilepsy, antiepileptic drug (AED), monotherapy

Az epilepszia kezelésében meghatározó szerepe van a gyógyszeres kezelésnek, amelyről tüneti javulás, tehát rohamszám-csökkenés, illetve rohammentesség várható. Az antiepileptikumok kb. 100 éves múltra tekintenek vissza. A XX. század első felében „bázis szer” volt a *phenobarbital* és a *phenytoin*, amelyeket kb. az 1970-es években felváltott a *carbamazepin* és a *valproat*. Az elmúlt 10-15 évben az antiepileptikumok látványos fejlődésének lehetünk tanúi, tíz új hatékony antiepileptikum került bevezetésre, amelyeket az antiepileptikumok második generáció-

jának nevezünk. Ezek közé tartozik a *lamotrigin*, *oxcarbazepin*, *topiramát*, *levetiracetam*, *gabapentin*, *pregabalin*, *vigabatrin*, *felbamát*, *tiagabín* és a *zonisamid*. A gyógyszeres kínálat bővülésével egyfelől új lehetőségek nyíltak a hagyományos antiepileptikumokra nem kellően reagáló vagy azokat rosszul toleráló betegek számára, másfelől azonban az orvos számára bonyolultabbá vált a megfelelő gyógyszer kiválasztása. Az antiepileptikumok számának növekedése egyben azt is eredményezte, hogy az epilepszia gyógyszeres kezelésének az elmúlt évtizedekben ki-

alakult szempontjait, alapelveit újra tárgyaljuk, illetve azokat kissé áttértékeljük.

### Az új antiepileptikumok jellemzői röviden

A *lamotrigin* egy igen hatékony, széles spektrumú, minden típusú rohamban, illetve epilepszia-szindrómában monoterápiában is alkalmazható szer. A lamotrigin a májban metabolizálódik, nem okoz enzimidukciót, de más gyógyszerek hatással vannak metabolismusára (pl. carbamazepin fokozza, valproat gátolja a lebomlását). Egyetlen súlyosabb mellékhatása a bőrkiütés, amely akár Lyell-szindrómáig, illetve Stevens–Johnson-szindrómáig súlyosbodhat. A bőrtünetek azonban lassú titrálással legtöbbször megelőzhetők, ezért a lamotrigint fokozatosan, 4-5 hét alatt szabad beállítani. Átlagos dózisa 100–300 mg/nap. Lamotrigin kezelés mellett kedvező kognitív hatásokat is megfigyeltek.

Az *oxcarbazepin* focalis, illetve szekunder generalizáló rohamok kezelésére alkalmas szer mind adjuváns kezelésként, mind monoterápiában; absence, illetve myoclonusos rohamokban ellenjavallt. A gyógyszer a carbamazepin strukturális rokona, azonos hatékonysággal, azonban kedvezőbb farmakokinetikai és mellékhatás profillal. Az oxcarbazepin enzimidukciós hatása kisebb, számottevően csak az orális fogamzásgátlókat befolyásolja, autoindukciót sem okoz. Mellékhatásai közül a hyponatraemia emelhető ki, illetve főként beállításkor kettős látás, szédülés jelentkezhet. Gyorsan, néhány nap alatt titrálható, átlagos dózisa 1200 mg/nap.

A *topiramát* széles spektrumú, minden típusú rohamban, illetve epilepszia-szindrómában monoterápiában is alkalmazható szer; szerepe Lennox–Gastaut-szindróma kezelésében kiemelendő. Mellékhatásai közül a fogyást és a kedvezőtlen kognitív hatást szokták kiemelni, az utóbbi azonban lassú titrálással csökkenthető. A gyógyszert fokozatosan kb. 8 hét alatt kell beállítani. Csak kis mértékben metabolizálódik a májban, kevés gyógyszerinterakciót okoz. Átlagos dózisa 400–800 mg/nap.

A *levetiracetam* széles spektrumú szer, minden típusú rohamban, illetve epilepszia-szindrómában monoterápiában is alkalmazható szer. További előnye, hogy nem metabolizálódik, nem okoz gyógyszerinterakciókat, és gyorsan beállítható. Jelentősebb idioszinkráziás mellékhatást eddig nem észleltek, beállításkor álmoságról szoktak panaszkodni. Hatásos adagja 1000–3000 mg/nap.

A *gabapentin* focalis, illetve szekunder generalizáló rohamok kezelésére alkalmas szer mind adjuváns kezelésként, mind monoterápiában; absence, illetve myoclonusos rohamokban ellenjavallt. Nagy előnye, hogy nem metabolizálódik, változatlan formában ürül a vizeletben, így nem okoz gyógyszerinterakciót, illetve más gyógyszerek sem befolyásolják. Szintén előnye, hogy gyorsan, néhány nap alatt titrálható és mellékhatásai sem számottevőek (dózisfüggő álmoság, szédülés). Átlagos dózisa 900–2400 mg/nap. Antiepileptikus hatása azonban nem tűnik kiemelkedőnek, egyre inkább előtérbe kerül neuropathiás fájdalomban történő alkalmazása.

A *pregabalin* a gabapentin továbbfejlesztett változata, azonos hatásmechanizmussal és farmakokinetikai jellem-

zőkkel, azonban erősebb hatással. Hatásos adagja 150–600 mg/nap. Beállításakor álmoság jelentkezhet. Jelenleg elsősorban neuropathiás fájdalommal alkalmazzuk.

A *vigabatrin* focalis, illetve szekunder generalizáló rohamok kezelésére alkalmas szer, absence, illetve myoclonusos rohamokban ellenjavallt. Kifejezetten hatékony West-szindrómában az infantilis spasmusok kezelésében, ez egyébként jelenleg a gyógyszer fő indikációja is. Alkalmazását jelentősen korlátozza az, hogy a betegek kb. egyharmadában irreverzibilis látótérkiesés alakulhat ki. Ez a hatás a gyógyszer forgalomba kerülése után kb. 8 évvel derült ki, jelezve azt, hogy egyes idioszinkráziás hatások még a nagyszámú betegeken végzett klinikai vizsgálatok során sem derülnek ki. A gyógyszer nem metabolizálódik, átlagos felnőtt dózisa 2000–4000 mg/nap.

A *felbamat* mind focalis, mind generalizált rohamok kezelésére alkalmas szer. Fokozatosan kell beállítani, átlagos napi dózisa 2400–3600 mg/nap. A májban metabolizálódik, sok gyógyszer-interakciót okoz. Alkalmazását jelentősen korlátozzák a ritkán előforduló, de akár fatális kimenetelű idioszinkráziás reakciók, mint az aplasztikus anaemia, illetve a májelégtelenség. Ezért manapság első választandó szerként nem adjuk, a Lennox–Gastaut-szindróma kezelésében azonban még van helye.

### Monoterápia versus biterápia

Az epilepszia gyógyszeres kezelésének egyik alapelve, hogy elsőként *monoterápiára*, egy gyógyszerre állítsuk be a beteget. Első vagy második monoterápiás próbálkozással az újonnan diagnosztizált epilepsziás betegek kb. 65%-a jól kezelhető, rohammentessé tehető. Politerápiánál gyógyszer-interakciókkal, fokozott toxicitással lehet számolni, valamint mindezidáig a politerápiától jelentős hatásnövekedést nem vártak. Ezért általánosan elterjedt az a szemlélet, hogy legalább 2-3 gyógyszert próbáljunk ki monoterápiában mielőtt biterápiára váltanánk. A *politerápia* (biterápia) kedvezőtlen híre azonban átalakulni látszik. Az antiepileptikumok második generációja általában kevesebb mellékhatással és gyógyszer-interakciókkal jár, jobban tolerálhatók, mint a hagyományos szerek. Emellett az új antiepileptikumok bevezetésével megnőtt a lehetséges hatékony kombinációk száma; egyes kombinációk, pl. a valproat-lamotrigin kombináció, különösen hatékonynak bizonyultak. Mindezek alapján felvetődött a kérdés, hogy amennyiben a beteg nem kellően reagál az első monoterápiában adott gyógyszerre, akkor érdemes-e egy újabb szert monoterápiában kipróbálni vagy rögtön biterápiára váltunk. Az alternatív monoterápia és a biterápia hatékonyságát vizsgáló klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a betegek kb. azonos arányban lettek rohammentesek (23–25%). Továbbá alacsony dózisban adott két gyógyszer, amelyek közül egyik vagy mindkettő második generációs antiepileptikum, kevesebb toxikus mellékhatással járhat, mint egy nagy dózisú monoterápia. *Deckers* javaslata szerint érdemes a régi gyógyszer mellé beállítani előbb az új gyógyszert mérsékelt dózisban és kivárni, a kombináció hatását így megítélni. Amennyiben a kombináció hatékonyabbnak bizonyult a régi gyógyszernél, akkor kísérletet lehet tenni a régi gyógyszer elhagyására, de a

kombináció fenntartása is elfogadható gyakorlat. Ha az új gyógyszer monoterápiában kevésbé hatékony, mint a kombináció, akkor pedig vissza kell állni a kombinációra.

Az eddigi gyakorlat szerint gyógyszerváltás előtt a monoterápiában adott gyógyszer adagját a *maximálisan tolerálható* adagig felvitték. Az újabb vizsgálatok szerint azonban ilyen magas adagokkal csupán a betegek 13–15%-ánál érhető el további javulás, ugyanakkor a mellékhatások a rohamkontrollal szemben aránytalanul megnőhetnek és paradox rohamszaporodás is előfordulhat. Így amennyiben egy adott betegnél a pozitív hatás alulmúlja a negatív hatásokat, érdemesebb visszatérni az átlagos dózisa és egy másik gyógyszerrel vagy gyógyszer-kombinációval próbálkozni.

Szintén elterjedt a *raciónalis biterápia* elve, amely szerint lehetőleg úgy válasszunk ki gyógyszer-kombinációkat, hogy azok hatásmechanizmusa eltérő legyen, mellékhatásaik egymást ellensúlyozzák. A valproat kivételével a hagyományos antiepileptikumok hatásmechanizmusa jól ismert és egy támadáspontú. Az újabb antiepileptikumok hatásmechanizmusa azonban több támadáspontú, illetve sok esetben nem is pontosan tisztázott. Így önmagában a hatásmechanizmus nem lehet döntő szempont a gyógyszerek kombinálásánál, sőt finom, de fontos farmakológiai különbségek azonos támadáspontú antiepileptikumok között is fennállhatnak, így ezek kombinációja is hatékony lehet.

### Gyógyszerválasztás szempontjai: rohamkontroll versus mellékhatások

A gyógyszerkiválasztást meghatározó döntő tényező az *epilepsziás szindróma és a rohamok típusa*. Elsődleges cél, hogy maximális rohamkontrollt, lehetőleg rohammentességet érjünk el az adott epilepsziatípusban hatékony gyógyszerrel. Ez a cél nem változott, de a gyógyszeres kínálat bővülésével a gyógyszerválasztás során előtérbe kerültek egyéb szempontok is, mint mellékhatásprofil, farmakokinetika, társuló betegségek, életvitel és egyéb egyéni szempontok. A beteg kezelése ezáltal sokkal inkább testreszabott lehet, mint korábban, és a beteg életminőségét meghatározó tényezőket jobban figyelembe lehet venni. A mellékhatásokra azért is irányul jelenleg nagyobb figyelem, mert úgy tűnik, az antiepileptikumok második generációja hatékonyságot, rohamkontrollt illetően jelentős változást nem hozott; terápiarezisztens betegek kb. 10–15%-a lett rohammentes az újabb antiepileptikumok beállításával. Előnyük elsősorban a kedvezőbb mellékhatásprofilban és farmakokinetikában nyilvánul meg. Az alábbiakban néhány példa szemlélteti a gyógyszerválasztás menetét.

Primer generalizált epilepsziákban a valproat és a lamotrigin egyformán hatékony. Ha azonban a beteg túlsúlyos vagy reprodukciós korban levő nő, akkor a lamotrigin

előnyösebb számára, mivel a valproat sokszor hízást okoz és teratogén kockázata is kissé nagyobb. Lokalizációhoz kötött epilepsziákban tulajdonképpen bármely antiepileptikum adható, illetve hatásuk előre nem megjósolható, így a gyógyszer kiválasztása szinte kizárólag az egyéb szempontok alapján történik. Például, ha a beteg Syncumart szed, akkor nem célszerű hepatikus enzimindukciót vagy gátlást okozó antiepileptikumot választani, hanem pl. oxcarbazepint vagy lamotrigint érdemes beállítani; ha a betegnek súlyos májbetegsége van, akkor egy nem metabolizálódó gyógyszer, mint a gabapentin vagy a levetiracetam beállítása ideális; ha a beteg fogyni szeretne, akkor a topiramát választható stb.

Külön érdemes szólni a *kognitív hatásokról*, amely terület szintén az utóbbi időben került a figyelem középpontjába. Kognitív zavart epilepsziás betegeknél okozhat maga az epilepsziát kiváltó alapbetegség, a rohamok és az antiepileptikus kezelés. A régebbi bázis antiepileptikumok, a phenobarbital, phenytoin, carbamazepin és a valproat, mind okoznak kognitív mellékhatásokat. Ez legkifejezettebb a phenobarbital esetén, de a többi is okozhat életminőség-romlást bizonyos helyzetekben, pl. gyermekeknél a tanulást hátrányosan befolyásolhatják, illetve idősebb korban az eleve fennálló enyhe memóriazavart tovább ronthatják. Úgy tűnik, hogy az újabb antiepileptikumok e tekintetben is előnyösebbek. Legtöbb adat a lamotrigin vonatkozásában áll rendelkezésre, kimutatták, hogy a gyógyszer pozitívan befolyásolja a kognitív funkciókat, pl. a korfüggő memóriazavart is. Az eddigi vizsgálatok alapján az oxcarbazepin és a gabapentin sem okoz számottevő kognitív zavart. A topiramátról azonban több vizsgálat kimutatta, hogy elsősorban a figyelmet és a verbális készséget hátrányosan befolyásolhatja, főként, ha túl gyorsan történik a titrálás.

*Összefoglalva*, az elmúlt évtizedben számos új antiepileptikum került bevezetésre, ami a betegek egy részének a jobb rohamkontroll lehetőségét adta. Az új antiepileptikumok előnye azonban nem elsősorban a hatékonyság növekedésében, hanem a kedvezőbb mellékhatás- és farmakokinetikai profilban nyilvánul meg, amely a gyógyszerek tolerabilitásának és a betegek életminőségének javulását eredményezte. A gyógyszeres kínálat bővülése következtében a gyógyszerválasztás jobban tud igazodni a beteg egyéni igényeihez, valamint átértékelésre kerültek az epilepszia gyógyszeres kezelésének egyes szempontjai is. Mindazonáltal az új antiepileptikumok között is találkozunk súlyos idioszinkráziás reakciókkal, és ahogy korábban a betegek kb. egyharmada, jelenleg is farmakorezisztenciát mutat az elérhető gyógyszerekkel szemben. Továbbá, az antiepileptikumok második generációja sincs hatással az epilepszia természetes lefolyására, illetve az epileptogenesisre (pl. nem gátolja meg az epilepszia kialakulását fejsérülés után), így még újabb, hatékonyabb, biztonságosabb gyógyszerek kifejlesztésére változatlanul nagy szükség van.

### Irodalom

1. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):21-29.
2. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004; 3:618-621.



3. Brodie MJ. Building new understandings in epilepsy: maximizing patient outcomes without sacrificing seizure control. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):1-2.
4. Deckers CLP. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;52:43-52.
5. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behavior* 2008 ;12:501-539.
6. Gil-Nagel A. Review of new antiepileptic drugs as initial therapy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):3-10.
7. Leeman BA, Cole AJ. Advancements in the treatment of epilepsy. *Annu Rev Med* 2008; 59:503-523.
8. Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):41-47.
9. Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 50:21-32.
10. Zaccara G, Messori A, Cincotta M, Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand* 2006; 114:157-168.

## Eszméletvesztéssel járó betegségek differenciáldiagnózisa (A tudatzavarok meghatározása)

*Differential diagnosis of diseases with loss of consciousness (Definition of disturbances of consciousness)*

**Szirmai Imre**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

*Kulcsszavak:* tudat, figyelem, vegetatív állapot, akineticus mutismus, delirium

*Key-words:* consciousness, attention, vegetative state, akinetic mutism, delirium

### A tudat fogalma

A tudat *William James* (1) szerint a saját magunk és a környezetünk időben meghatározható, szervezett, szabályozott és válaszadásra kész felfogásának képessége (2).

A tudatot öntudatunk és tudatos műveleteink alkotják, amelyek a tervezés, a problémamegoldás, a hibás reakciók elnyomása, az új ingerek felfogása és válaszadás. *Damasio* (3) megkülönbözteti a mag vagy központi tudatot (*core-consciousness*), ebbe sorolja az automatikus szellemi folyamatokat (észlelünk, felfogunk, kiválasztunk, reagálunk). Működésükhöz csak rövid távú memóriára van szükség. A kitágított tudat (*extended consciousness*) feltétele egyéni tapasztalataink emlékműve és a nyelv. Az újabb definíciók tartalmazzák a régieket (4), azaz a tudatot az öntudat (*Selbstbewusstsein, self-consciousness*) és a tárgy tudat (*consciousness for objects*) szférái alkotják.

A tudat jelenségek körei: (1) az éber állapot; (2) a tudattartalmak, azaz, tapasztalatból származó ismereteink összessége és (3) a gondolkodás képessége. Az öntudat magába foglalja (1) a társadalmi normák elfogadását vagy azok elutasítását; (2) érteink „én”-hez kötöttségének felfogását és tetteink felidézésének képességét, (3) az önértékelést, önkontrollt és önismeretet; (4) a tudatosság tudatát (*awareness of awareness*) (5). A magyar szakirodalomban az öntudat az egyén személyes ismereteinek egészére vonatkozik, beleértve az aktuális és időfüggő memóriatartalmakat is. Tudatában akkor vagyunk valaminek, ha tudomást szerzünk róla (6). Tudatosság nélkül nincsen céllal végzett cselekvés, azonban az utóbbiak is szoros kapcsolatban állnak az érzelmi és affektív folyamatokkal (7).

Magyar nyelven a „tudatzavar” megjelölést használják a gondolkodás formai vagy tartalmi kórosságára, de arra is, ha a beteg reakciói külső ingerekre késnek vagy elmaradnak. *Környey* (8, 9) szerint: „A tudatállapot zavart lehet egyrészt a szabályozás hibájából (a felszálló aktiválás

zavara), másrészt megtartott szabályozás mellett a kéregműködés hibája, illetve elveszte alapján.” Az agykéreg organikus laesiója vagy működészavara megakadályozza, hogy a személy „percepcióképes állapotban” maradjon, és „az agykérget ért korábbi ingerületek nyomainak” eltűnése egyenlő a tudattartalmak elvesztésével.

### A figyelem és a szelektív figyelem

A tudatos cselekvés egyik alapfeltétele a figyelem. A külső ingerek által kiváltott reflexes figyelem, amelyet a subcorticalis területek szabályoznak, eltér az irányított, akaratlagos figyelemről. *Luria* (10) a praefrontalis területek sérülése után tapasztalta, hogy a betegek akaratlagos figyelme nem mozgósítható, ezzel szemben passzív (nem szelektív) figyelmüket felkelti bármilyen lényegtelen inger. Ez a Crick-féle modellhez hasonlít, mely szerint a figyelmet és az akaratot (*attention és will*) eltérő szerkezetek szabályozzák (11).

A vizuális figyelem szervezésében, a medialis temporális kéreg és a thalamocorticalis kör, az executiv figyelemben a cingularis kör és a praefrontalis tekintési centrum vesz részt (12). Az irányított figyelem függ a memóriatartalmak mennyiségétől. A memóriaszerkezetek bántalma az akaratlagos (célra irányított) figyelmet zavarja. Hogy mit veszünk észre, azt a praefrontalis hálózatok működése határozza meg, attól függően, hogy van-e számunkra a megfigyelt dolognak személyes jelentősége (13). Eszerint a praefrontalis kéreg által szabályozott figyelem tapasztalaton alapuló szellemi tevékenység.

### A serkentés (arousal)

Az agytörzsi aktiváló rendszer működését, és ennek jelentőségét *Bremer* (14) átmetszéses kísérletei nyomán *Moruzzi* és *Magoun* (15) fejtették meg. Az agytörzsi formatio reticularis (FR) ingerlése felébresztette az alvó

állatokat és deszinkronizálta az EEG-t. Kezdetben a mesencephalon formatio reticularisát és az intralaminaris (ILN) thalamusmagokat tartották az arousal legfontosabb szerkezetének, amelyek a befutó sensoros ingerek percepciójának küszöbét is meghatározza. Penfield (16) vezette be a *centrencephalicus integratív rendszer* fogalmát, és felismerte az ILN és a középagy centrális hálózatának szerepét az arousal létrehozásában. A thalamus nucl. reticularisa, mint egy „pacemaker” globalisan változtatná a thalamus aktivitását az agytörzsi arousal szintjétől függően (17). Ismeretes, hogy a gondolkodás és a figyelem változása ugyanolyan EEG deszinkronizációval jár, mint a felébredés. Az arousal szint szabályozásában az agytörzsi modulálja a corticothalamicus aktiválást. Az arousal szervezésében az agytörzsből induló neurotranszmitter rendszerek vesznek részt (18). A pontomesencephalis FR-ból, a laterodorsalis tegmentalis és pedunculopontin magokból és a nucleus basalis Meynert-ből induló *kolinerg* pályák nagy számú végződése található a basalis előagyban. A kolinerg rendszer szelektíven hat a magatartásra, a figyelemre, a gondolkodásra, a memóriateljesítményekre, és modulálja az éberséget (19). A *szero-toninerg* rendszer az agytörzsi raphe magokból, a *noradrenerg* a locus coeruleusból, a *hisztaminerg* a hátsó hypothalamusból ered. A monoaminerg rendszerek felszálló kapcsolatai azonban önmagukban elégtelenek arousal kiváltásához, ehhez a glutamaterg és más agytörzsi neuronpopulációk együttműködése kell (12).

Újabb emberi PET-vizsgálatok figyelmi működések során a mesencephalon formatio reticularis (MRF) és az *intralaminaris thalamusmagok* (ILN) együttes aktivációját mutatták ki.

Az ILN bizonyos alegységei meghatározott kérgi és subcorticalis területekhez futnak. Az ILN kettős működésű, közvetíti az arousalt és az éberség egyes szintjein magatartásmintákat modulál. Sejtcsoportjai összeköttetéseket létesítenek a basalis ganglionokkal. Az ILN feltehetően szerepet játszik a figyelem és a munkamemória működéséhez szükséges események megőrzésében (20).

### Mit jelent az „awareness”?

Az „awareness” = tudatosság. Az angol orvosi terminológiában keveredik egymással a tudat és a tudatosság fogalma. Nevezetesen az *awareness* a régi angolban „*watchfulness*”-t jelent, szinonimái: *attentiveness*, *mindfulness*. Az új angolban: *attention*, *intellect*, *spirit*. Magyar nyelven, aki figyelni tud az „*eszénél van*”, ha felébred, akkor „*feleszmél*” régiesen „*felélénkül*”, ha valamit tenni szándékozik, akkor „*felsejken*”, ha tudata tiszta, akkor „*világos*”, és ha ennek az ellenkezője következik be, akkor „*ködös*”, ha nem reagál, akkor „*eszméletét veszti*” – feltéve, ha nem alszik. A francia, olasz, román, orosz és spanyol nyelv nem tesz különbséget a *consciousness* és *awareness* között (21). A franciában a *consciousness* *la consciencia*, az *awareness* úgyszintén *la consciencia* vagy *perception* (tehát ingerfelfogásra alkalmas állapot).

Tudatzavaroknak vagy a tudatosság zavarának a felfogással, gondolkodással, memóriával kapcsolatos *tartalmi károsodásokat*, *eszméletzavaroknak* pedig az éberség és éb-

reszthetőség (*reaktivitás*) zavarát kellene nevezni. Az angol „*vigilance*”, amelyet a magyar szaknyelv *vigilancia*-ként emleget, nem más, mint az *éberség*. A *vegetative state* „*vigil coma*”-ként emlegetése hibás, mert, ha valaki eszméletlen, akkor nem lehet egyidőben éber.

A rövid távú emlékezés fontos a tudatosság fenntartásában. Ez az aktív memória, amely újabb ingerek felfogása nélkül önmagában is működik, a produktív gondolkodás alapfeltétele.

### A vegetatív állapot (VÁ)

Megjelenése alapján a „nonhypnoid” tudatzavarok közé soroljuk a VÁ-t, amelyet korábban *decortatio*, *apalliumos* állapot néven emlegettünk. Ide sorolható a „*minimally conscious state*”-nek nevezett tudatzavar (MCS), az *akinetikus mutismus*, az *abscence* és *parciális komplex epilepsziás rohamok*, a *delirium* és a súlyos dementiák. Német nyelvterületen általában ragaszkodnak az „*apalliumos állapot*” megjelöléshez, holott, ahogy látni fogjuk, *non-hypnoid* tudatzavart nemcsak a *pallium* sérülése idéz elő. A *non-hypnoid* tudatzavarban szenvedő betegek tudattartalmaik elvesztése és a késztetés hiánya ellenére ébernek látszanak. A VÁ kritériuma, hogy korlátozott arousal kiváltható (céltalan elemi mozgások orális, autonóm és „*limbicus*” jelenségek és autonóm reakciók), de tudatos reakciók nincsenek (22). Ezek az agytörzsi rendszerek felszabadulásával magyarázhatók, és a működésképtelen thalamocorticalis körök befolyásán kívül esnek. A VÁ-t nevezik „*locked out*” szindrómának is, ugyanis az agykéreg sérül, vagy kapcsolata megszakad a külvilággal, ezzel mind a tudatosság, mint a felfogás lehetősége megszűnik. A VÁ úgy is felfogható, mint az arousal és a tudatműködés disszociációja. VÁ-t nemcsak az agykéreg károsodása, hanem a thalamus kétoldali laesiója (23) és a subcorticalis fehérállomány kiterjedt pusztulása is okozhat (24). Felnőttkorban VÁ-t az alábbi kórképekben látjuk: *transiens globalis ischaemia* (TGI) szív-megállás, inzullinnal vagy orális antidiabetikumokkal előidézett *hypoglykaemia*, az agykérget érintő primer degeneratív betegségek és *agycontusio*. Ritkábban fordul elő *hypernatraemia*, *hepaticus* vagy *uraemiás encephalopathia*, *porphyria* és *status epilepticus* következményeként.

TGI után az agykéregben elsősorban középső rétegek *laminaris necrosisát* lehet megfigyelni a felső keringési határterületeken, de a basalis ganglionokban, a thalamus és a cerebellum (Purkinje-sejtek) is károsodnak. A thalamus laesiója nem szelektív esékénységgel magyarázható, hanem a centrális herniatio vagy agyoedema következménye, amely keringési elégtelenséget és az interstitialis folyadék áramlásának zavarát okozza a diencephalonban. A hypothalamus, a basalis előagy, az amygdala, a hippocampus és az agytörzsi szerkezetei relatíve épek maradnak az *ischaemia* időtartamától, a testhőmérséklettől és a vér-cukorszinttől függően.

TGI-t követő VÁ-ban, valamint a traumás esetekben az agykéregsérülés mellett *multifocalis fehérállomány-necrosis* is kialakulhat, a basalis ganglionok és a thalamus károsodásával együtt. Fontos tudni, hogy a hippocampus, az amygdala vagy a basalis ganglionok kétoldali káros-

dása soha nem hoz létre VÁ-t. Gyakori kérdés, hogy a VÁ-ban a betegek tudatossága teljesen hiányzik-e. Önmagában az a tény, hogy EEG-jük nem felel meg ébrenléti aktivitásnak, és nem reaktív, valamint az, hogy ingerekre sem célzott mozgás-, sem intellektuális válasz nem jelenik meg, erősen kétségessé tesz valamilyen „belső” tudatműködést, amely csak megnyilvánulni nem képes.

A **minimally conscious state** (MCS) olyan tudatzavar, amely nem felel meg a coma vagy VÁ diagnosztikai kritériumainak (25). Posttraumás eredetű MCS diagnózisának feltételei: (1) az interaktív kapcsolatteremtés képessége és (2) legalább két tárgy megfelelő használata. Az MCS-t sok kritika érte, lehetséges, hogy csak „a vegetatív állapot felé haladó beteg átmeneti állapota” (26).

Hypoglykaemiás coma szövődményeiben meghalt betegek agyában a TGI-től eltérően a sejt kiesés súlyos az agykéregben és a hippocampusban, míg a basalis ganglionok és a thalamus, cerebellum és az agytörzs kevésbé károsodik, a gyrus parahippocampalis, a globus pallidus és a thalamus egyes esetekben ép marad. Hypoglykaemiában a felszaporodó aszpartát az NMDA-receptorokra kifejtett excitotoxikus hatás révén a Ca-beáramlás következtében pusztítja a sejteket.

Jellinger (27) szerint a hosszú ideig eszméletlen betegek agyában nem lehet megtalálni a hypnoid és nem hypnoid tudatzavarok patoanatómiai különbségét, ugyanis a másodlagos elváltozások mind a fehérállományban, mind az agykéregben jelen vannak.

### Locked-in syndrome

Az arteria basilaris törzsének elzáródása okozza leggyakrabban, amely a pons basisának pusztulásához vezet. A betegek tetraplegiások, de a tegmentum részlegesen megkímélt, ezért tudatuk kezdetben megtartott. A betegek többsége vertikálisan tekinteni, szemhéját nyitni és zárni képes, ennek révén igen-nem kérdésekkel kapcsolatot lehet teremteni velük. A betegek észlelik a környezetüket és megélik saját állapotukat. A súlyosabb formákban – ha fájdalom és verbális ingerekre semmilyen válasz nem jelenik meg, az EEG alfa-aktivitásának deszinkronizációja azt bizonyíthatja, hogy a részlegesen megkímélt felszálló aktiváló rendszer az agykéreg működésére hat (28), azonban nem bizonyítható, hogy percepció is létrejön.

### Akineticus mutismus (AM)

Az akineticus mutismust Cairns (29) nevezte el egy craniopharingeoma miatt operált nőbetegének megfigyelése alapján. A harmadik kamra és bal oldalon a frontális lebeny ventromedialis részén növekvő cysta kiürítése után a beteg a „tudatát” visszanyerte, környezetét felismerte, időben, térben tájékozódott, de a korábbi eseményekre nem emlékezett. Az AM két formája: (1) Az éber (vigilant), amely az elülső cingularis régió a fronto-medialis területek és az orbitobasalis állomány sérülésének következménye; (2) ún. „slow syndrome” (inaktív) oka a mesencephalon formatio reticularis, az intralaminaris magok, az aquaeductus körüli szürkeállomány (30), a globus pallidus kétoldali vagy a medialis előagyú köteg

károsodása. AM-t a cortico-striatopallidális–thalamocorticalis körök megszakadása is előidézhet. Castaigne (31) a paramediális elülső, a dorsomedialis thalamus és a mesencephalon tegmentumának együttes károsodása után súlyos memóriazavart és gátolt viselkedést – apathiát – észlelt. Hasonló tünetegyüttest okoz a basalis előagy károsodása és a nucl. caudatus deconnectiója (32).

### Absence és komplex parciális rohamok

A rohamok alatt a figyelem és az akarati élet zavart szenved, a munkamemória használatának lehetősége és a felfogás képessége elvész. A temporális focusokból induló komplex parciális rohamok eltérő módon hatnak a tudatra. Klinikai jelenségeik alapján sokszor nehezen különíthetők el az absence rohamoktól, annak ellenére, hogy ugyanazon thalamocorticalis körök érintettek mindkét rohamtípus zajlása során. Absence rohamok alatt feltehetően a szelektív kéreg és kéregalatti rendszerek működésének szinkronizációja miatt alakul ki a tudatzavar.

### Delirium

A delirium a tudatosság globális zavara, melynek során mind a reflexes, mind az irányított figyelem és a munka-memória károsodik, a betegek időben, térben és saját személyükre vonatkozóan tájékozatlanok, zavart a percepció és az alvás-ébrenlét ciklus. Az alkoholelvonás mellett számos akut betegség kiválthatja. Zavartságot legtöbbször encephalopathia okoz, amely inkoherens gondolkodással és cselekvéssel jár, a figyelem, a percepció és a viselkedés egyenlő mértékben károsodik. A dementiaiban kialakuló zavart állapotok, az alapbetegséggel összefüggnek, de lehetnek attól függetlenek is. Akut pszichoszindróma előfordul pulmonalis hypoxia következtében, máj-, paraneoplasiás vagy vesebetegségben, mérge vagy gyógyszer hatására, hiánybetegség tüneteként, az ionháztartás zavaraiiban, hypo- és hyperthyreosisban. Zavartsággal járhatnak az epilepsziák, HIV, cryptococcus-meningitis, herpes simplex encephalitis és más betegségek, stratégiai helyeken kialakuló idegrendszeri károsodások, ún. a basalis előagy, a caudatum, thalamus infarctusok, amelyek érintik a Papez-kört és a ventrolaterális prefrontális kört. Wernicke-aphasia és a subdomináns oldali parietális károsodás következményeként kialakulhat zavartság és agitatio.

### Összefoglalás

Magyar nyelven a felfogással, gondolkodással, memóriával és személyes élményeinkkel kapcsolatos *tartalmi zavarokat a tudatosság, az éberség és ébrenlétesség (reaktivitás) zavarát eszméletzavarnak* kellene nevezni. Focalis vagy rendszereket érintő agykárosodások után kialakuló tudatzavarok a tudat jelenségeinek hierarchikus jellegét és a lokalizálhatóságot bizonyítják (33). A tudat szervezésének legalsó szintje (a) az arousal képessége, amely az agytörzs, a thalamus és thalamocorticalis összeköttetések épségéhez kötött. (b) A második az érző és mozgató rendszerekkel kapcsolatos elemi tudatosság szintje. Ezen rendszerek sérülésének következménye függ a lokalizáci-

ótól. Pl. a Wernicke-aphasiás beteg nincsen tudatában beszédzavarának, a jobb oldali parietalis lebeny károsodása következtében a beteg nem ismeri fel az ellenoldali végtag bénulását (anosognosia) és azt, hogy a végtagja a sajátja (asomatognosia). (c) A tudat harmadik szintjén a gondolkodás-, executív és memóriafunkciók állnak. (d) A legmagasabb szint az öntudat, melynek elemei: a személyes múlt, tapasztalatok, a jelen felfogása és a jövőre tervezés, a morális és szociális normák elfogadása, a humorérzés és az absztrakció képessége. A rendszer anatómiai alapját képezik a praefrontalis mezők, ezek összeköttetései egymással és a limbicus működésű területekkel, valamint a neocortex asszociációs mezőivel.

A tudat egyik legfontosabb élettani feltétele az éberség, amelyet a felszálló aktiváló rendszer szabályoz. Hypnoid tudatzavar – az ébreszthetőség zavara – létrejön az

agytörzs bántalma esetén és altatás hatására (34), az alábbi kórképekben: agysérülés; agyi vascularis betegség, az agytörzset is károsító globalis ischaemia, intracranialis gyulladásos betegségek, nyugtatók vagy drogok és általános anyagcserezavarok agyi következményei. Az éberség (*alertness*) és az ébrenlét súlyosan károsodik a FR bántalma esetén. A hypnoid tudatzavarok fokozatai: a somnolentia sopor és coma. Az ébreszthetőséggel együtt a tudatosság is sérül. A *stupor* (sopor) alvásszerű állapot, melyben a betegek nem képesek célszerűen reagálni sem érzékszervi exteroceptív, sem verbális ingerekre. *Comában* a betegek ébreszthetetlenek, kórjeleik az agytörzs működés-zavarára utalnak, a reakciók hiánya alapján tudattartalmaik nem ítélték meg. A felfogás teljes hiányára utal a soporból vagy comaállapotból ébredők globalis amnesziája a tudatzavar időtartamára.

### Irodalom

1. James W. *Principles of psychology*, New York, Holt. 1890.
2. Schultz DP. *A history of modern psychology*. Academic press NY, London, 1973;106-107.
3. Damasio AR. *Investigating the biology of consciousness*. *Philosophical transactions of the Royal Soc. of London Series B: Biol Sci* 1998; 353: 1879-1882.
4. Wundt W. *Grundriss der Psychologie*. Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig, 1901.
5. Shallice T, Burgess PW. *Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man*. *Brain* 1991; 114:727-741.
6. Zeman A. *Consciousness*. *Brain* 2001; 124:1263-1289.
7. Tononi G. *An information integration theory of consciousness*. *BMC Neuroscience* 2004; 5:42-66.
8. Környey I. *A tudatállapot zavarai*. *Orvosi Hetilap* 1965; 106:629-634.
9. Környey I. *Az agy teljesítményeinek lokalizációja. (Localization of brain functions)* *Ideggyógy Sz* 1971; 24:145-153.
10. Luria AR. *The working brain*. *Penguin Psychol. Series*. 1973.
11. Smythies J. *The Functional Neuroanatomy of Awareness: With a Focus on the Role of Various Anatomical Systems in the Control of Intermodal Attention*. *Cons Cogn* 1997; 6:455-481
12. Posner MI, Rothbart MK. *Attention, self regulation and consciousness*. *Trans R Soc Lond* 1998; 353:1915-1929.
13. Damasio A. *The feeling of what happens*. *Harcourt Brace & Company New York*, 1999.
14. Bremer F. *Cerveau „isolé” et physiologie du sommeil*. *CR Soc Biol* 1935;118:1235-1242.
15. Moruzzi G, Magoun HW. *Brainstem reticular formation and activation of the EEG*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-73.
16. Penfield W. *Centrencephalic integrating system*. *Brain* 1958; 81:231-234.
17. Steriade M, Buzsáki G. *Parallel activation of thalamic and cortical neurons by brainstem and basal forebrain cholinergic system*. In: *Steriade M, Biesold D. (ed.). Brain cholinergic system*. Oxford: Oxford Univ. Press. 1990; 3-62.
18. Kinney HC, Samuels MA. *Neuropathology of the persistent vegetative state. A review*. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 548-558.
19. Sarter M, Bruno JP. *Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents*. *Neuroscience* 2000; 95:933-952.
20. Vogt BA. *The role of layer 1 in cortical function*. In: *Jones EG, Peters A (eds.). Cerebral cortex. Vol. 9*. New York, Plenum Press, 1990; 49-80.
21. Tassi P, Muzet A. *Defining the states of consciousness. Review*. *Neurosci Biobehavior Rev* 2001; 25:175-191.
22. Bernat JL. *Questions remaining about the minimally conscious state*. *Neurology* 2002;58:337-338.
23. Szirmai I, Guseo A, Molnár M. *Bilateral symmetrical softening of the thalamus*. *J Neurol* 1977; 217: 57-65.
24. Adams JH, Jennett B, McLellan DR, Murray LS, Graham DI. *The neuropathology of the vegetative state after head injury*. *J Clin Pathol* 1999; 52:804-806.
25. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. *The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria*. *Neurology* 2002; 58:349-353.
26. Shewmon DA. *The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria*. *Neurology* 2002; 58:506-507
27. Jellinger K. *Neuropathologie anhaltender Bewusstseinstörungen*. *Ideggyogy Sz* 1976; 29:51-68.
28. Kamondi A, Szirmai I. *Topographic EEG analysis in two patients with basilar thrombosis*. *Clin Electroencephalogr* 1993; 24:139-145.
29. Cairns H, Olfeld RC, Pemybacker JB, et al. *Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle*. *Brain* 1941; 64:273-290.
30. Segarra JM. *Cerebral vascular disease and behavior. The syndrome of the mesencephalic artery (basilar artery bifurcation)*. *Arch Neurol* 1970; 22:408-418.
31. Castaigne P, et al. *Paramedian thalamic and midbrain infarcts: clinical and neuropathological study*. *Ann Neurol* 1981; 10:127-148.
32. Mega MS, Cohenour RC. *Akinetic mutism: disconnection of frontal-subcortical circuits*. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10:254-259.
33. Stuss DT, Anderson V. *The frontal lobes and theory of mind: Developmental concepts from adult focal lesion research*. *Brain and Cognition* 2004; 55:69-83.
34. Plum F, Posner J. *The diagnosis of stupor and coma*. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis, 1982.

## Neuroonkológia

Neuro-oncology

### Banczerowski Péter

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet

**Kulcsszavak:** agydaganat, gerincdaganat, glioma, metasztázis, kezelés, műtét

**Key-words:** brain tumor, spine tumor, glioma, metastasis, therapy, surgery

Az összhalálozás kb. 20%-áért felelős daganatos megbetegedések mintegy 2%-át teszik ki a központi idegrendszer elsődleges daganatai, ebből 85% intracranialisan, 15%-a spinalisan helyezkedik el. A felnőtt lakosság leggyakoribb intracranialis daganata a metasztázis, a leggyakoribb primer központi idegrendszeri daganata a malignus glioma.

A központi idegrendszeri daganatok felosztása alapvetően a WHO szövettani osztályozásának megfelelően történik. A morfológiai és immunhisztokémiai szövettani vizsgálatokon túl egyre nagyobb szerepet játszanak a molekuláris biológiai módszerek (pl. FISH) a daganatok analízisében, mivel a terápiás eljárások is egyre növekvő számban célzottan specifikus molekuláris targeteken keresztül fejtik ki hatásukat (pl. 1p19q deléciót mutató oligodendrogliomák kemoterápia-érzékenysége). A daganatok prognózisa alapvetően biológiai természetüktől és elhelyezkedésüktől függ. A kezelés során a legfontosabb szempont az életminőség megőrzése, nem egyoldalúan a túlélés meghosszabítása.

### Agydaganatok

A primer agydaganatok százalékos előfordulása:

- ▶ Neuroepithelialis 44%
- ▶ Meningeoma 31%
- ▶ Neurinoma 8%
- ▶ Sellaris régió tumor 7%
- ▶ Lymphoma 3%
- ▶ Egyéb 7%

### Neuroepithelialis tumorok

#### ▶ Astrocytomák

A leggyakoribb primer neuroepithelialis agydaganat, infiltratív jellegű. Szövettani jellemzőik és a betegség prognózisa alapján ezen gliomák 4 fő csoportba oszthatóak. A Grade I.-II. csoportba tartozó daganatok alkotják az astrocytomák benignus csoportját. A Grade III. daganatok közé az anaplasticus astrocytoma (A3), a Grade IV. csoportba a glioblastoma multiforme (GBL) tartozik (*l. ábra*). A Grade III.-IV. daganatok alkotják az astrocytomák malignus csoportját. Az átlagos túlélés: Gr. I.: 8-20 év, II.: 5-8 év, III.: 2-3 év, IV.: 14 hónap. Előfordulási gyakoriságuk aránya: GBL/A3/A2 = 5:3:2.

**Kezelés:** benignus astrocytomák esetében, amennyiben a folyamat nem térszűkítő, műtéti eltávolítás vagy szoros klinikai és radiológiai nyomonkövetés választható (utóbbi esetben biopsia fontos, mivel nem halmozó tumor

is lehet malignus folyamat). Térszűkület esetén vagy ha a nyomonkövetés során progresszió, malignizálódás (kontraszthalmozás megjelenése) alakul ki, műtéti eltávolítás javasolt. Malignus astrocytomák esetében műtéti eltávolítás és sugárkezelés ajánlott. A kezelésben fontos szerepe van a kemoterápiának. Inoperábilis folyamatok esetében szövettani mintavétel javasolt (palliatív sugárkezelés, kemoterápia).

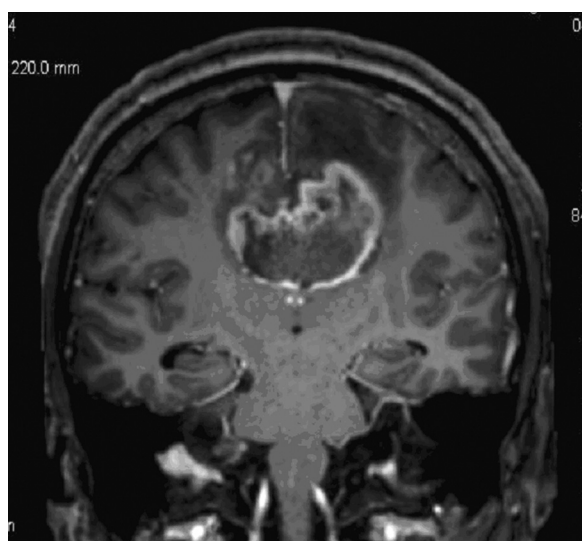
#### ▶ Meningeomák

Az arachnoidea endothelialis rétegéből indul ki, gyakran okoz hyperostosis-t vagy érinti a szomszédos csontállományt. A leggyakoribb elhelyezkedése a convexitas, a falx és a koponyaualap. Neurofibromatosis részjelenségeként is előfordul. Benignus természetű daganat, de van malignus formája is.

**Kezelés:** térszűkületet nem okozó, oedemával nem övezett, tünetmentes meningeomák klinikai és radiológiai nyomonkövetése ajánlott. Térszűkületet, tünetet okozó, vagy oedemával övezett – akár kisméretű – meningeomák sebészi eltávolítását javasoljuk. Malignus formák sugárkezelése ajánlott. Inoperábilis basis-meningeomáknál sugársebészet jön szóba.

#### ▶ Acusticus neurinomák

A VIII-as agyideg vestibularis részéből indulnak ki. Leggyakoribb tünete a hallásromlás, a fülzúgás és a szédü-



1. ábra

Glioblastoma multiforme (pillangó tumor)

lés. A daganat méretétől függően okozhat facialis, trigeminus, alsó agyideg, valamint agytörzsi és cerebellaris tüneteket. Neurofibromatosisnak lehet részjelensége.

**Kezelésük:** általában műtéti eltávolítás. A két cm-nél kisebb átmérőjű tumorok sebészi eltávolítása esetén a hallás is megőrizhető a n. facialis működésének megtartása mellett, míg nagyobb méretű daganatok műtete során a n. facialis paresis kialakulása arányosan gyakoribb. Kisméretű vagy intrameatális folyamatok esetében klinikai és radiológiai nyomonkövetés is szóba jön. A 2,5 cm alatti daganatok kezelésében a sugársebészeti beavatkozás fontos szerepet játszik.

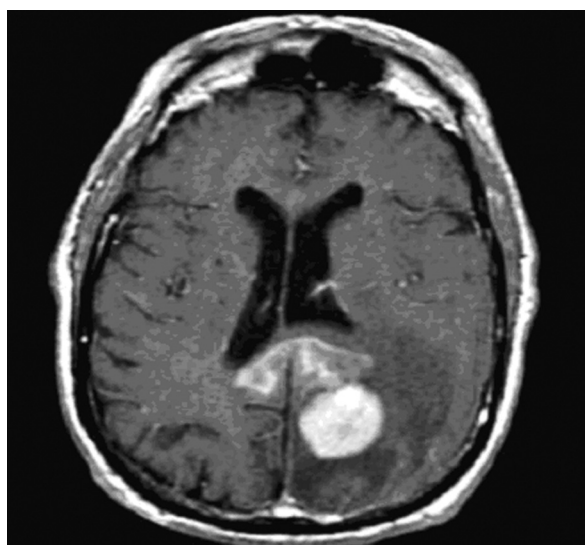
### ► Hypophysadenomák

Elsősorban az adenohypophysisből indulnak ki. Legjellemzőbb tünetei a hormonális zavarok és a fejfájás. A suprasellaris terjedés a n. opticusok, illetve a chiasma érintettsége következtében látótérkiesést, viszcscökkenést válthat ki, parasellarisan terjedő folyamatok a szemmozgató agyidegek érintettségét, fissura orbitalis superior tünetcsoportot okozhatnak. A szövettani beosztás alapjául a daganatsejtek hormontermelése szolgál.

**Kezelés:** nagyméretű, kompressziós tüneteket okozó, vagy bevérzett daganatok sürgős sebészi eltávolítása javasolt. Kisebb méretű, neurogén kompressziót nem okozó tumorok esetén endokrinológiai kivizsgálás, gyógyszeres, sebészi és sugárkezelés jön szóba. A különböző kezelési módok egymást kiegészítik, bizonyos esetekben helyettesítik.

### Primer agyi lymphomák

Gyakoriságuk egyre nő, részben az immunhiányos kórképek gyakoribb előfordulása miatt (HIV, immunuszuppresszív kezelés). Radiológiailag (CT, MRI) jellemzőek a homogéneen halmozó elváltozások, melyek a törzsdúcok környékén, periventricularisan vagy a corpus callosumban helyezkednek el (2. ábra). Társulhat többszörös agyideg-



2. ábra

Primer agyi lymphoma

érintettséggel, uveitisszel. Fontos a mielőbbi, gyors felismerés.

**Kezelés:** gyanú esetén mintavétel, szövettani tipizálás javasolt szteroid adását megelőzően (!). Jellemző a folyamatra, hogy szteroidkezelésre mind klinikailag, mind radiológiailag jól reagál („ghost tumor”). Sebészi beavatkozás nem ajánlott. Kemoterápiára érzékeny, általában Methotrexat adása javasolt, liquordisszemináció esetén intrathecalisan is. Emellett sugárkezelés jön szóba (HIV, immunuszupprimált esetekben elsőként választandó).

### Agyi metasztázisok

Az agyi metasztázisok 50%-át a tüdőcarcinoma adja, ezt követi az emlő, a melanoma, a vese, a gyomor-bél traktus és a prostata. Meningitis carcinomatosa esetén többszörös agyideg-érintettség, fájdalmas radiculopathiák észlelhetők (liquorvizsgálat). Az agyi metasztázisok az esetek 50–80%-ában multiplexek (MRI!).

**Kezelés:** a terápiás terv kialakításakor fontos szempont a beteg onkológiai állapota, további kezelhetősége, általános állapota. Sebészeti beavatkozás és/vagy sugárkezelés (sugársebészet, teljes agybesugárzás) jön szóba. Fontos felismerni a kissejtes tüdőrák agyi áttéteit, melyek sugárérzékenyek, műtéti eltávolítás helyett sugárkezelés ajánlott. A szisztémásan eredményesen adott kemoterápiás szerek jelentős része nem penetrál az idegrendszerbe a vér-agy gát miatt, kivételt csak egyes készítmények jelentenek.

### Gerincdaganatok

A gerincdaganatok elhelyezkedésük alapján 3 fő csoportba oszthatóak:

- Extraduralis folyamatok 55%
- Intraduralis-extramedullaris folyamatok 40%
- Intramedullaris daganatok 5%

### ► Extraduralis folyamatok

Az extraduralis daganatok közé elsősorban a **metasztázisok** (3. ábra) tartoznak, melyek leggyakrabban a csigolyákat érintik, csigolya-összeroppanást okozhatnak, paravertebralis, epiduralis terjedést mutatnak, következményes myelon vagy gyöki kompressziót okozva. A gerincáttétek leggyakoribb forrása a tüdő, az emlő, a prostata és vese, továbbá a melanoma és a lymphomák. Az esetek mintegy 95%-ában a fájdalom az első tünet. A neurológiai állapot súlyosságával egyenes arányban a műtéti beavatkozás várható eredménye rosszabb. 48 órán túl fennálló harántlaesio esetén idegsebészeti beavatkozástól eredmény nem várható. A sebészi kezelés nem növeli a túlélést, célja az életminőség javítása. Emellett sugárkezelése jön szóba. Kemoterápia az alapbetegségnek megfelelően történik. A lokális fájdalom csillapítására a csigolyatestek csontcementtel történő feltöltése is lehetséges az esetek egy részében.

### ► Intraduralis-extramedullaris folyamatok

Ezen daganatok döntő többsége **meningeoma** vagy **neurinoma**, ritkábban filum terminaléból kiinduló **epen-**



3. ábra

Multiplex csigolyaáttét

**dymomák.** Az extramedullaris folyamatok jellemzője a gyöki vagy lokális fájdalom, mely többnyire megelőzi a neurológiai tünetek kialakulását.

Általában műtéti megoldást igényelnek. A ritka malignus folyamatoknál, a liquor- metasztázisok egy részénél sugárkezelés ajánlott. Egyes esetekben kemoterá-

1. Banczerowski P, Vajda J, Veres R. Exploration and decompression of the spinal canal using split laminotomy and its modification, the "archbone" technique. *Neurosurgery* 2008; 62(5 suppl 2):ONS 432-440.
2. Banczerowski P. *Neuroonkológia. Orvostudományi Könyvtár* 2006; 5:361-364.
3. Berstein M, Berger MS. (szerk). *Neuro-Oncology: The Essentials*. New York, Thieme, 2008.
4. Greenberg MS (ed.): *Handbook of Neurosurgery*. Greenberg Graphics, Inc., Lakeland, Florida, 1997; 240-360.
5. Ilniczky S. A gerincvelő vaszkuláris és metabolikus eredetű betegségei. *Orvostudományi Könyvtár* 2006; 5:327-329.
6. Lang FF, Gilbert MR. Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. *J Clin Oncol* 2006; 24:1236-1245.
7. Parsa AT, Lee J, Parney IF, Weinstein P, McCormick PC, Ames C. Spinal cord and intradural-extraparenchymal spinal tumors: current best care practices and strategies. *J Neurooncol* 2004; 69:291-318.
8. Pásztor E, Vajda J. (szerk): *Idegsebészet. Medicina, Budapest, 1995; 106-183.*



4. ábra

Intramedullaris ependymoma

pia alkalmazható (pl. lymphomában liquor disszemináció).

► **Intramedullaris daganatok**

Ezen daganatok mintegy 30%-a **astrocytoma**, 30%-a **ependymoma** (4. ábra) és mintegy 30% egyéb folyamat. Az intramedullaris kórfolyamatok általában műtéti megoldást igényelnek, infiltratív formáknál az eltávolíthatóság ritkán teljes. Malignus folyamatoknál sugárkezelés is szóba jön, illetve egyes esetekben kemoterápia is alkalmazható (pl. malignus glioma).

Semmelweis Kiadó

M E G J E L E N T !

a **Komplex**  
onkodiagnosztika és  
onkoterápia

szerkesztette: Kásler Miklós

772 oldal, táblázatokkal, folyamatábrákkal  
kartonkötés, fényes fóliával, bibliofil papír

4480 Ft

csak

## A neuromuscularis transzmisszió zavarai

*Disorders of neuromuscular transmission*

### Rózsa Csilla

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Neurológiai Osztály

**Kulcsszavak:** myasthenia gravis, Lambert–Eaton myasthenia szindróma (LEMS), autoimmun neuromyotonia – Isaacs-szindróma, congenitalis myasthenia szindrómák (CMS)

**Keywords:** myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), autoimmune neuromyotonia – Isaacs syndrome, congenital myasthenic syndromes (CMS)

### Autoimmun kórképek

#### ► Myasthenia gravis (MG)

Myasthenia gravisban a neuromuscularis junctió acetilkolin-receptorainak (AChR) működését gátló ellenanyagok (EA) következtében alakul ki a jellegzetes izomgyengeség, izomfáradékonyság.

**Epidemiológia.** A betegség prevalenciája 10-40/100 000 körüli. Az irodalmi adatok szerint az időskori myasthenia gyakorisága nő.

**Patogenezis, patomechanizmus:** „Szeropozitív” (generalizált myastheniások 85%-a) MG-ban az AChR-ok működését IgG típusú, döntően a receptor  $\alpha$ -alegységeinek „fő immunogén régiója” (MIR) ellen termelődő ellenanyagok gátolják. Az AChR ellenanyag negatív (15%) betegek 40%-ában az izomspecifikus tirozin-kináz (MusK) ellen termelődik IgG típusú ellenanyag, ami közvetetten gátolja az AChR működését. A thymus diszfunkciója fontos, de még nem teljesen tisztázott szerepet játszik a betegség kialakulásában. Fiatalkori myastheniában a hyperplasiás thymusokból tenyésztett thymussejtek spontán termelnek AChR-ellenes ellenanyagokat, és a hyperplasiás thymusban sok az AChR-reaktív T-sejt. Vélhetően a thymus myoid sejteiben expresszálandó AChR epitópok válnak az AChR-reaktív T-sejtek célpontjaivá. Mindez nem igaz az időskorra jellemző atrophias thymusra, és a MusK-pozitív betegek thymusára. MG-ban az esetek 15%-ában fordul elő thymoma. A thymomák ritka, epithelialis eredetű daganatok, ritkán rosszindulatúak, akkor is csak lokális (pleuralis, pericardialis) metasztázisokat adnak.

**MG tünetei és klinikai formái.** A betegség a harántcsíkolt izmok fájdalomtalan, kóros fáradékonyságával jár, bármelyik izmot érintheti. Jellegzetesen fizikai terhelés rontja, pihenés javítja a tüneteket, a napszaki ingadozás nem obligát tünet. Bármely életkorban kezdődhet, nagyon változatos formában és lefolyásban jelenik meg, azonban a betegek 70–80%-ában az első tünetek az oculopharyngealis izomzatot érintik: pl. fluktuáló diplopia és/vagy ptosis, nyelészavar, beszédzavar (nasalis, jellegzetesen elkenet beszéd). Rágás közben elfáradnak a rágóizmok, az áll „leesik”, nem ritka a nyakizomzat gyengesége, a mimikai izmok érintettsége. A scapularis izomzat is érintett lehet (a felső végtagok proximalis és distalis, az alsó végtagok proximalis izomgyengesége), a légzőizomzat, rekeszizom érintettség súlyos légzészavart eredményezhet (myastheniás krízis!). A betegség kezdetén rövidebb-hosszabb spontán tüneti remissziók is kialakulhatnak. A MG klinikai formáinak jelenleg leginkább elfogadott felosztása lát-

ható az 1. táblázatban. **Neonatalis myastheniában** a beteg édesanyák AChR ellenes ellenanyagai a placentán keresztül átjutnak a magzatba, és átmenetileg gátolják a neuromuscularis transzmissziót. **Ocularis myastheniáról** beszélünk, ha a tünetek kizárólag a szemizmokra korlátozódnak (diplopia, ptosis). Ezek az esetek 50%-ban szeronegatívak.

1. táblázat

A MGFA (MG Foundation of America) legújabb klinikai klasszifikációs ajánlása

I.	izoláltan ocularis tünetek
II.	enyhe generalizált + bármilyen mértékű ocularis tünetek
IIa	döntően scapularis gyengeség
IIb	döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség
III	közepes fokú generalizált gyengeség + bármilyen mértékű ocularis tünetek
IIIa	döntően scapularis érintettség
IIIb	döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség
IV	súlyos generalizált gyengeség + bármilyen mértékű ocularis tünetek
IVa	döntően scapularis érintettség
IVb	döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség (ide tartoznak a csak szondával táplálható betegek)
V.	myastheniás krízis = intubálást szükségessé tevő állapot lélegeztetéssel vagy anélkül

**Diagnózis.** *Anamnézis, neurológiai vizsgálat:* a részletes, célzott anamnézis felvételt általános, neurológiai vizsgálat követi. Ezt célszerű kiegészíteni ún. fárasztási tesztekkel. *Edrophonium-teszt (Tensilon-próba):* rövid hatású, iv. beadott kolinszteráz-gátló 2 mg, majd szükség esetén 8 mg adagban. Pozitív a próba, ha a beteg valamilyen nyilvánvaló tünete (pl. ptosis, kettőslátás) az injekció beadása után szinte azonnal megszűnik vagy jelentősen javul, majd a tünetek kb. 10-20 perc elteltével eredeti szintjükre térnek vissza. *EMG:* 3 Hz-es repetitív ingerlés hatására az izmok akciós potenciáljának 10%-ot meghaladó decrementje alakul ki. Kétes esetben egyes rost EMG végezhető. *AChR-ellenes ellenanyag kimutatása a szérumból:* 85%-ban pozitív generalizált MG-ban. Fontos tudni, hogy az ellenanyagtiter magassága és a myasthenia súlyossága között nincs közvetlen összefüggés. AChR negatív MG-ban a MusK-ellenes ellenanyag megléte vizsgá-



ható (erre nemzetközi kooperáció keretében van ma Magyarország lehetősége).

*A diagnózis felállításához típusos klinikum esetén a Tensilon-próba, az EMG és az ellenanyag vizsgálat közül kettő pozitivitása elegendő.*

*Mellkas CT – esetleges thymuspatológia kimutatására szolgál (negatív CT természetesen nem zárja ki a MG-t).*

**Terápia. Tüneti kezelés: kolineszteráz-gátlók:** piridostigmin 4–5x30 mg, 4–5x60 mg-ig emelve, jelentős tüneti javulást eredményezhet. Magasabb adagoknál a gastrointestinalis mellékhatások jelentkeznek, és trachealis váladékképződés, esetleg nyáltermelés fokozódik. Ha a beteg tüneti, kolineszteráz-gátló kezeléssel nem tartható egyensúlyban, tartós immunmoduláló (IM) kezelés beállítása indokolt.

*Rövid hatású IM-kezelések. Plasmapheresis (PE):* myastheniás krízis vagy annak veszélye, thymectomia előkészítése esetén PE alkalmazása indokolt (általában 3–5 alkalommal, alkalmanként 1–1,5 plazmavolumen cseréjével). Myastheniás krízis, súlyos, progresszív MG esetén a PE-t követően immunmoduláló kezelés beállítása indokolt. *IVIg-kezelés:* PE-sel egyenértékű, indikációja hasonló.

*Tartós hatású IM-kezelések. Thymectomia:* Thymoma műtéti eltávolítása minden operábilis esetben indokolt. Egyéb esetekben a thymectomia indikációja relatív, a műtét hatékonyságát prospektív, randomizált vizsgálattal ezideig nem bizonyították. Szakértői ajánlások szerint indokolt a műtét AchR-pozitív, fiatalkori myastheniában. A műtét előtt a beteg állapotát stabilizálni kell. A műtét utáni potenciális javulás hónapok-évek múlva várható. Hazánkban a transthoracalis feltárásból végzett thymectomia terjedt el. Gyakorlott sebész esetén, azokban a centrumokban, ahol kellő számú thymectomia történik, műtéti szövődemény igen ritkán fordul elő. *Kortikoszteroidok:* (prednizonon, methylprednizonon) az IM-kezelés bázisszerei. Hosszú távú kezelésre *azathioprimmel (AZA)* kombináltan javasolt beállítani. A szteroidot alacsony dózissal (8–16 mg) célszerű kezdeni, amit fokozatosan 1–1,5 mg/ttkg dózissal emelünk, másnaponként adagoljuk. Az AZA (Imuran) szokásos dózisa naponta 2–2,5 mg/tskg. Tekintettel arra, hogy a magas dózissal indított szteroidkezelés akár myastheniás krízisbe torkolló rosszabbodást is provokálhat, a szteroidkezelést nagy dózissal indítani nem javasolt. A tüneti remisszióba került beteg szteroid dózisa két-három hónap után csökkenthető, kéthetente, majd 32 mg-os dózis elérése után havonta 4 mg-mal. *A szteroid az esetek döntő többségében 1–1,5 év után elhagyható, és a beteg AZA monoterápiával egyensúlyban tartható.* Az AZA lehetséges mellékhatásai – vérkép rosszabbodás, májfunkció romlása – miatt a kezelés időtartama alatt rendszeresen, kezdetben hetente, majd kéthetente, három hónap után havonta, egy év elteltével pedig háromhavonta laborkontrollok szükségesek! Az AZA adagjának csökkentése, a gyógyszer esetleges elhagyásának időpontja vitatott kérdés az irodalomban, rendszerint 5 éves tüneti remissziót követően fontolható meg. A kombinált immunmoduláló kezeléssel a betegek közel 80–90%-ánál teljes vagy csaknem teljes tüneti remisszió érhető el, és a myastheniás krízis kockázata is jelentősen csökken! Az

AZA-kezelést nem toleráló vagy arra nem reagáló betegeknél a legújabb terápiás ajánlás szerint második, illetve harmadik vonalbeli szerek: mycophenolat mofetil, cyclosporin, methotrexat, tacrolimus, cyclophosphamid adása mérlegelhető.

#### ▶ Lambert–Eaton myasthenia szindróma (LEMS)

20-szor ritkább, mint a MG. A perifériás idegek P/Q típusú feszültségfüggő Ca-csatornái (VGCC) ellen termelődő ellenanyagok kimutathatók a LEMS betegek 85%-ában.

**Tünetei.** Kezdetben az alsó végtagok proximális gyengesége (~90%-ban), majd ascendáló sorrendben érinthet más izmokat is. Ptosis és szemmozgászavar ritkább, mint MG-ban, ritkán okoz légzési elégtelenséget. Sensoros tünetek és autonóm diszfunkcióra utaló panaszok: szájszárazság, szemszárazság, homályos látás, impotencia, obstipatio, gátolt izzadás, orthostaticus hypotonia jellegzetes társuló tünetek.

**Diagnózis** felállítása EMG-vel történik: 3 Hz-es repetitív ingerlésre alacsony amplitúdójú akciós potenciálok, 10%-ot meghaladó decrement, 15 s maximális akaratos innervációt követően 100%-ot meghaladó amplitúdónövekedés alakul ki. 20 Hz feletti magas frekvenciájú stimuláció is hasonló incrementet hoz létre. A VGCC-ellenes ellenanyagok kimutatása hazánkban nem érhető el. Az esetek 50%-ában *paraneoplasziás* eredetű, jellegzetesen kissejtes tüdőrákkal társul (SCLC). Mint minden paraneoplasziás szindróma, évekkel megelőzheti a daganat klinikai manifesztációját, ezért LEMS észlelése esetén tüdőrák irányában ismételt gondos vizsgálatokat kell végezni.

**Terápia.** 3,4-diaminopyridin elsőként választandó, tüneti terápia (kísérleti szer, Magyarországon nem elérhető). IVIg ugyancsak hatékonyan bizonyult. Ha tartós immunmoduláló kezelés szükséges: AZA + prednizonon javasolt. Paraneoplasziás eredet esetén a specifikus tumorterápia az elsődleges, kemoterápiát követően a neurológiai tünetek is javulhatnak.

#### ▶ Autoimmun neuromyotonia (Isaacs-szindróma, perifériás ideg hyperexcitabilitás)

A perifériás ideg feszültségfüggő K-csatornái (VGKC) ellen termelődő ellenanyagok okozta redkivül ritka kórkép (az ellenanyag 30–50%-ban mutatható ki). 25%-ban paraneoplasziás eredetű (thymoma, SCLC vagy tüdőadenocarcinoma, plasmocytoma, Hodgkin). A neuromyotonia kialakulása esetenként 3–4 évvel is megelőzheti a tumor kialakulását.

**Tünetei:** spontán, folyamatos izomaktivitás, izomrágásokban, fájdalmas izomgörcsökben, merevségben, pseudomyotonia, pseudotetania, gyengeség formájában nyilvánul meg. A betegek harmadánál sensoros tünetek, felénél hyperhidrosis alakul ki.

**Diagnózis.** EMG-vel igazolható a perifériás ideg hyperexcitabilitása, illetve elkülöníthetők az egyéb folyamatos izomműködéssel járó kórképek. Az ellenanyag kimutatása hazánkban nem végezhető. Tumorkeresés szükséges és indokolt 4 éven keresztül! (Anti-Hu-meghatározás is javasolt az esetlegesen társuló SCLC miatt.)

**Terápia:** tüneti kezelés: carbamazepin, phenytoin, lamotrigin, valproát. Tumor esetén annak célzott kezelése szükséges. PE, IVIg, hosszú távú kezelés: prednisonon + AZA, esetleg metothrexat.

### Genetikailag determinált neuromuscularis transzmissziózávarral járó kórképek

#### ► Congenitalis myasthenia szindrómák

Öröklődő, nagyon ritka kórképek, a neuromuscularis transzmisszióban szerepet játszó proteinek működése genetikai hiba következtében károsodik. Osztályozásuk a zavar lokalizációja alapján:

1. **Postsynapticus:** AChR-defektus (epsilon-subunit mutáció a leggyakoribb, CMS esetek ~60%-a). Továbbiak: „Slow channel”-szindróma; „Fast channel”-szindróma; Rapsyn mutációk; Plectin mutáció.
2. **Synapticus CMS:** endplate AChE-deficiencia kollagén-Q (ColQ) mutációkkal;
3. **Praesynapticus CMS:** CMS epizódikus apnoékkal, mutációk a kolin-acetiltransferáz (CHAT) génen.
4. **Egyéb,** eddig nem tisztázott genetikai defektus által okozott szindrómák.

#### Irodalom

1. Hilton-Jones D, Palace J. Management of Myasthenia Gravis. *Practical Neurology* 2005; 5:18-27.
2. Farrugia ME, Melms A, Vincent A. Myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Practical Neurology* 2005; 5:356-359
3. Lacomis D. Myasthenic Crisis. *Neurocrit Care* 2005; 3:189-194.
4. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13:691-699.
5. Nicolle MW. Myasthenia Gravis. *The Neurologist* 2002; 8:2-21.
6. Engel AG, Ohno K, Shen XM, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: multiple molecular targets at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998:138-160.
7. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenia syndrome. *Semin Neurol* 2003; 23:191-198.
8. Vincent A, Jacobson L, Plested P, Polizzi A, Tang T, Riemersma S, Newland C, Ghorazian S, Farrar J, MacLennan C, Willcox N, Beeson D, Newsom-Davis J. Antibodies affecting ion channel function in acquired neuromyotonia, in seropositive and seronegative myasthenia gravis, and in antibody-mediated arthrogryposis multiplex congenita. *Ann NY Acad Sci* 1998; 13:841:482-496.
9. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116:2843-2854.

## Paraneoplasziás eredetű neurológiai betegségek (PND)

Paraneoplastic neurological disorders (PND)

### Lovas Gábor

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

**Kulcsszó:** Paraneoplasziás idegrendszeri betegség

**Key-words:** Paraneoplastic CNS disorders

A központi idegrendszert (KIR) érintő paraneoplasziás szindrómák olyan betegségek, amelyek tumoros folyamat „távolhatásaként” alakulnak ki (a tünetek nem az idegrendszer tumoros infiltrációjának következményei).

Paraneoplasziás jelenségek három formában jöhetnek létre:

1. hormon szekretáló tumorok által létrehozott szisztémás hatás: pl. ectopiás ACTH-ermelés (Cushing-szindróma) mellett kialakuló encephalopathia / izomgyengeség.
2. Direkt KIR károsodást eredményez a tumor következtében kialakuló extraneurális szervrendszerben létrejött patológiás eltérés (pl. a coagulopathia – Trousseau-szindróma – következtében fellépő agyi infarctus vagy a másodlagosan legyengült immunitás mellett kialakuló opportunista infekció (progresszív multifocalis leukocephalopathia).
3. A paraneoplasziás neurológiai betegségekben (PND) (1. táblázat) közvetlen KIR-károsodás lép fel más szervrendszer közvetítése nélkül.

A PND a központi és perifériás idegrendszert, a neuromuscularis junkciót és az izmokat is érintheti. Ennek megfelelően változatos kórfolyamatok tartoznak a csoportba.

A heterogenitás mellett a betegségek néhány közös jellemzője segíthet a paraneoplasziás eredet diagnosztizálásában:

1. A tünetek rapidan akut/szubakut kezdettel indulnak, majd hetekig tartó progresszív fázis következik, végül megállapodik.
2. A neurológiai tünetek fellépésekor nem ismert a beteg primer daganata.
3. Súlyos neurológiai deficit alakul ki.
4. A liquorban a betegség indulásakor gyakran látni gyulladásos eltéréseket, pl. oligoclonalis gammopathiát.
5. A diagnózis felállítását a specifikus, ún. paraneoplasziás antitestek szérumból történő kimutatása segíti (1, 3).

**Patogenezis.** Ismert, hogy A KIR immunológiai szempontból egyfajta „védett” hely, azaz olyan antigének expresszálódnak benne, amelyek más szervrendszerekben

1. táblázat

Központi idegrendszeri paraneoplasziás betegségek (a klasszikus kórképek vastagon kiemelve)

Agyvelő	<b>Encephalomyelitis</b> <b>Limbikus encephalitis (1. ábra)</b> <b>Cerebellaris degeneráció</b> <b>Opsoclonus-myoclonus</b>	Agytörzsi Encephalitis Cancer / Melanoma associated retinopathy Chorea Parkinsonizmus
Gerincvelő	<b>Szubakut motoros neuronopathia</b>	Nekrotizáló myelopathia Motoneuron betegség Stiff person syndrome
Hátsó gyöki ganglion	<b>Sensoros neuronopathia</b>	
Perifériás idegrendszer	Autonóm – <b>Krónikus gastrointestinalis pseudoobstructio</b> Polyradiculoneuropathia (Guillain–Barre) Brachialis neuropathia Krónikus sensomotoros neuropathia Vasculitises neuropathia Neuromyotonia	
Neuromuscularis junctio	<b>Lambert-Eaton szindróma</b> Myasthenia gravis	
Izom	Dermatomyositis Polymyositis Nekrotizáló myopathia Myotonia	

nem. Normális körülmények között mégsem lép fel autoimmun válasz. A PND-k esetében a tumorokban ún. onkoneurális antigének jelennek meg, és ellenük immunválasz alakul ki. Az idegrendszeri struktúrák ennek az aktív autoimmun folyamatnak esnek áldozatul.

Általában egyszerre több onkoneurális antigén ellen képződik immunválasz. Ennek megfelelően a szindrómák gyakran „kevert” formában jelentkeznek (1, 2).

A terápia egyrészt a kiváltó tumor onkológiai kezelését jelenti. A primer tumoros folyamat kezelése sokszor javítja a PND-t akkor, ha a neuronális károsodás nincs még irreverzibilis fázisban. Másrészt, mivel a PND immunmediált folyamat, az immunszuppresszió (kortikoszteroid, plasmapheresis, intravénás immunglobulin, tacrolimus stb.) kedvező hatású lehet (3, 4).

### Specifikus paraneoplasziás szindrómák

#### ▶ Paraneoplasziás cerebellum degeneráció

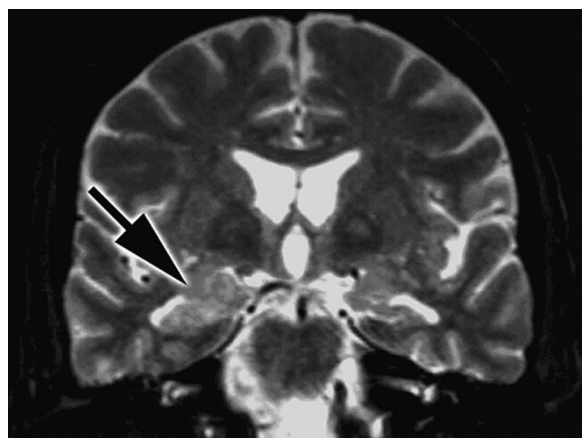
Szubakut kezdetű, súlyos cerebellaris deficit alakul ki a betegeknél. Jellemzőnek tartják a lefelé irányuló nystagmus megjelenését. A betegség hetekig progrediál, majd megállapodik. Súlyos deficittünetek maradnak vissza (a beteg nem tud menni, nem tud ülni, dysarthriás). A háttérben leggyakrabban ovariumtumor, Hodgkin-kór vagy kissejtes tüdőrák (SCLC) áll. A nőgyógyászati és a hematológiai tumor esetén általában „tisztá” cerebellaris degeneráció jön létre. SCLC esetében a degeneráció paraneoplasziás encephalomyelitis mellett is kialakulhat. Kedvezőtlen prognózist jelent az anti-Yo és anti-Hu antitestek jelenléte, míg anti-Tr és CRMP antitestek mellett onkológiai kezelés és immunszuppresszió hatására a progresszió lassulhat. El kell különíteni a prion betegséget, E-vitamin-hiányt, HIV-asszociált cerebellaris degenerációt, Miller–Fisher-szindrómát, posztinfekciós (általában postvaricellás) cerebellarit és alkoholos kisagyi károsodást.

#### ▶ Encephalomyelitisek

Paraneoplasziás encephalomyelitis háttérben leggyakrabban a következő antitestek mutathatók ki: anti-Hu (kissejtes tüdőrák), CRMP5 (thymoma), anti-Ma1 (különböző tumorok), anti-Ma2 (hererák).

#### ▶ Limbicus encephalitis

Napok, hetek alatt személységváltás és rövid távú memóriazavar alakul ki. A betegek gyakran zavartak, agítottak. Komplex parciális vagy generalizált epilepsziás rohamok jelentkezhetnek. A liquorban gyulladáso eltérések vannak. Az MR a limbikus régiókban mutathat ki T2 jel fokozódást, néha kontraszthalmozást (1. ábra). Az EEG-n lassú tevékenység látszik, ritkán epilepsziás jelekkel. Leggyakrabban kissejtes tüdőrákhoz társul, anti-Hu antitest detektálható a szérumban, ritkábban anti-Ma2, anti-CRMP5 antitesteket lehet kimutatni.



1. ábra

Limbicus encephalitis MRI-képe. Jól demonstrálható a T2 jelintenz hippocampalis régió

Herpes simplex encephalitis-től és a nem paraneoplasziás limbicus encephalitis-től kell elkülöníteni (ez utóbbit fejszültségfüggő káliumcsatorna ellenes antitest okozza).

A limbikus encephalitis prognózisa rossz, javulást kizárólag a Hodgkin-lymphoma szövődményeként kialakult eseteknél írtak le.

### ▶ **Agytörzsi „encephalitis”**

Felső agytörzsi érintettség mozgászavarokat eredményez: Parkinson-szindróma, bradykinesia, chorea. Az alsó agytörzsi károsodása esetén kettőslátás, vertigo, opsoclonus, dysarthria, hallászavar szokott kialakulni. Sokféle tumor okozhat agytörzsi paraneoplasziás képet, ezek közül a leggyakoribbak: kissejtes tüdőrák (anti-Hu), heretumor (anti-Ma2), thymoma (CRMP5 antitestekkel).

A limbicus vagy az agytörzsi encephalitishez társulhat a hypothalamus laesiója is, amely centrális lázzal, hyperhydrosissal, somnolenciával jár. Heretumor (anti-Ma2 antitest) vagy thymustumor (CRMP5 antitest) szövődményeként fordul elő.

### ▶ **Paraneoplasziás myelitis**

Paraneoplasziás encephalomyelitisben kissejtes tüdőrák (anti-Hu antitest) mellett alakulhat ki myelitis. Következménye progresszív bénulás, alsó motoneuron laesio, érzészavar, continentiazavar.

### ▶ **Szenzoros neuropathia (az érző ganglionok paraneoplasziás degenerációja)**

Gyakran aszimmetrikus eloszlású, minden szenzoros modalitást érint. Az anti-Hu antitest mellett kialakult neurológiai betegségek mintegy 60%-ában észlelik. A liquor csak akkor mutat gyulladáshoz eltérést, ha a neuropathiához encephalomyelitis is társul.

### ▶ **Opsoclonus / myoclonus / ataxia**

Jellegzetesen kisgyermekkorban megjelenő betegség (a gyakoriság másfél éves kor körül a legnagyobb). Klinikailag opsoclonus, focalis vagy diffúz myoclonus, titubatio és más cerebellaris tünet jelentkezik. Általában vírusinfekció vagy neuroblastoma mellett lép fel. Az MR és a liquor kóros eltérést nem mutat. Sokféle antitestet leírtak az eltéréssel kapcsolatban, de jellemző antitest nincs. Kemoterápia mellett alkalmazott ACTH, plasmapheresis vagy IVIG (intravénás immunglobulin) kedvező hatású.

A felnőttkori forma 20%-ban paraneoplasziás eredetű. Leggyakrabban emlő-, illetve ovariumtumor mellett megjelenő anti-Ri antitest izolálható a szérumból. Az antitest egy „Nova” névre keresztelt transzkripciósfaktorhoz kötődik, amely faktor a GABA-A és a glicinreceptor gének promotorét szabályozza. Immunszuppresszív medikáció és onkoterápia együttes alkalmazása mellett számolnak be javulásról.

### ▶ **Necrotizáló myelopathia**

A kissejtes tüdőrák mellett kialakuló szubakut necrotizáló myelopathia T-sejt-mediált betegség. Gyorsan kialakuló ascendáló flaccid paraplegia, radicularis fájdalom jelenik meg a harántlaesio kialakulása előtt. Specifikus antitestet eddig nem sikerült izolálni. Intrathecalis dexamethason egyetlen publikált esetben megállította a progressziót.

### ▶ **Motoneuron betegségek**

Nem különíthető el a paraneoplasziás ALS a sporadikus ALS-től, kizárólag akkor, ha a felfedezett primer tumor kezelése mellett a neurológiai tünetek javulást mutatnak.

### ▶ **Stiff person syndrome**

A betegeknek rigiditás, fájdalmas izomkontrakciók észlelhetőek. A paravertebralis és az abdominális izomzat szinte mindig érintett. Az EMG folyamatos motoros egyesség aktivitást mutat. Sokféle tumor (kissejtes tüdőrák, emlőcarcinoma, Hodgkin-kór, colontumor) mellett léphet fel. Tünetileg benzodiazepin és Baclofen adása jön szóba. Nőkben valamivel gyakoribb, mint férfiakban.

### ▶ **Látórendszer**

A retina károsodását (cancer-associated retinopathy és melanoma-associated retinopathy), elsősorban a fotoreceptorok degenerációját okozza. A paraneoplasziás opticus neuropathia kivételesen ritka jelenség. Ez utóbbi mindig kétoldali laesiót okoz.

### ▶ **Perifériás neuropathiák**

Bár tumoros betegekben gyakran találkozunk perifériás idegi bántalommal, ezek döntő többsége a metabolikus eltérések, a kemoterápia vagy a perifériás idegek direkt tumoros infiltrációja miatt alakul ki. Mindössze 6%-ban beszélhetünk valódi paraneoplasziás neuropathiáról.

### ▶ **Szenzoros neuropathia**

A tisztán szenzoros neuropathiák a spinális érző ganglionok degenerációjának következményei. Leggyakrabban kissejtes tüdőrákban szenvedőknél alakul ki. Tüneti javulást a primer tumor kezelése mellett alkalmazott plasmapheresis vagy IVIG adása eredményezhet.

### ▶ **Kevert neuropathia**

A paraneoplasziás eredetű polyneuropathiák többsége szenzomotoros jellegű. Ilyen a Hodgkin-kór mellett fellépő Guillain-Barre-szindróma. Plasmapheresis vagy IVIG adása mellett cytotatikum adása kísérhető meg.

### ▶ **Plazmasejt dyscrasiával asszociált neuropathiák**

A myeloma multiplex (MM) több típusában neuropathia alakulhat ki.:

1. Az amyloidosisal járó MM amyloid neuropathiát eredményezhet (axonális vékony rost neuropathia). Tünetei a lábon, kézen megjelenő égő paraesthesia. A zsibbadás mellett autonóm idegrendszeri zavarok is jelentkeznek (orthostaticus hypotonia, hasmenés, impotencia).
2. Osteolyticus myeloma kapcsán a neuropathia késői szövődmény, kezelésre nem reagál.
3. A ritka, osteoscleroticus myeloma esetében szintén késői szövődmény a perifériás idegi bántalom.

### ▶ **Mononeuritis multiplex**

Az aszimmetrikus axonális neuropathia vasculitis következtében alakul ki. Kevesebb, mint 2%-ban paraneoplasziás eredetű, elsősorban kissejtes tüdőrák, prostatarác, méhnyakrák, illetve lymphoma mellett írtak le.

### ► Lambert–Eaton myastheniás szindróma (LEMS)

A leggyakoribb paraneoplasziás neurológiai betegség. A kissejtes tüdőrák miatt kezelt betegek között kb. 1,6% a gyakorisága. Az igazolt LEMS-es esetek kb. 50%-a paraneoplasziás. A családi halmozódást mutató nem paraneoplasziás esetek HLA-B8 haplotípussal társulnak.

A klinikai tünetekben az alsó végtag proximális gyengesége dominál. Ha agyidegtünetek is kialakulnak, azok jóval kevésbé kifejezettek, mint myasthenia gravisban. Gyakran találunk areflexiát. Jellemző, hogy az érintett izomcsoport erőltetett tornáztatása átmenetileg javítja a végtag erejét, sőt a kiesett sajátreflexek is visszatérhetnek. EMG-vel repetitív ingerlés során increment jelenik meg. A betegségben P/Q VGCC antitestek mutathatók ki. Ezek az antitestek gátolják a kalciumionok beáramlását a praesynapticus terminálba. 3-4-diaminopyridine adása, plasmapheresis kezelés vagy IVIG adása javasolható.

*Irodalom*

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 2006; 33:270-298.
2. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183:64-68.
3. de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006; 11:292-305.
4. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:598-603.

### ► Neuromyotonia

Neuromyotonia lép fel, ha a motoros egység 150–300 Hz frekvenciájú kisülése hosszas izomkontrakciót eredményez. Felléphet egyes izomcsoportokban vagy generalizáltan. A kontrakciót feszültségfüggő káliumcsatorna ellenes ellenanyag váltja ki. Thymoma áll leggyakrabban a paraneoplasziás eredetű neuromyotonia hátterében. Plasmapheresis és phenytoin vagy karmbamazepin adása eredményezhet javulást.

### ► Dermatomyositis

Proximális szimmetrikus izomgyengeség mellett diffúz erythematosus kiütések jelentkeznek a napsugárzásnak kitett bőrterületeken. A betegek 15–20%-ánál kerül felfedezésre daganatos betegség. Immunszuppresszív szerek (cyclosporin, azathioprine, methothrexat) alkalmazása javasolt a primer tumor kezelése mellett.

## Polyneuropathiák és alagút-szindrómák

*Polyneuropathies and tunnel syndromes*

**Arányi Zsuzsanna**

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

*Kulcsszavak:* polyneuropathia, neuropátiás fájdalom, vékony-rost neuropátia, alagút szindróma

*Key-words:* polyneuropathy, neuropathic pain, small-fiber neuropathy, tunnel syndrome

### Polyneuropathiák

Polyneuropathia alatt a perifériás idegrendszer generalizált megbetegedését értjük; prevalenciája 2,4% körül van, de 55 év felett eléri a 8%-ot is. Hátterében legtöbbször szisztémás betegség áll. Ebből következik, hogy a polyneuropathiát tüneti diagnózisként kell felfogni, és minden esetben keresni kell az alapbetegséget, illetve az okot. Polyneuropathiát igen sok betegség, állapot okozhat. Az *1. táblázat* mutatja a polyneuropathia okainak fő csoportjait.

**A polyneuropathia tünetei és klinikai megjelenési formái.** A polyneuropathiák döntő része *krónikus lefolyású* és *sensoros túlsúlyú*, a tünetek hónapok, évek alatt alakulnak ki és lassan progrediálnak. Jellemző, hogy a leg-hosszabb idegek érintettek először, ezért az első tünetek szimmetrikusan az alsó végtagok distalis részein, a lábujjakon és a talpakon jelentkeznek, leggyakrabban „pozitív” érzőtünetek, *paraesthesiák* vagy *neuropathiás fájdalom* formájában. Ezek a paraesthesiák idővel felfelé húzódnak, de térd fölé csak ritkán mennek, illetve később a kezeket is érinti, zokni, illetve kesztyű eloszlásban.

Egyes betegeknél a neuropathiás fájdalom az uralkodó tünet. A neuropathiás fájdalom megkülönböztetendő a fi-

ziológiai szereppel bíró nociceptív fájdalomtól mind jellemben, mind kezelésében. Neuropathiás fájdalom az idegrendszer kóros működése következtében alakul ki, és nincsen fiziológiai „haszna”. Jellemző, hogy égő jellegű, bizsergés, áramszerű érzés társul, és a bőr finom érintése fájdalmat vált ki (*allodynia*).

A fenti „pozitív” érzészavarokhoz „negatív” érzészavar társulhat, vagy éppen ez az uralkodó tünet. Ez esetben érzéskiesésről van szó és vizsgálatkor distal felé fokozódó szimmetrikus, néhány vagy az összes érzéskvalitásra kiterjedő *hypoesthesiát* találunk. Az érzéskiesés következtében trophicus fekélyek, nehezen gyógyuló sebek alakulnak ki. Az érzészavar további következménye a *sensoros ataxia*.

Vizsgálatkor az érzészavaron kívül *hiporeflexiát*, illetve areflexiát találunk. Fasciculáció is gyakran észlelhető. Idővel a legtöbb polyneuropathiában motoros tünetek is társulnak, hasonlóan distalis és szimmetrikus eloszlásban. A beteg kislábizmai, lábszárizmai, illetve később a kiskézizmai elsorvadnak, pareticussá válnak, amely járászavarát tovább rontja. Jellegzetes a m. tibialis anterior gyengesége miatt kialakuló kétoldali lógó lábfej, amely miatt a beteg járása „szteppelő”.

1. táblázat

A polyneuropathiák oka	
▶	Metabolikus-endokrin
▶	Vitaminhiány
▶	Toxikus-gyógyszer
▶	Immunmediált
▶	GBS, CIDP, MMN, izolált periferiás idegrendszeri vasculitis
▶	Szisztémás vasculitisek (PAN, SLE)
▶	Paraproteinemiával járó állapotok (myeloma multiplex, cryoglobulinaemia, monoklonális gammopathia)
▶	Egyéb immunbetegségek (coeliakia, PBC)
▶	Paraneoplasia
▶	Egyéb szisztémás betegségek
▶	Critical illness polyneuropathia
▶	Amyloidosis
▶	Infekciózus
▶	Hereditaer
▶	Idiopathiás
GBS:	Guillain-Barré-szindróma
CIDP:	krónikus inflammatoricus demyelinisációs polyneuropathia
MMN:	multifocalis motoros neuropathia atípusos lokalizációjú vezetési blokkokkal
PAN:	polyarteritis nodosa
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
PBC:	primer biliaris cirrhosis

Az előbb leírt *krónikus lefolyású, szimmetrikus, distalis és sensoros túlsúlyú sensomotoros polyneuropathia* a leggyakoribb és legtípusosabb megjelenési forma. Ritkábban előfordulhat aszimmetrikus megjelenés is, illetve amennyiben a tünetek egy-egy perifériás ideg ellátási területét érintik, akkor beszélünk *mononeuropathia multiplex*-ről. Előfordul, hogy tisztán sensoros tünetek vannak, és motoros tünetek előrehaladott esetben sem társulnak. Máskor a motoros tünetek dominálnak. Szubakut, illetve akut lefolyás is előfordul, amikor a tünetek néhány nap, esetleg hét alatt alakulnak ki, többnyire felszálló jelleggel.

Egy speciális, nehezen diagnosztizálható polyneuropathia típus az ún. *vékonyrost („small-fiber”) sensoros neuropathia*, amely azt jelenti, hogy csak a legkisebb átmérőjű, myelinizált vagy nem myelinizált, hőt és fájdalmat vezető rostok (C és A $\delta$ ) betegszenek meg. A betegek a lábfejekken jelentkező égő fájdalomról, kellemetlen zibbadásról panaszkodnak. Mivel a vastagabb sensoros rostok, valamint a szintén vastag motoros rostok nem érintettek, a vibráció és a mélyérzés megtartott, az inreflexek is normális élnkségűek, és nincsen paresis, járászavar.

2. táblázat

Demyelinisációs és axonális polyneuropathiák	
DEMYELINISÁCIÓS POLYNEUROPATHIÁK	AXONÁLIS POLYNEUROPATHIÁK
▶ Guillain-Barré szindróma	▶ Diabetes mellitus, illetve egyéb metabolikus okok
▶ Krónikus inflammatoricus demyelinisációs polyneuropathia (CIDP)	▶ Alkoholizmus (vitaminhiány)
▶ Multifocalis motoros neuropathia (MMN)	▶ Toxikus-gyógyszer
▶ Paraproteinaemia	▶ Szisztémás vasculitis
▶ Charcot-Marie-Tooth-betegség I. típus	▶ Paraneoplasia
▶ Hereditaer neuropathia kompressziós paresisekre való hajlammal (HNPP)	▶ Lepra, HIV
▶ Leukodystrophia	▶ Critical illness polyneuropathia
▶ (Diabetes mellitus)	▶ Idiopathiás krónikus axonális polyneuropathia

Összességében tehát igen kevés eltérés észlelhető fizikális vizsgálattal, továbbá az EMG-vizsgálat is negatív lesz, mert ez csak a vastag rostokat képes vizsgálni. Az egyetlen objektív diagnosztikai módszer a bőrbioopsia, amely során az intraepidermalis vékony idegrostokat immunhisztokémiai festéssel jelölik és kvantitatíve elemzik. Vékonyrost-neuropathia lehet a diabeteses neuropathia bevezető stádiuma, de nem ritka az *idiopathiás vékonyrost-neuropathia*, amely jellemzően idősebb nöbetegeknél fordul elő.

**Polyneuropathiák diagnóza.** A polyneuropathia diagnóza egy komplex folyamat, amely az anamnesztikus adatok, a klinikai tünetek (a tünetek időbeli lefolyása, eloszlása, rosttípusok érintettsége) és az elektrodiagnosztikai adatok együttes értékelésén alapul. Első lépés maga a polyneuropathia tényének objektív igazolása, amely *ENG-EMG* vizsgálattal lehetséges. EMG-vel emellett megállapítható, hogy axonális vagy demyelinisációs polyneuropathiáról van-e szó, sensoros vagy motoros érintettség mutatható ki, illetve információt nyújt a folyamat krónikus vagy akut-szubakut voltára. Az EMG-vizsgálat subklinikus polyneuropathiát is kimutathat, amikor nincs panasza a betegnek, azonban hajlamosító tényező kompressziós mononeuropathiákra és alagút szindrómákra.

Következő lépés az ok felkutatása. Az etiológia keresésekor az összes lehetséges ok irányában kutatni, illetve vizsgálatokat végezni természetesen kivitelezhetetlen és értelmetlen is. A cél az, hogy a kivizsgálás lehetséges irányait leszűkítsük. Ebben segítenek az alábbi megfontolások:

- ▶ Egy részletes *anamnézis* a legfontosabb támpont. Polyneuropathiát okozó alapbetegségekre, munkahelyi körülményekre, gyógyszereszedésre, családi előfordulásra kell külön rákérdezni.
- ▶ A polyneuropathia lefolyása, klinikai megjelenése szintén sokat segíthet. Pl. akut lefolyású polyneuropathia esetén Guillain-Barré-szindrómára, esetleg szisztémás vasculitisre kell gondolni. Mononeuropathia multiplex esetén pedig elsősorban szisztémás vasculitis merül fel.
- ▶ A polyneuropathia axonális vagy demyelinisációs jellege is fontos információ. A 2. táblázatban ennek megfelelő csoportosítás látható. A polyneuropathiák többsége egyébként axonális jellegű.
- ▶ A kiegészítő vizsgálatokat legtöbbször már célzottan végezzük: rutin laborvizsgálatok, autoantitestek, sze-

rológiai vizsgálatok, toxikológiai vizsgálatok, B<sub>12</sub>-vitamin-szint, tumorkeresés, liquor, idegbiopsia, genetikai vizsgálatok.

Sajnos, a részletes kivizsgálás ellenére is a polyneuropathiák jelentős, 40–50%-ot elérő hányadában az etiológia tisztázatlan maradhat. Ez elsősorban a krónikus axonális polyneuropathiákra jellemző.

**Polyneuropathiák kezelése.** Legfontosabb az ok kezelése, illetve megszüntetése. Immunmediált neuropathiákban szteroid, plasmapheresis vagy immunglobulin kezelés indikált, a polyneuropathia típusától függően. A széles körben elterjedt B-vitamin alkalmazása csak a B-vitamin-hiányos állapotokban javasolt.

Mivel a betegek egy jelentős hányadában a polyneuropathiát kiváltó ok ismeretlen marad, nagy hangsúly fektetendő a tüneti kezelésre, a paraesthesiák és a neuropathiás fájdalom enyhítésére. Neuropathiás fájdalomban a hagyományos analgetikumok nem hatékonyak. A hatékony gyógyszerek három nagy csoportból kerülnek ki: anti-epileptikumok (gabapentin, pregabalin, carbamazepin), triciklikus antidepresszánsok (amitriptilin, clomipramin) és az opioidok.

### Alagút szindrómák

Az ideg lefutása mentén, csontos-kötőszövetes területeken való áthaladás közben kialakuló idegkompressziót alagút-szindrómának nevezzük. Leggyakoribb alagút-szindróma a carpalis alagút, valamint a cubitalis alagút-szindróma, ezért ezeket tárgyaljuk részletesebben.

#### ▶ Carpalis alagút-szindróma

A n. medianus distalis kompressziója következtében kialakuló carpalis alagút szindróma egyértelműen a leggyakoribb focalis neuropathia és alagút-szindróma. Incidenciája 200–500/100 000/év. Kb. háromszor gyakrabban fordul elő nőknél. Első tünete a kéz fájdalmas éjszakai zsidbadása, amely az alvást is megzavarja, és sokszor már kezdetben kétoldaliak a tünetek. A betegek sokszor az egész kar fájdalmáról, illetve az alkar zsidbadásáról is beszámolnak, nem mindig csak a n. medianus által ellátott I-III. ujjak panaszosak. Jellemző tünet még ébredéskor az ujjak merevsége, illetve a betegek úgy érzik, mintha az ujjak duzzadtak lennének. Később nappal is jelentkeznek tünetek, főként a kéz használatkor, terhelésekor. Ilyen jellemző tevékenység pl. a burgonyahámozás, kerékpározás, autóvezetés. Később a zsidbadás állandósul, és érzéskiesés alakul ki az ujjakon, amely már ügyetlenségben, a kéz finom funkciójának romlásában nyilvánul meg. Legsúlyosabb esetben a motoros rostok is károsodnak és a thenar elsorvad, a kéz csipeszfunkciója károsodik.

A carpalis alagút szindróma leggyakrabban idiopathiás, amely feltehetően alkatilag szűkebb carpalis alagutat jelent. Ez elsősorban nőknél, 40–60 év között okoz először tüneteket. Emellett minden olyan állapot, amely beszűkíti a carpalis alagutat, illetve megváltoztatja a csukló anatómiáját hajlamosít a carpalis alagút-szindrómára:

obesitas, oedema, csuklótörés, arthrosis, rheumatoid arthritis stb. Gyakori továbbá diabetes mellitusban, mivel a polyneuropathia által már kissé károsodott ideg fokozottan érzékeny a nyomásra. Végül egyes foglalkozások, sporttevékenységek (pl. kerékpározás) szintén hajlamosító tényezők a csukló fokozott terhelése miatt.

A carpalis alagút szindróma EMG-vel igazolható, amely kezdetben körülírt demyelinisatiót mutat a carpalis alagútban, axonlaesio csak később társul. A klinikai tüneteknek megfelelően a sensoros rostok korábban és súlyosabban érintettek, mint a motoros rostok. Fontos tudni, hogy kezdeti stádiumban az EMG sokszor még nem mutat eltérést, amely azonban nem zárja ki a carpalis alagút-szindrómát. Ennek ellentéte is igaz, egyéb okból végzett EMG carpalis alagút-szindróma elektrofiziológiai jeleit mutathatja anélkül, hogy a betegnek klinikai tünetei lennének. A carpalis alagút szindrómán tünetileg a csukló éjszakai sínezésével vagy lokális szteroid injekcióval lehet segíteni. Végleges megoldás az ideg műtéti dekompresziója, a lig. carpi transversum átvágása.

#### ▶ Könyöktáji nervus ulnaris laesio

A n. ulnaris leggyakrabban a könyöktájékon sérül, illetve érheti kompressziós hatás. A könyöktájékon sérülhet egyrészt a sulcus nervi ulnarisban, az epicondylus medialis humeri mögött (retroepicondylaris laesio), illetve a cubitalis alagútban (a könyök alatt közvetlenül, a m. flexor carpi ulnaris két eredő fejét összekötő aponeurosis alatt). A valódi cubitalis alagút szindróma azonban ritkább, mint a retroepicondylaris laesio, elsősorban alkati tényezőkkel, illetve a könyök habituális (pl. alvás alatti) flexiójával hozható összefüggésbe. A könyök flexiójakor az aponeurosis ráfeszül az idegre, az alagút keresztmetszete beszűkül. A retroepicondylaris laesio hátterében gyakran egy régi könyöktörés, deformitás áll, amely az évek során lassan, fokozatosan kialakuló n. ulnaris laesiót okoz („tardív ulnaris laesio”). Emellett gyakori ok még az arthrosis, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus és a külső, sokszor iatrogen kompresszió. Elsősorban műtét alatt, altatott betegnél alakulhat ki kompresszió, amikor a könyöktájék nekifekszik a műtőasztal szélének.

A könyöktáji n. ulnaris laesio tünete a hypothenar, az interosseus izmok és a m. adductor pollicis paresise és atrophijája, következményes karomtartással, valamint a kéz ulnaris felének és a IV-V. ujj zsidbadása. Érdekes módon a IV-V. ujj flexió ereje sokszor megtartott, de előfordul olyan is, hogy az interosseusok kifejezettebben érintettek, mint a hypothenar. Mindkét jelenség valószínűleg fascicularis károsodással magyarázható, ez esetben a tünetek megtévesztően a valósnál distalisabb idegkárosodásra engednek következtetni. Szintén jellemző, hogy az érzésvizsgálat kezdetben nem az egész ulnaris területen, hanem csak az ujjbegyeken jelentkezik. Feltételezzük, hogy a hosszabb axonok érzékenyebbek a kompresszióra.

Az enyhe könyöktáji n. ulnaris laesio esetén kerülni kell a könyök gyakori flexióját, súlyosabb esetben azonban műtéti feltárás szükséges.

### Irodalom

1. Dyck PJ, Dyck JB, Grant A, Fealey RD. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 1996; 47:10-17.
2. England JD, Ashbury AK. Peripheral neuropathy. *The Lancet* 2004;363:2151-2161.
3. Gordon A, Irving. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology* 2005; 64: S21-27.
4. Krarup C. An update on electrophysiological studies in neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2003;16:603-612.
5. Léger J. Diagnosis of chronic neuropathy. *J Neurol* 1999;246:156-161.
6. McLeod JG. Investigation of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58: 274-283.
7. Mitsumoto H, Wilbourn AJ. Causes and diagnosis of sensory neuropathies: a review. *J Clin Neurophysiol* 1994;11: 552-567.
8. Notermans NC, Wokke JHJ, van der Graaf Y, Franssen H, van Dijk GW, Jennekens FGI. Chronic idiopathic axonal neuropathy: a five year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1525-1527.
9. Said G. Small fiber involvement in peripheral neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003;16:601-602.
10. Stewart JD. *Focal Peripheral Neuropathies*. 3rd Ed. 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.





**A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján működő speciális szakrendelések**

*Előjegyzés a 06-1-210-0330 telefonszámon!*

SZAKRENDELÉS NEVE	ORVOSOK	RENDELÉSI IDŐ
Neuroimmunológia	Dr. Simó Magdolna Dr. Lovas Gábor	Hétfő: 9.00-11.00 Péntek: 9.00-11.00
Epilepszia	Dr. Arányi Zsuzsanna Prof. dr. Szirmai Imre Prof. dr. Kamondi Anita	Kedd
Dementia	Dr. Kovács Tibor	Szerda: 14.00-18.00
Dystonia	Dr. Kovács Tibor Dr. Vastagh Ildikó	Kedd: 11.00-12.00
Fejfájás	Dr. Bozsik György Dr. Ertsey Csaba	Hétfő: 14.00-19.00 Kedd: 13.00-18.00
Izombetegségek	Dr. Simó Magdolna Dr. Lovas Gábor	Előjegyzés szerint
Parkinson-betegség és mozgászavarok	Dr. Takáts Annamária	Kedd, szerda, csütörtök: 11.00-16.00
Cerebrovascularis / stroke	Dr. Debreczeni Róbert Dr. Vastagh Ildikó Dr. Illiczky Sándor Dr. Kovács Tibor	Kedd, csütörtök: 13.00-16.00
Elektrofiziológia (ENG, EMG, kiváltott válaszok, tremorometria, elektrookulográfia)	Dr. Arányi Zsuzsanna Dr. Simó Magdolna Prof. dr. Kamondi Anita Prof. dr. Szirmai Imre Dr. Scheidl Erika Dr. Tamás Gertrúd Dr. Gulyás Szilvia	Kedd: 12.00-14.00 Szerda: 9.00-13.00 Csütörtök: 12.00-14.00
Neuroszonológia (Doppler)	Dr. Debreczeni Róbert Dr. Vastagh Ildikó Dr. Illiczky Sándor Dr. Lovas Gábor	Hétfő-péntek: 10.00-14.00
Neuropatológia és liquordiagnosztika	Dr. Kovács Tibor Dr. Sipos Ildikó	megbeszélés szerint
Neurogenetikai Szakrendelés	Dr. Molnár Mária Judit Dr. Bereznaí Benjámin	Hétfő: 8.00-14.00, kedd: 12.00-14.00 Kedd: 12.00-14.00, csütörtök: 12.00-14.00
Neurogenetikai és Neurobiopsziás Szakambulancia	Dr. Molnár Mária Judit	Hétfő-péntek: 8.00-14.00



## ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

**A folyóirat célja:** Az 1911 óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvoskollégák folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

**A kézirat:** A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stiláris javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

**A kézirat felépítése** a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni. (1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglaló oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezetés”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszerek esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kézírathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10.000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

**Irodalom:** a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszámra jelöli.

**Hivatkozás cikke:** sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai), cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve), év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői. A fejezet címe. In: szerkesztők (editors). A könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

**Ábrajegyzék:** a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

**Táblázatok:** külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

**Ábrák:** külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrekúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelenő kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Szelid Zsolt szerkesztőségi titkár  
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ  
1122 Budapest, Városmajor u. 68  
Tel: (06-1) 458-6810  
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu