



FELELŐS SZERKESZTŐ

Fejérdy Pál

FŐSZERKESZTŐK

Fekete György
Szél Ágoston

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Elnök:

Préda István

Tagok:

Ádám Veronika, Bitter István, Böszörményi Nagy György, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fidy Judit, Füredi János, Halász Béla, Kásler Miklós, Keltai Mátyás, Kendrey Gábor, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Magyar Kálmán, Magyar Pál, Mandl József, Méhes Károly, Muszbek László, Nemes Attila, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Réthelyi Miklós, Romics László, Rosivall László, Sótonyi Péter, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tulassay Zsolt, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente

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

ORVOSKÉPZÉS

Az orvostovábbképzés folyóirata
2006; LXXXI. évfolyam, 5:277-364.
Neurológia

Orvosképzés Szerkesztőség:

1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.
Levelezési cím:
1085 Budapest, Üllői út 26.

Lapmenedzser:

KROMPHOLCZ KATALIN
459-1500/5234, 267 0674,
fax: 267-0673
e-mail: krompkati@rehiv.sote.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
459-1500/6473, 210-4410,
e-mail: vinjud@net.sote.hu

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1096 Budapest, Nagyváradi tér 4.
Telefon: 210 4403
Fax: 459-1500/6471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu
E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Kiadásért felel TÁNCOS LÁSZLÓ

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

Nyomdai előállítás:

Stádium Nyomda Kft.

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

Az orvostovábbképzés folyóirata
2006; LXXXI. évfolyam, 5:277-364.
Neurológia

Tartalom

<i>Szirmai Imre</i>	<i>A mozgás szabályozása</i>	281
<i>Takáts Anamária</i>	Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák.	286
<i>Dibó György</i>	A Parkinson-kór diagnózisa	288
<i>Kovács Tibor</i>	A Parkinson-szindrómák neuropatológiája	290
<i>Kamondi Anita</i>	A tremorok differenciáldiagnózisa.	293
<i>Takáts Annamária</i>	A Parkinson-kór gyógyszeres kezelése	297
<i>Kovács Tibor</i>	Primer degeneratív demenciák klinikuma.	300
<i>Szirmai Imre</i>	A gondolkodás zavarai idegrendszeri vascularis károsodásokban.	304
<i>Kovács Tibor</i>	Primer degeneratív demenciák neuropatológiája	307
<i>Áfra Judit</i>	Önálló fejfájás betegségek és terápiájuk	309
<i>Ertsey Csaba</i>	Tüneti fejfájások klinikuma és kezelése	311
<i>Bozsik György</i>	Fájdalomszindrómák, neuralgiák és kezelésük.	314
<i>Szirmai Imre</i>	Az agyi vérkeringés szabályozása – ischaemiák.	317
<i>Papp Mátyás</i>	Határzóna infarctusok	322
<i>Kenéz József</i>	Vascularis idegrendszeri betegségek képalkotó diagnózisa.	325
<i>Iliczky Sándor</i>	A gerincvelő vascularis és metabolicus eredetű betegségei.	327
<i>Debreczeni Róbert</i>	Ischaemiás cerebrovascularis kórképek kezelése.	330
<i>Vastagh Ildikó</i>	Agyi vénás keringészavarok	332
<i>Szirmai Imre</i>	Eszméletvesztéssel járó betegségek differenciáldiagnózisa (A tudatzavarok meghatározása)	334
<i>Arányi Zsuzsanna</i>	Az epilepszia gyógyszeres kezelésének újabb szempontjai	338
<i>Kamondi Anita</i>	Az EEG-vizsgálat szerepe a neurológiai diagnózisban	341
<i>Simó Magdolna</i>	Polyneuropathiák	344
<i>Arányi Zsuzsanna</i>	Alagút szindrómák – kompressziós neuropathiák	347
<i>Rózsa Csilla</i>	A neuromuscularis transzmisszió zavarai	350
<i>Debreczeni Róbert</i>	Akut disseminált encephalomyelitis (ADEM).	353
<i>Simó Magdolna</i>	Sclerosis multiplex	355
<i>Lovas Gábor</i>	Paraneoplasziás eredetű neurológiai betegségek	358
<i>Banczerowski Péter</i>	Neuroonkológia.	361

Neurológiai kötelező szinten tartó tanfolyam

Budapest, 2006. november 20-24.

Corner Rendezvényközpont, 1051 Budapest, Bajcsy Zs. út 12.

Kódszáma: SE-ÁOK/2006-07/00433

A tanfolyam
szervezője:

Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika
Igazgató:

Prof. Dr. Szirmai Imre
egyetemi tanár

Tanfolyam rendezője:

Prof. Dr. Kamondi Anita
egyetemi tanár
Dr. Takáts Annamária
klinikai főorvos

A kiadványt szerkesztette:
Prof. Dr. Szirmai Imre

Előszó

A tanfolyam célja az, hogy új ismereteket adjon a szakorvosoknak és irányokat mutasson a szakképzés alatt állóknak. Összeállításában elsősorban a klinikai és általános orvosi gyakorlathoz szükséges témaköröket részesítettük előnyben. A neurológiában azonban pragmatikus szűkítés nem lehetséges, mert az elmúlt másfél évtizedben jelentősen megváltozott egyes betegségek eredetének felfogása a klinikai és elméleti kutatások gazdag tudományos eredményeinek hatására. Mindezek ellenére hiba volna azt gondolni, hogy a jelenkor tudományos és technikai haladása érvénytelenné tesz hagyományos ismereteket. Tehát szorgalmas egyetemi oktatóinknak, akik naponta több nyelven frissítik ugyanazt a tudást, arra törekcsenek, hogy időszerű ismeretekkel vértézzék fel a rájuk bízott hallgatókat, határozottan törekedniük kell arra is, hogy alapokat adó ismeretektől ne szakadjanak el. Ezt nem egyszerű betartani! Még nehezebb feladat kiigazítani olyan nézeteket, amelyek tartósan hozzákötődtek egyes betegségekhez és tekintélyek vagy egyszerűen a szokások miatt változatlanul túléltek évtizedeket. A tanfolyam célja, hogy ezekre felhívja a figyelmet. Gondolkodásunkra általában jellemző törekvés (ez alól az orvosok sem kivételek), hogy nehezen érthető, vagy bonyolult ismereteket végtelenül egyszerűsítünk. Ehhez nagy segítséget nyújt a képzetlenség nyelve, vagy egyes ismeretek kiforratlansága, melynek törvényszerű következménye az általánosítás. Az egyszerűség a tudományban minde-

nütt, így a neurológiában is, csak abból születik, ha az ismeretek letisztulnak. A tiszta ismeretek egyben biztosak is, és ezeket világosan ki lehet fejezni. Az volna a jó, ha a tények kifejezésének nyelve azonos lenne. Önök tapasztalni fogják, hogy egyszerűnek és változatlannak tekintett betegség-egységek mára hogyan veszítették el a jelentésüket. Példaként említem a demenciák fogalmkörét, a vascularis demenciák meghatározatlanságát, a konformációs betegségek fogalmának és ezek osztályozásának bevezetését, a mozgató rendszer neurális szerkezetének és neurokémiai szabályozásának új ismereteit, melyek tudása nélkül már terápiás kísérletek sem képzelhetők el. Ide sorolom még a környéki idegrendszer és a központi idegrendszer neuroimmunológiai eredetűnek tartott betegségeit is. Az élet-tani és magatartás-kutatások ismeretei visszatértek a neurológiához és megrendülni látszik a blokk-sémák uralma. Ugyanígy dacol a klinikai gyakorlat valósága a végtelenül összetett degrendszeri betegségek magyarázatában egyes részjelenségek abszolutizálásával.

A neurológia kétségtelenül az idegtudományok gyakorlatává vált. Ezért ismétlünk meg ezekben az előadás kivonatokban biztos tételeket és ezért keressük a magyarázatokat a szakma gyakorlatának határterületein is. Ezek talán a leginkább jutalmazó kitekintések. Az Önök figyelme és elégedettsége serkenteni fogja a neurológia fontos kérdéseinek újragondolását.

Prof. Dr. Szirmai Imre

A mozgás szabályozása

Dr. Szirmai Imre
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

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 α - és γ -motoneuronjai, valamint a polynapticus reflexív alkotják.

Az akaratlagos mozgás elemei: (1) a *tanult mozgás engramjainak aktiválása*; (2) a *mozgás tervezése*; (3) a *mozgás indítása*; (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 kivitele során*; (8) a *mozgás vizuális és taktilis követése* és (9) a *mozgás megállítása*.

A mozgató agykéreg

Mozgató kéregterületekhez soroljuk a primer motoros kérget (Br4), valamint a Br6 α , 6 β , 8, 3, 1, 2, 5, 7, 19 mezőket, valamint a cingulumban a Br23 és 24 areák egy részét, itt található a *felső, centrális* vagy *corticalis motoneuronok*. Egyes izmok izolált összehúzóását csak a Br4 mezőből lehet kiváltani, a Br6 α és Br8 mezőkből a fej és törzs csavarása, a Br5, Br7 mezőkből összetett synergiás mozgások indíthatók.

A mozgató kéregmezők funkciói

- Primer motoros kéreg*
 - ▶ A finom mozgásokban részt vevő distalis izmok synergiás működését biztosítja.
 - ▶ Meghatározza az izmok aktiválásának időbeli folyamatát.
 - ▶ Informálja a motoros rendszer egyéb szerkezeteit a tervbe vett mozgásról.
- Praemotoros mező*
 - ▶ A végtagok proximalis izmainak és a végtagok együttmozgásának kontrollja.
 - ▶ A vizuális és akusztikus ingerek által indított akaratlagos mozgások szabályozása.
 - ▶ Speciális mozgások előkészítése és a végrehajtásukhoz szükséges posturalis tartás beállítása.
 - ▶ A mozgás előtti (előkészítő) aktiválása serkenti a rákövetkező motoros választ.

3. Szupplementer motoros mező

- ▶ A mozgások tervezése, a tervezett mozgások kontrollja.
- ▶ A beszéd indítása.
- ▶ A mozgásindítás cortico-subcorticalis rendszereinek legfőbb kérgi összehangoló állomása.
- ▶ Ingerekre irányított figyelem – orientáció – szervezése.
- ▶ Direkt összeköttetései révén befolyásolja az agytörzsi és spinalis motoneuronok működését.
- ▶ Sérülésének jellemző tünete az akinetikus mutismus.

a) A **primer motoros mező (Br4)** agranularis kéreg a gyrus praecentralist foglalja el.,V. rétegében található a 100 μ m átmérőjű Betz-féle óriás pyramissejtek. A Br4 mező afferentációt kap a szomatoszenzoros kéregből, a praemotoros 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 találhatóak. A kézujjak centruma a faciolingualis területtel szomszédos, az arc-, rágóizmok és nyelvizmok motoneuronjai átfedik egymást. Bizonyos izmok szinergistáinak motoneuronjai több, egymástól távol eső mezőn belül is megtalálhatók. Ezzel valósul meg a jól ismert elv, hogy a mozgatókéreg mozgásmintákat tárol. A mozgató kéreg plasztikus, a beidegzési területek nagysága az élet folyamán a gyakorlással változik.

b) A **praemotoros mező (Br6 α és a Br6 β)** motoneuronjai a törzsközeli és proximalis vázizmokat idegzik be. Bemenete a frontális szemmozgató központból, a szupplementer motoros kéregből és a thalamus nucl. ventralis lateralisból (VL) származik, effereus rostokat küld a primer motoros kéreghez, a FR-hoz és a spinalis motoneuronokhoz. A praemotoros neuronok előkészítik a motoros kérget a mozgás végrehajtására. Felhívó (fény- vagy hang-) inger után következő mozgásválasz latenciája rövidül. A terület szabályozza a végtagmozgások kiviteléhez szükséges posturalis tartást. Összeköttetése a Br5 és Br7 szekunder érzőmezők-

kel lehetővé teszi a szemkontrollal végzett mozgások precíz kivitelét: a vizuális és akusztikus szignálokat összehangolja a mozgással.

c) **A szupplementer motoros area** a Br6aβ mező medialis felszínének a lobulus paracentralis előtti része. Bemenete a primer motoros és szomatoszenzoros mezőkből a Br7, a praemotoros 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 distalis végtagizomok beidegzésében és a taktilis ingerek segítségével végzett kézmozgások ellenőrzésében. Izgalma a fej, a felső és az alsó végtagok komplex synergiás 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 *kényszerfógiást* vált ki (lásd előbb). A kéz akaratlagos mozgása, PET vizsgálatok szerint, aktiválja nem csak 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. A horizontális tekintés *frontalis központja* (Br8) közvetlenül a praemotoros 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 testrészé 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 (a kezujjak finom beidegzése) 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 praemotoros mezőből származó reticulospinalis rostok kb. 50%-a kereszteződés nélkül ipsilateralisán száll le és az axialis és proximalis izmokat beidegző spinalis motoneuronokhoz. Ez magyarázza, hogy a centralis motoneuron károsodás után a vállöv-, törzs- és csípőizmok mozgása rendeződik először, és hogy axialis mozgások a végtagok törzsközeli izomcsoportjaiban kiter-

jedt féltekei károsodások után is megmaradnak. Az akaratlagos mozgás javulását, féltekei károsodás után, kielégítően magyarázni lehet a mozgatórendszer anatómiai viszonyaival (Duus, 1989, Fries et al, 1993).

A corticospinalis pálya

A leszálló corticospinalis/bulbaris mozgatópálya a primer motoros areából, a praemotoros, 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 mozgatóaxon halad át. A pyramispálya nem a Betz-féle pyramissejtekről, hanem a nyúltvelő pyramisáról kapta a nevét, amelyen a rostok áthaladnak. A corticospinalis pálya a kéregből a corona radiátán 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-pontomesencephalicus*), a capsula interna hátsó szárában a többi pyramisrost előtt fut a szemmozgató agyidegek (III., IV., VI.) magjaihoz.

A gerincvelő segmentalis motoros apparátusa

A gerincvelő mozgatósejtjeit *alsó, perifériás vagy spinalis motoneuronoknak* nevezzük. A corticospinalis és az agytörzsi leszálló rostok többsége interneuronok közvetítésével végződik az α - és γ -motoneuronokon. A motoneuronok myelinizált gyors vezetésű A α -rostjai a gerincvelőből kilépve a *melső 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 gerinccsatornából a foramen intervertebrálékon lépnek ki. A *motoros egység* a spinalis motoneuronból, azok axonjából és a hozzá tartozó izomrostokból áll. A myelinizált gyors vezetésű A α -rostok közvetlenül az izmokhoz haladnak, a

beidegzés finomságától függően egy neurit kevesebb (kézizmok) vagy több izomrostot (pl. farizmok) idegez be.

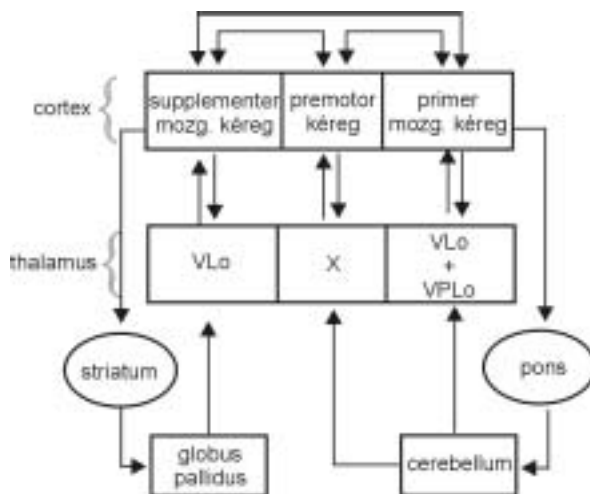
Mozgásszabályozó körök

Mindkét mozgásszabályozó kör az agykéregből indul és a thalamuson keresztül az agykéregbe kapcsol vissza. A „striatum kör” az agykéreg széles területeiről (motoros, szomatoszenzoros és asszociatív) szedődik össze, a striatumban (nucl. caudatus és putamen) kapcsol át a ventralis anterior (VA), ventralis lateralis oralis (VLo) és mediodorsalis thalamus magokra, innen az agykéreg szupplementer motoros régiójába tér vissza, ahonnan cortico-corticalis kapcsolatokkal zár a primer mozgatókéregben (Alexander et al, 1986).

A „cerebellaris kör” az agykéreg szomatomotoros régióiból indul, a pons-magokon átkapcsolva a kisagykéreg – nucl. dentatus – thalamus (VPLo, VLc és az X-areának nevezett magrész.) közvetítésével kapcsol vissza az agykéreg motoros területeire (1. ábra). A cortico-pontocerebellaris köteg kb. 16 millió, a cortico-striatalis rendszer kb. 110 millió axont tartalmaz mind-egyik 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 a komplex mozgásfeladatok megoldásában és a mozgásminták 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,



1. ábra

putamen, globus pallidus (GP), nucl. subthalamicus (NST), substantia nigra (SN). A nucleus caudatus (NC) és a putamen együttesen neostriatumnak vagy striatumnak nevezzük. A nucleus lentiformisnak (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 putamen elsősorban a vázizmok mozgását szabályozza, kiesése mozgászavart eredményez, ezért a neve motoros striatum (Alexander és DeLong, 1986).

A caudatum centrális és dorsolaterális része mind a szemmozgásban, mind a mozgásszervezésben, a gondolkodásban, azaz exekutív funkciókban részt vesz. A ventralis és ventromedialis magrésznek a memória, emóciók, a magatartás szabályozása van szerepük (asszociációs striatum és limbicus striatum). 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 ventrolaterális oralis (VLo) és ventralis anterior (VA) magjához. A thalamo-corticalis projekciók főként a szupplementer motoros kéregben, kisebb számban a praemotoros 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 glutamáterg neuronokat tartalmaz. A striatumból mind a GPi-hez és a SNr-hoz GABA-erg és substance P átvitelű neuronok kapcsolnak át, ez a rendszer gátló hatású. A GPi-ből és az SNr-ből ugyancsak gátló hatású GABA-erg pálya éri el a thalamust. A direkt pályarendszer elsősorban D1 dopaminreceptorokat tartalmaz. A thalamus aktiválja a szupplementer motoros kérget, ha a gátlás alól felszabadul, 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 encefalinergerg synapsisok) a GPe-ba vezet, majd innen a nucleus subthalamicusba, amelyet GABA-erg gátlás alatt tart, végül glutamáterg excitatoros synapsisokkal kapcsol vissza a kimeneti magokhoz (GPi, SNr). Az indirekt pálya elsősorban D2 (GABA-encefalinergerg) receptorokat tartalmaz. A cortico-striatalis serkentés a GPe-ban GABA- és encefalinergerg gátlást hoz létre, amely felszabadítja a gátlás alól a nucl. subthalamicust (NST). A NST glutamáterg

rendszeren keresztül aktiválja a kimeneti gátló magokat (GPi és SNr), amelyek a thalamus működését gátolják, így a szupplementer motoros kéreg aktiválása csökken. A SNC-ből származó dopamin a striatum direkt striatopallidális pálya D1-receptor-helyeit serkenti, a D2-receptor-helyeket viszont az indirekt striatopallidális pályában gátolja.

Parkinson-betegségben a substantia nigra pars compacta pusztul, a striatum dopaminhiánya a gátló hatású GABA-erg mechanizmusok aktiválásával jár együtt. A D2-receptorok túlműködése miatt a GPe nem tudja gátolni a nucl. subthalamicust. Az utóbbi túlműködése a GPi és a SNr működését fokozza, amely GABA-erg gátlást okoz a thalamusban – ennek következtében a thalamocorticalis glutamát mediált aktiválás nem jöhet létre. Az eredmény akinesis, rigor és tremor, a járás, állás és posturalis reakciók romlanak. A benu-lással nem járó mozgás- és tónuszavarokat Európában sok helyütt ma is **extrapyramidalis betegségeknek** hívják, amelyek nem járnak reflexeltérésekkel és pyramisjelekkel, szemben a centrális motoneuronok károsodásával. Az „**extrapyramidalis**” kifejezést *Kinnier Wilson* terjesztette el (*Louis*, 1993). Az extrapyramidalis megjelölés jogosultságát az 1980-as években a basalis ganglionok kapcsolatainak felismerése kétséggé tette. A striatum kör ugyanis zárt, kimenete a corticospinalis pálya. Ezen keresztül éri el a gerincvelői motoneuronokat, és nem a pallido-reticulo-spinalis és pallido-nigro-reticularis pályákon. Az extrapyramidalis betegségek helyett ma már *mozgászavarokról*, illetve a *basalis ganglionok betegségéről* 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 magas szintű 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 (*Ghez*, 1991).

A praefrontalis körök működése a mozgásszabályozásban

A mozgás szabályozásában a fentiekén kívül részt vesznek a *szemmozgató*, a *dorsolateralis*, *lateralis-orbitalis*, és *elülső cingularis körök* (*Cumings*, 1993).

a) A *szemmozgató kör* a frontális tekintési központból (Br8) ered, de a praefrontalis és hátsó parietalis kéregből is kap rostokat. Az axonok a caudatum centrális részében, a globus pallidus dorsomedialis részében és a SN ventro-

medialis részében kapcsolnak át, és a VA és a dorso-medialis (DM) thalamusmagok közvetítésével térnek vissza a frontális szemmozgató központba. Ez a kör a saccadok szervezésében játszik szerepet.

- b) A *dorsolateralis praefrontalis kör* a frontális lebeny convexitására 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 a SN-ba kapcsolnak át, majd a thalamus VA és DM magján át visszakapcsolnak a dorsolateralis kéregbe. A kör sérülése *dorsolateralis szindrómát* okoz. Romlanak az exekutív funkciók, a motoros program teljesítése, amely reciprok változtatást és sorozatok teljesítését kívánja (kártakirakó próbák), romlik a folyamatos beszéd. Ezen felül gyengül a flexibilitás, a hipotézisalkotás, a feladatok tanulása és a konstruktív képesség.
- c) *Orbitofrontalis lateralis kör* az inferolateralis (Br10, 11, 12, 13 és 47) praefrontalis kéregből ered, és a nucl. caudatus ventromedialis magrészében kapcsol át, melynek direkt összeköttetése van a pallidummal és a SN rostromedialis részével. A kör is a DM magon átkapcsolva a az orbitofrontalis kéregben zárul. A magatartás- és viselkedésminták kiválasztásában játszik szerepet. Sérülése impulzivitást, gátlástalanságot stb. okoz.
- d) *Elülső cingularis kör*: a Br24, 32 a *limbicus striatumhoz* kapcsolódik (nucl. accumbens, a tuberculum olfactorium, a caudatum és putamen ventromedialis része). A cingulum három részéből a hátsó felső része (Br 24) motoros működésű, a szupplementer mezővel a mozgástervezés, fájdalomelhárítás szolgálatában áll.

Az agytörzs hatása a mozgásszabályozásra

- a) A *tractus vestibulospinalis lateralis* a nucl. vestibularis lateralisból (Deiters) ered; ez a pálya közvetíti a vestibularis beállító és tartási reakciókat a gerincvelő mozgó interneuronjaira és részben a motoneuronokra kifejtett hatás révén.
- b) A *tractus vestibulospinalis medialis* a vestibularis magok egy részéből ered, és a felső háti szakaszig száll le. Interneuronok közbeiktatásával végződik a nyakizmokat ellátó motoneuronokon. Befolyásolja mind a beállító, mind a posturalis reflexeket.
- c) *Corticoreticularis és reticulospinalis pálya*: a szupplementer motoros mezőkből induló rostok egy része a híd és a nyúltvelő FR-ának medialis részéhez halad. Innen indulnak a ventromedialis és dorsolateralis reticulospinalis pályák, amelyek a gerincvelői α - és γ -motoneuronokon kapcsolnak át, így képesek aktiválást vagy gátlást előidézni. A dorsolateralis reticulospinalis pálya rendszerint a pyramispályával együtt sérül, a bénult végtagok spasticus tónusfokozódása alakul ki.
- d) A *tr. tectospinalis* a *tr. rubrospinalisszal* együtt a gerincvelőben interneuronokon végződnek, befolyásolják a fixáláskor szükséges fejtartást, az izomtónust és az egyensúlyt.

Az izomtónus szabályozása

Az izomtónus akaratlan izomfeszülés. Szabályozásának *spinalis* szerkezetei: (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 vestibulo-spinalis pályarendszerek végzik. A belépő rostok nagyobb része a motoneuronokra kapcsol át, melyek a gerincvelői szelvényhez tartozó izom contractióját hozzák létre. Ez a *monosynapticus gerincvelői reflexív*. Az izomorsókon dinamikus és statikus γ -effereensek végződnek. A γ -hurok az izomorsó ingerlékenységét a munkaizomrost rövidüléséhez igazítja. A *polysynapticus szabályozás* lényege, hogy az Aa 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-sejtteket az α -motoneuronok kollaterálisok révén aktiválják, ennek hatására a gátló interneuron gátlódik.

a) *Spasticus tónusfokozódás*: a centrális bénulást kíséri, amely az antigravitációs izmokban (a felső végtagon a hajlítók, az alsón a térdfeszítők és a láb plantarflexorai) lép fel. A spasticus kar passzív lassú nyújtása során az ellenállás fokozódik, a hirtelen nyújtás az ellenállást legyözi (zsebkéstünet). A Br4 area izolált károsodása nem okoz spasmust a bénult végtagokban, viszont a szupplementer és praemotoros területek vagy összeköttetések bántalma, valamint a corticospinalis és reticulospinalis pályák féloldali károsodása praedilectiós, azaz Wernicke–Mann-tónusfokozódást idéz elő. A primer motoros kérgen kívül flaccid paresist okoz a pedunculus cerebri és a nyúltvelői pyramis igen ritka, izolált sérülése is (Formisano et al, 1993). A praemotoros mező izolált károsodásánál a proximalis izmok gyengesége észlelhető, a kar- és kézizmok spasticus tónusával. Féloldali gerincvelő-sérülés után az alsó végtagon nem extenziós, hanem flexiós tónusfokozódás alakulhat ki, az inkomplett harántsérülés paraparesissel és extenziós-adductiós paraspasmusmal 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 gerincvelői corticospinalis pálya lassan kialakuló károsodásának következménye tetra- vagy paraspasmus, a durva izomerő viszont megmarad.

b) *Rigor*. A rigor mind az agonista, mind az antagonista izomzat fokozott tónusa, amely a végtagok minden irányú mozgatasánál egyforma, a mozgatas sebességétől független. A *rigor patofiziológiája*

tisztázatlan. Ismert tény, hogy Parkinson-kórban az inreflexek nem fokozottak, ellentétben a centrális motoneuron laesióval. *Az akinetikus rigid szindróma ismérvei az akinesis vagy bradykinesis és rigor*; a striatum dopaminhiánya következtében alakul ki.

Az **izomtónus csökken**, a hátsó gyök károsodása, a spinalis motoneuronok kiesése, a perifériás kevert idegek bántalma és a mellő gyökér károsodása esetén. A cerebellaris féltekék sérülése azonos oldali hypotoniát okoz. Hirtelen kialakuló gerincvelő-harántlaesio a Monakow-féle diaschysishez vezet (flaccid paresis, areflexia).

A testtartás és tónuseloszlás agytörzsi szabályozása. Beállító és statikus (tartási vagy posturalis) reflexet különböztetünk meg, melyek szerkezetei az agytörzsből találhatók. A beállító reflexek biztosítják, hogy külső ingerek vagy akaratlagos mozgás hatására a testtartás változása ellenére a fej a mozgásindítás előtti pozícióba kerüljön. A tartási/statikus reflexek (tónusos nyaki reflex, a labyrinthusreflexek, a kereszttezett extensor reflex, támasztási reakciók) feladata a testtartás megőrzése, amíg a taktilis, labyrinth és proprioceptív ingerek fennállnak. Élettani körülmények között a posturalis reflexek nagyrészt a leszálló rendszerek befolyása alatt állnak, az agytörzs károsodása esetén azonban a gátlás alól felszabadulnak. A *decerebratiós tartásban* a végtagok extensorainak tónusa fokozódik, amely a nyak- és törzsizmokra is kiterjedt. Decerebratiós tónusfokozódást a nucleus ruber és a vestibularis magok közötti agytörzsi laesio hoz létre. Féloldali sérülések a fenti magasságban az azonos oldali végtagok extenziós, adductiós tónusát idézik elő.

Felhasznált irodalom

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 1986, 9: 357–381.
- 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, Vol 1. 352–369.
- Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol.* 1993, 50: 873–880.
- DeLong MR, Alexander GE. Organization of basal ganglia. In: Asbury AK, McKhann GM, Duus P. *Topical Diagnosis in Neurology.* Georg Thieme Vlg., Stuttgart, New York, 1989.
- 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.
- Fries W, Danek A, Scheidmann K, Hamburger CH. Motor recovery following capsular stroke. *Brain.* 1993, 116: 369–382.
- Ghez C. The cerebellum. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. (eds). *Principles of Neurological Sciences.* 3rd edition. Elsevier, New York, 1991, 626–646.
- Louis ED. The origin of the term „extrapyramidal” within the context of late nineteenth- and early twentieth-century neurology neurophysiology and neuropathology. *J. of the Hist. of Med. and Allied Sci.* 1993; 48: 68-79.

Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák

Dr. Takáts Anamária
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A Parkinson-kór előfordulása a 65 év alatti lakosságban csaknem 200 fő/100 000 lakos, 65 év felett a tíz – húszszorosa. Magyarországon 18–20 000 beteggel számolhatunk. A betegség előfordulása várhatóan nő, a 2040-es évekre a jelenlegi betegszám csaknem négy-szeresével számolnak.

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 alfa-synucleinopathiák közé tartozik.

A Parkinson-kór és a Parkinson-szindrómák a mozgászavarok akinetikus–rigid tünetekkel jellemezhető csoportjába tartoznak. Parkinson-kórban 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. A diagnózist a klinikai tünetek alapján állítjuk fel, jelenleg nincs olyan biológiai marker, laboratóriumi vagy műszeres vizsgálat, ami egyértelműen biztosítaná a kórismét. A funkcionális képalkotó vizsgálatok segíthetnek a Parkinson-kór és a 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.

Parkinson-kórban a motoros tüneteken kívül depresszió, kognitív hanyatlás és autonóm zavarok is kialakulnak. A motoros tünetek között három alaptünetet, hypokinesist, rigort és nyugalmi tremort, különböztünk 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 Parkin-

son-kór nem monosymptomás betegség. Parkinson-kór és essentialis/familiaris tremor együtt is előfordulhat. Parkinson-kórban a levodopa mindig hatásos.

A depresszió Parkinson-kórban 40%-ban fordul elő. Gyakran megelőzi a motoros tüneteket. A depresszióért mindazon struktúrák szerkezeti károsodása tehető felelőssé, amelyekben a hangulati életet szabályozó neurotranszmitterek (dopamin, noradrenalin, szerotonin) termelődnek, így a substantia 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 munkamemória zavarát (rövid távú felidézés, ellentétes ingerek hibás gátlása), az összerendezés, lényeglátás, időbeli elrendezés, az asszociált tanulás és a procedurális tanulás károsodását jelenti. A kivitelezés és megvalósítás zavara (dysexecutiv szindróma) a probléma megoldó gondolkodásban, a jövőre irányuló tervezésben és magatartászavarban (belátás hiánya, kritikátlanság) nyilvánul meg. A már károsodott executiv teljesítmények és a memóriazavar romlása a betegek 40%-ában ún. frontális dementiához vezet. A demencia a késői motoros tünetekkel párhuzamosan alakul ki (Parkinson-kór demencia). A betegség tartam és a demencia súlyosságának összefüggését PET vizsgálatokkal is alátámasztották.

A motoros tünetek után egy éven belül kialakuló demencia diffus Lewy-test betegség lehetőségét, a betegség korai szakaszában jelentkező elesések súlyos frontális tünetekkel progresszív supranuclearis bénulás (PSP) valószínűségét vetik fel. Parkinson-kórban a hypothalamus, az agytörzs, a gerincvelő intermediolateralis sejtcsoportja 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 hő- és vérnyomás szabályozási zavart (orthostaticus hypotonia), vizelettartási zavart, sexualis dysfunctiot foglalnak magukban. Parkinson-kórban gyakori az alvászavar (felébredés, REM változás, tremor, immobilitás, fájdalom), de az alvászavart az antiparkinson terápia is okozhatja (rémálmok, hallu-

cinációk, insomnia, nappali álmoság, elalvás). A betegség szövődhet alvási apnoéval, nyugtalan láb szindrómával (restless leg), magatartászavarral. Parkinson-kórban ismert panasz a zsidbadás, fájdalom, „off”-ban az égő érzés, a görcsös feszülések, a fájdalmas dystoniák. Nem ritka az akathizia, a fejfájás, a nyak- és hátfájdalom.

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

Parkinson-szindróma degeneratív idegrendszeri betegségeiben

Multisystemás atrophia (MSA)

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 betegség entitását szövettani vizsgálatokkal *Papp és mtsai* igazolták. Ezüstözhető oligodendroglia zárványokat mutattak ki, amelyek semmilyen más idegrendszeri betegségben nem fordulnak elő.

Progresszív supranuclearis bénulás (PSP)

A kórkép legjellemzőbb tünete a verticalis tekintés-zavar Parkinson-szindróma tüneteivel mellett. A lefelé tekintés korlátozott elsősorban, a felfelé tekintés gyengesége gyakori idős korban és egyéb Parkinson-szindrómákban is. Míg az akaratlagos lefelé tekintés kivihetetlen, addig a fej passzív hátrahajtasakor, a „babafej-tünet” kiváltása során, a bulbusok lefelé kitérnek. A Parkinson-szindróma tüneteinek közül elsősorban axialis tünetek (pl. rigor a nyakizmokban, törzsbradykinesia) 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 szem 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 tüneteinek közé sorolható.

Corticobasalis degeneráció (CBD)

A basalis ganglionok működészavarára és corticobasalis, gyakran a domináns parietalis kéreg károsodására utaló tünetek alakulnak ki. Féloldali, akinetikus-rigid, dystoniás végtag a betegség jellemző tünete. Apraxia (ideomotoros vagy tagkinetikus apraxia), chorea, myoclonus, tartási zavar, akciós tremor, corticalis érzékszavar (pl. astereognosis, dyscrimatiós zavar), aphasia, pyramis és pseudobulbaris tünetek alakulhatnak ki. Jellemző az ún. „idegen kéz” jelenség: az érintett végtagban komplex, akaratlagosan nem befolyásolható mozgások lépnek fel.

Parkinson-szindróma dementiákban

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, epizódikus delírium, 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 akinetikus tüneteivel alakulhatnak ki. A neuroleptikus kezelés gyakran súlyosbítja a mozgászavart, ezt nevezik neuroleptikus érzékenységnek. Gyakori az autonóm zavar is.

Frontotemporalis demencia

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

Irodalom

Litvan I, Bathia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi ND, Shults C, Wenning GK. SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee Report. Mov Disord 2003; 18: 467-486.

A Parkinson-kór diagnózisa

Dr. Dibó György
Szeged M.J.V.Ö.
Szakorvosi Ellátás,
Neurológia

Diagnózis felállítása (I.)

A Brit Agybank (*Hughes és mtsai, 1999*) nemzetközileg ma is elfogadott kritériumai alapján a Parkinson-kór (PK) klinikai diagnózisa a motoros panasz/tünetes stádiumában állítható fel. Legalább két fő motoros kórjel kimutatható: az egyik a **bradykinesis**, a másik a **nyugalmi tremor** vagy a **rigor** (mind a kettő egyszerre is lehet). Ezek a panaszok/kórjelek féloldaliak és az aszimmetriát később is megtartják. L-dopa/dopamin (DA) agonista adására hatékonyan javíthatók. A kórlefordulás során később megjelenik egy negyedik főtünetként jellemzett változás, a **tartási instabilitás**.

Felismerjük-e idejekorán a betegség fennállását? Idősebb korban a közvélekedés és talán az orvosi szakma képviselői is hajlamosak a mozgás és pszichomotoros program változását az öregedés vejejárójának tekinteni. Jelentős az a prospektív jellegű megfigyelés, mely szerint a depresszió kb. 7 évvel előzi meg a motoros panaszok/tünetek megjelenését.

Diagnózis felállítása (II.)

Fenntartva a korábbi kritériumrendszert, továbbfejlesztették azt (*Gelb és mtsai, 1999*). „A” csoportban megtartották, mint jellemzőket, a fent említett 4 főtünetet. „B” csoportban sorolták fel azokat a neurológiai gócjeleket és jelenségeket, amelyek a betegség kezdetén arra utalnak, hogy NEM PARKINSON-KÓR-os a vizsgált személy: posturalis instabilitás, freezing, hallucinációk, demencia, supranuclearis szemizombénulás, súlyos, ún. terapiarezisztens dysautonomia.

Három diagnosztikai szintet állapítottak meg, amelyből kettő érinti a klinikust:

- ▶ **Lehetséges:** 2-4 „A” csoportos gócjel és nincs „B” csoportos/vagy a tünetek kevesebb ideje, mint 3 éve állnak csak fenn és nem „B” csoportosak, alapos és tartós L-DOPA és/vagy DA agonista hatást lehet dokumentálni/vagy a beteg még nem próbálkozott adekvát gyógyszerdózissal;
- ▶ **Valószínű:** Négy „A” csoportos kórjelből három észlelhető és nincs „B” csoportos kórjel (legalább 3 éves betegségtartam alatt) és alapos és tartós

L-DOPA és/vagy DA agonista hatást lehet dokumentálni.

- ▶ A harmadik szint, a „biztos” betegség kategória csak kórbonctani megerősítéssel állítható fel.

A közvetlen patofiziológiai folyamatról ma is azt fogadjuk el, hogy a motoros tünetekért felelős folyamat az, amely elpusztítja a substantia nigra (SN) pars compactájában a dopaminerg neuronok több, mint 60%-át. Ennek az lesz a következménye, hogy a striatum területén ennél kifejezettebb mértékben csökken a DA tartalom. A receptor működéseken keresztül ez mérhető (PET, SPECT). Az is közismert, hogy minden monoaminerg neuron rendszer károsodik (sőt hosszabb idő után a kolinerg is). Különböző életkorban elhalt személyek boncolása során kiderült, hogy az eddig is az idegrendszer számos területén észlelhető, ismert patológiai jelenségek Lewy-testek és Lewyneuritek a motoros tünetes megjelenése előtt megtalálhatók a Meissner- és Auerbach-plexusokban, az olfaktoros rendszerben, az agytörzs distalis részeiben is. Az is világossá vált, hogy a teljes agykérget érintheti a folyamat. Természetesen az elhaltak jelentős része nem szenvedett motoros tünetek alapján diagnosztizált Parkinson-kórban.

Az utóbbi időszakban nyilvánvalóvá vált, hogy a motoros tünetes előtt is lehetnek panaszok, melyek legalábbis egyelőre retrospektíve Parkinson-kórra utalnak. Ezek általában nem szomatikus mozgatórendszerbeli jelek, tehát ezt a szakaszt ma **premotoros fázsának** is nevezhetjük. Ennek az az érdekessége, hogy összefüggés mutatható ki egyes tünetek és a később jelentkező szomatomotoros oldaliság között. Melyek ezek közül a legfontosabbak, amelyek együttes fennállása PK-ra utal?

A **szaglászavar** 70–90% (*Müller és mtsai, 2002*), az **obstipatio**, az **alvás érintettsége** (66%) (*Garcia-Borreguero és mtsai, 2003*) a **hangulatzavar** (anhedonia vezetésével).

A betegek kivizsgálása során a motoros érintettség időszakában az alábbi tünetcsoportok ismerhetők fel:

Alvászavar. Csökkent teljes alvási idő, gyakoribb ébredésszám, csökkent alváshatásosság, az alvásciklus feltöredezettsége, csökkent alvási orsó szám, 3 és 4 stá-

dium, REM alvás idő és REM latencia. Nagyobb számban észlelhetők arousal-ok. Ezek miatt nappali aluszékonyság jelenik meg. Maga a cirkadián ritmus is változhat. Az alvás feltöredezettséghez az alvás alatti motoros jelenségek is hozzájárulhatnak: elemi mozgás jelenségek 10-szer gyakoribbak, mint kontroll személyeken, nyugtalan láb jelensége, a REM alvás magatartászavar elemei és a parasomniák csoportja: élénk, esetleg kellemtelen álmok, éjszakai vokalizáció, beszéd, hallucinációk, somnambulismus, pánikrohamok.

Affektív változások: anhedonia, dysphoria, dysthymia, csökkent motiváció és érdeklődés a környezet iránt, reménytelenség érzete – pesszimizmus, az önértékelés zavara – hibás cselekedet érzése, csökkent reakciókészség emocionális ingerekre, irritabilitás.

Kognitív zavarok: dysexecutiv szindróma: munka (visuspatialis) memória, koncepció kialakítás, a figyelem környezetváltozással kapcsolatos gyors adaptációjának (set shifting) zavara, beszédfolyamatosság csökkenése, epizódikus memória, procedurális tanulás zavara.

Magatartás változása: kifejezett „jutalmazásfüggő”, csökkent „újdonságkereső” (bal oldali motoros tünettán, nincs korreláció, mesolimbicus), fokozott „kár-elkerülő (jobb oldali motoros tünettánal korrelál, striatum), a reaktibilitás (bradyphrenia) zavara.

Szomatomotoros tünetek: mozgásprogramváltás zavara - hypo-bradykinesis, rigor, nyugalmi tremor.

Autonóm tünetek: sialorrhoea, seborrhoea, gastro-intestinalis traktus motilitás zavara, cardiorespiratoricus rendszer zavara, potenciazavar, széklet-vizelettartás zavara.

Műszeres vizsgálatok a Parkinson-kór differenciáldiagnózisát, másrészt az állapot követését teszik lehetővé, ezzel segítik az optimális gyógykezelést.

Mindenek előtt lényeges a pontos **anamnézis**. Az alapos fizikális vizsgálat felhívja a figyelmet a comorbid tünetekre. A szokásos neurológiai vizsgálatot ki kell egészíteni céltesztekkel, melyek már a kórlefo-lyás-gyógyszerbeállítás megítéléshez is kellenek. Ezt pedig nem szabad elhanyagolni, mert a hatékony anti-parkinsonos terápia része a klinikai diagnózisnak az idő teltével. Ilyenek a Parkinson-betegek *egységes klinikai értékelő skálája* (UPDRS) I. és III. szakasza, pontrakó teszt, a beteg programváltása 3–5 m-es távon járva ülő helyzetből kezdve és végezve (up-and-go teszt), az óra rajzolás teszt, a csigavonal rajzolás teszt, a *Beck-depressziós önértékelő skála*, a *Benton térbeli tájékozódási teszt*, a *Mini-mental status kérdőív*, valamint az *orthostasis* vizsgálata.

Lényeges lehet a tremor műszeres vizsgálata, az alvás kérdőív kitöltése után a polygraphiás vizsgálat elvégzése, valamint a szaglász vizsgálata.

Mindenképpen fontos a pajzsmirigy-anyagcsere felmérése és egyéb anyagcsere zavarok iránti információ.

Koponya-MR-vizsgálat: az alapvető anatómiai strukturák áttekintését biztosítja. A rutin szekvenciák használata esetén vascularis Parkinson-szindróma, a multisystemas atrophia, Alzheimer-kór, diffúz Lewy-testes dementia esetén észlelhető eltérés, míg Parkinson-kór esetén nem. Jelentős a diagnosztikus értéke a liquordinamikai méréssel kombinált vizsgálatnak Normál nyomású hydrocephalus esetén.

Funkcionális képalkotó vizsgálatok: egyes Foton Emissziós Tomographia (SPECT) egyre fontosabb szerepet játszik a differenciáldiagnosztikában. Az agyi regionális vérátáramlás-fogadó neuronális apparátus komplex vizsgálata történik a HMPAO-SPECT vizsgálat során. Az első mérést követően a második, kb. négy nap múlva történő ismétlés során a jelölő anyag beadás előtt karboanhidráz-bénítóval blokkoljuk az agyi erek basalis tónusát és ismét megfigyelik a regionális izotópfelvételt. Így elkülöníthető a csökkent izotópfelvétel lehetséges vascularis és/vagy nem vascularis jellege. Parkinson-kór esetében nem mutatkozik eltérés.

Segítséget nyújtanak a receptorvizsgálatok. Ezek között érdemes megemlíteni a dopamin transzporter (DAT) vizsgálatokat, amelyek a striatumban jelzik a praesynapticus aktivitást (*Marshall, Grosset, 2003*). Használható jelölőanyag: [¹²³I] FP-CIT, [^{99m}Tc] TRODAT. Csökkent transzporter aktivitást észlelünk a striatumban, annak egyes elemeiben Parkinson-kór és diffúz Lewy-testes dementia esetén, és ilyenkor klinikailag sikeres a dopamin helyreállító terápia. Alzheimer-kórban, essentialis tremorban, vascularis Parkinson-szindrómában, gyógyszerrel indukált parkinsonismusban nincs csökkenés. Általában a kezelés nem, vagy alig hatásos. A jobb felbontású PET vizsgálatok magas árak miatt egyelőre nem elérhetők. Megjegyzendő, hogy egyes Parkinson-szindrómák nem különíthetők el a PK-tól csak a kórlefo-lyás alapján, a gyógyszerhatás pontos értékelésével. Ezért bizonyos időnként mérlegelni kell ebből a szempontból a kórtörténetet.

Irodalom

- Tandberg E, et al. Mov Disord 1995;10:541-549.*
Hughes AJ, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184.
Gelb DJ, et al. Arch Neurol 1999;56: 33-39.
Tomer R, et al. 1993;34:579-584.
Müller A, et al. J Neural Transm 2002;109:805-811.
Garcia-Borjeuero D, et al. Sleep Medicine Rewievs. 2003; 7:115-129.
Marshall V, Grosset D. Mov Disord 2003;18:1415-1423.

A Parkinson-szindrómák neuropatológiája

Dr. Kovács Tibor
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

Neuropatológiailag a Parkinson-szindrómák (PS) kb. 2/3-át okozza Parkinson-kór (Parkinson's disease, PD), 2–8%-ban vascularis eredetű betegség, míg a fennmaradó részt (kb. 30%-át) más degeneratív betegségek alkotják a következő gyakorisági sorrendben: multisztémás atrophia (MSA), progresszív supranuclearis paresis (Steele–Richardson–Olszewski-betegség, PSP), Alzheimer-kór (AD), diffúz Lewy-test-betegség (DLBD), corticobasalis degeneráció (CBD), frontotemporalis degeneráció. Téves tehát az a nézet, amely a PS-k többségét vascularis eredetűnek tartja. Az alábbiakban a fontosabb betegségek neuropatológiáját foglalom össze.

Parkinson-kór

A substantia nigra (SN) jellegzetes eloszlású pusztulását – a striatum épen maradása mellett – általánosan csak a hatvanas évek elején fogadták el a betegség okaként, míg az intraneuronális cytoplasmaticus hyalin zárvány testeket (Lewy-testek, LB) a betegségre jellemzőnek csak az ötvenes évek óta tartják, a betegség definitív diagnózisának feltételeként pedig csak az utóbbi 10-15 évben fogadták el.

A SN pusztulása funkcionális eloszlású, főként a zona compacta lateralis része pusztul, ami a mesostriatalis pályán keresztül a motoros striatumot (főként a putament) látja el dopaminerg rostokkal. A PD azonban nemcsak a dopaminerg rendszerek betegsége. Közel azonos vagy azonos mértékben károsodik a nagyagykéreg noradrenalinellátó locus coeruleus, a szerotoninnal ellátó raphe magok és a kolinergiasz rendszerrel ellátó basalis magok. A LB-k a temporalis és frontalis lebenyek és a diencephalon limbikus régióiban, a gerincvelő intermediolaterális sejtszlopában és az autonóm ganglionokban is megtalálhatók.

A LB-kban számos cytoskeletális fehérje kimutatható, azonban jellemző markerének az α -synuclein fehérjét tartják. A LB-kban az ubiquitin mediált proteolitikus rendszer is jelen van, kórosan foszforilált tau fehérjét azonban nem tartalmaz. A nagyagykéreg LB-k szferikus, koncentrikus, eosinophil hyalin centrummal bíró képződmények, 8-30 μ m közötti átmérővel. Nemcsak a SN-ban találhatók (Lewy sem ott, hanem a Mey-

nert-magban írta le). A *corticalis LB-k* hematoxilinnel nehezebben festhetők, kevésbé szabályos szerkezetűek, felismerésüket nagyban segíti az ubiquitin-, illetve α -synuclein immunhisztokémia. A PD-ban megfigyelhető demenciával inkább a kérgi α -synuclein immunoreaktív LB-k száma függ össze, gyengébb a korreláció az ubiquitin immunoreaktív LB-k vagy az Alzheimer-típusú elváltozásokkal. Alapvető fontosságú újabb felismerés a Braak-féle stádiumbeosztás (Braak et al, 2004). Eszerint a Lewy-testek a kórlefolyás során legkorábban a nucleus dorsalis n. vagiban és a bulbus olfactoriusban alakulnak ki, majd innen megadott mintázat szerint terjednek tovább. A második szakaszban a locus coeruleus, a harmadikban a substantia nigra, majd a mesocorticalis, ezt követően az asszociációs kérgi területek, végül a primer érzőkérges károsodnak. A betegség motoros tünetei csak a harmadik-negyedik stádiumban jelennek meg, ezért feltételezhető, hogy a neuropatológiai elváltozások már évekkel-évtizedekkel a motoros tünetek megjelenése előtt kialakulnak. Ennek klinikai bizonyítéka, hogy pl. a szaglászárosodás megelőzi a motoros tünetek kialakulását.

Diffúz Lewy-test-betegség

Kevés corticalis típusú LB PD-ban is megfigyelhető, de nagy számban DLBD-ben található. Elsősorban a parahippocampalis és a többi alsó temporalis gyrus, valamint a cingularis gyrus és az insula mélyebb rétegeinek kisebb pyramis sejtjeiben és az amygdalában alakulnak ki. Immuncytokémiájuk hasonló az agytörzsi típusú LB-hoz, azaz pozitív immunreakciót adnak α -synucleinre, ubiquitinre és foszforilált neurofilamentális fehérjékre, de nem taura. Általában Alzheimer-típusú patológia is kíséri, így diffúz plakkok és NFT-k. Jellemzőnek tartják még az agykéreg felsőbb rétegeinek spongiozítását is és az ubiquitin és/vagy α -synuclein pozitív neuriteket a hippocampus CA2-3 régióiban.

Multisztémás atrophia

A MSA az idegrendszer sporadikus, progresszív degeneratív betegsége, amely PS, cerebellaris tünetek

és autonóm zavarok bármilyen kombinációjában megjelenhet. A tünetekhez felső motoneuron laesio is társulhat. A PS-t a striatonigralis degenerációval, a cerebellaris tüneteket az olivopontocerebellaris atrophiaival, az autonóm zavarokat pedig – amelyeket korábban Shy-Drager szindrómaként említenek – a gerincvelő oldalszarvának pusztulásával magyarázták. Az MSA a PS-k 10–14%-át teszi ki. Az MSA legfontosabb hisztológiai jelei az argyrophil oligodendrogliális cytoplasmaticus inclusiók (GCI, Papp–Lantos-testek, PLB), melyek jelenléte a patológiai diagnózis feltétele. Az idegsejtek cytoplasmájában és axonjában, az idegsejtek és az oligodendroglia sejtmagjában közel azonos ultrastruktúrájú zárványok találhatóak (Papp, Lantos, 1994). A PLB-képződéssel járó degeneráció mindhárom oligodendroglia féleségre vonatkozik: az interfascicularis, a szatelita és a perivascularis oligodendroglia is érintett. A PLB-k felszaporodnak a korábban megkíméltnek tartott régiókban is (pl. primer és asszociációs motoros áréák, ezek efferens pályái, az agytörzsi formatio reticularis stb.). A PLB-k meghatározott neuronrendszerekben képződnek, így a suprasegmentalis motoros rendszer (primer és asszociációs motoros kéreg, „pyramis” pálya, motoros striatum, corticocerebellaris pályák) a supraspinalis autonóm szerkezetek valamint mindkét csoport célhelyei.

Az MSA patogenezise alapvetően különbözik más szisztémás idegrendszeri degenerációktól (pl. PD, AD) és kimutatható idegsejt kiesés nélkül is hozzájárulhat egyes klinikai tünetek, pl. az enyhe kognitív deficit kialakulásához. A PLB-k felfedezése MSA-ban a neuroglia-elváltozások intenzív keresését eredményezte más szisztémás idegrendszeri degeneratív betegségben is. Ennek eredményeként mára a legtöbb szisztémás idegrendszeri betegségben megtalálták az oligodendroglia és/vagy az astrocyta fibrillaris-filamentális degenerációját. Éppen ezért a PLB diagnosztikai értéke tovább nőtt (Papp, Kovács, 2006), elsősorban az utóbbi években feltárt α -synuclein pozitivitásuk, valamint a tauopathiákra jellemző foszforilációtól függő tau fehérje hiánya miatt.

Progresszív supranuclearis bénulás (PSP)

A PS-k 2-8%-ot teszi ki. Atrophia látható az agytörzsben (különösen a mesencephalonban), a nucleus lentiformisban, a nagyagykéreg motoros áréáiban, a praefrontalis és elülső parietalis valamint kisebb mértékben a temporalis kéregben is (a kéregatrophia kevésbé jellemző erre a betegségre). A globosus neurofibrillaris kötegek (neurofibrillary tangles, NFT), többsége az agytörzsben 15 nm-es egyenes tubulusokból áll és felépítésükben a két nehezebb hiperfoszforilált patológiás tau (64 és 69 kDa) vesz részt (Dickson, 1999). Ez a hiperfoszforilált patológiás tauból álló cytoplasmaticus zárvány található a neurogliában (astrocytáknak és oligodendrogliaikban) is. A temporalis lebenyek medio-

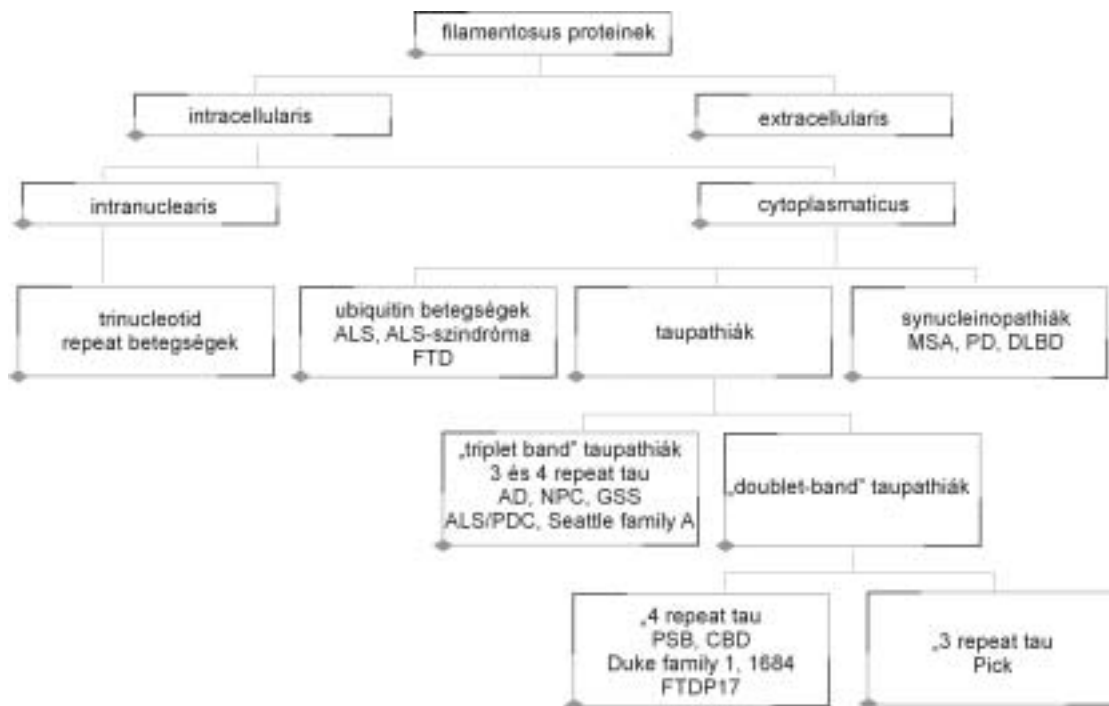
basalis részében lévő NFT-k felépítésében viszont az AD-ra jellemző páros helikális filamentumok dominálnak, amelyek ugyancsak az Alzheimer-típusú demenciára jellemző kóros tau tripletből (69, 65, 55 kDa) épülnek fel. Ellentétben a PD-ral, PSP-ben az idegsejtek a SN medialisabb sejtsoportjaiban is pusztulnak. Innen indulnak a mesocorticalis és mesolimbikus dopaminerg pályák. Ez és a pallidum NFT-vel járó pusztulása a frontostriatalis asszociációs körök funkciózavarát eredményezi és a frontalis kéregben is megtalálható jelentős neurofibrillaris és gliafibrillaris tau patológiával magyarázatot adhat a PSP-ben megfigyelhető frontalis típusú demenciára, ami általában súlyosabb, mint PD-ben. A nagy striatalis neuronok 30-40%-a elpusztul. Pusztul a locus coeruleus és kisebb mértékben a Meynert-mag is. A PSP-re jellegzetesnek tartott elváltozás a hiperfoszforilált taut tartalmazó bolyhos (tufted) astrocyta.

Corticobasalis degeneráció

Az 1968-ban leírt betegséget több néven is említik, úgymint corticodentato-nigralis degeneráció, neuronális achromasia, corticobasalis ganglion degeneráció, corticonigralis degeneráció. A duzzadt (balloon) neuronokat az érintett áréákban (neuronális achromasia) a betegség patológiai jelének tartják. Az utóbbi években feltárt gliális eltérések azonban sokkal értékesebb diagnosztikai jelek. Jellemző a hátsó frontalis és parietalis aszimmetrikus corticalis atrophia az érintett végtaggal ellentétes oldalon. Csökkent a SN és locus coeruleus pigmentációja. Idegsejt pusztuláson és gliosison kívül jellegzetes a kóros tau tartalmú astrocyták (astrocytoplakkok) felszaporodása elsősorban a frontalis lebeny dorsalis részén a szürke- és a fehérállományban. A duzzadt neuronok fénymikroszkóposan eosinophilek, gyengén ezüstözhetőek, hiányzik belőlük a Nissl-granuláció és néha granulo vacuoláris testeket tartalmazhatnak. Erősen festődnek foszforilált tau filamentumok és α -crystallin ellenanyagaival.

Frontotemporalis dementia

A frontotemporalis dementia (FTD) az utóbbi években felfedett betegségcsoport, jellemző formája a „17 kromoszómához kapcsolt frontotemporalis dementia és parkinsonismus” (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17), amely autoszomális domináns módon öröklődik, a tau gén mutációi okozzák. A FTDP-17-ben a fő neuropatológiai eltérés a frontotemporalis atrophia, de általában a hippocampus megkímélt. A basalis ganglionok – a nucleus caudatus, putamen, pallidum és a SN, valamint az amygdala – is atrophiasak. Az esetek nagy részében argyrophil tau pozitív idegsejt és gliazárványok alakulnak ki nagy mennyiségben főleg a frontalis és temporalis lebenyek oligodendrogliaikban, úgy a szürke-,



1. ábra

A neurodegeneratív betegségek felosztása genetikai és morfológiai kritériumok alapján. Extracellularis filamentos fehérjék csak prionbetegségben kizárólagosak, de ilyen még az AD-ban megfigyelhető amyloid plakk is. A filamentos zárványok döntő elhelyezkedése alapján cytoplasmaticus és intranuclearis csoportok formálhatók. Ez utóbbira a trinucleotid repeat betegségek a példa. A cytoplasmaticus zárványokat a tiszta ubiquitin betegségek (ezekben PS nem fordul elő, így részletesebben nem tárgyaljuk), a tauopathiák és a synucleinopathiák képezik, bár ez utóbbiban magzárványok is előfordulnak. A tauopathiákon belül a humán tau mind a hat izoformja megtalálható kóros formában a „triplet band” tauopathiákban, míg a „doublet band” formában vagy a nehezebb (4 repeat: 4 mikrotubulus kötő helyet tartalmazó) vagy a könnyebb (3 repeat) tau szaporodik fel.

mint a fehérállományban. Nincsenek amyloid plakkok és az AD-tól eltérően csak néhány formában található nagymennyiségű NFT. Ritkábban mindhárom kóros tau (60, 64, 69 kDa), gyakrabban azonban a két nehezebb vesz részt a zárványok felépítésében (Buée, Delacourte, 1999).

Konformációs betegségek

E betegségekben (1. ábra) közös, hogy a kóros zárványokat proteáz-rezisztens, megváltozott másodlagos szerkezetű (így aggregálódó) fehérjék alkotják (Carrell, Lomos, 1997). A másodlagos szerkezet változása alapján újabban konformációs betegségeként említik ezeket és a jellegzetes fehérjealkotórész szerint bontják tauopathiára, α -synucleinopathiákra.

Irodalom

1. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121–134.
2. Buée L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999; 9: 681–693.
3. Carrell RW, Lomos DA. Conformational disease. *Lancet* 1997; 350: 134–138.
4. Dickson DW. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 1999; 246 (Suppl 2): II/6-II-15.
5. Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994; 117: 235–243.
6. Papp MI, Kovács T. Multiszisztémás atrophia: új korszak kezdete a neurodegeneratív betegségek történetében. *Ideggy Szle/Clin Neurosci* 2006;59:308–320.

A tremorok differenciáldiagnózisa

Dr. Kamondi Anita
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

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

Tremort az idegrendszer több szerkezetének működészavara előidézhethet. 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 mind a klinikai mind az alapkutató-sok területén kétszeresére emelkedett a tremorral kapcsolatos vizsgálatok száma: míg 1984-1994 között Parkinson-tremor (PT) és esszenciális tremor (ET) témakörben összesen 1023 közlemény jelent meg, ugyanez a szám 1995-2005 között már 2128 (PubMed, 2006. július, keresőszó: „essential tremor”, „Parkinson tremor”). A fokozott érdeklődés hátterében álló legfon-

tosabb ok az, 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 egyéb 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 sajátságai alapján egyszerű mechanikus rendszernek tekinthetők, amely tömegtől (I) és rugalmasságtól (K) függő frekvenciával (ω) oszcillál. Az oszcilláció frekvenciáját az $\omega = \sqrt{1/I}$ egyenlet írja le. Az izomműködés suprasegmentális („long-loop”) és segmentális 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, ez az érték a felső végtagon általában magasabb, az alsó végtagon alacsonyabb. 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 neuron hálózatok a perifériáról származó impulzusoktól részben független ritmusos aktivitást tartanak fenn, mely kóros, ritmusos izomműködést eredményez. Az oszcilláció frekvenciáját a sejtek kapcsolatai és külső tényezők befolyásolják. A thalamo-corticalis és basalis ganglion körök centrális oszcillátorait tartjuk a Parkinson-kórban megjelenő tremor generátorainak. Az olivocerebellaris eredetű centrális oszcillációt az oliva inferior neuronok dendrodendritikus elektromos szinapszisekon keresztül terjedő, ritmusos, 0,5–12 Hz-es membránfeszültség váltakozása biztosítja. Az oszcilláció a thalamus közvetítésével a somatosensoros neuronok, direkt cerebellaris kapcsolatok révén (kúszórostok) pedig a Purkinje-sejtek és a mély cerebellaris

1. táblázat

Tremorral járó leggyakoribb kórállapotok

- ▶ Esszenciális tremor
- ▶ Parkinson-kór
- ▶ Wilson-kór
- ▶ Huntington-kór
- ▶ Multisystemás atrophia
- ▶ Fahr-betegség
- ▶ Anyagcsere zavarok (hepatikus encephalopathia, hypoglykaemia, hyperthyreosis, hypocalcaemia stb.)
- ▶ Delirium tremens
- ▶ DOPA-responsív dystonia
- ▶ Progresszív myoclonusos 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

magok neuronjainak ritmusos aktiválódását hozza létre. Az olivocerebellaris centrális oszcillátor feltehetőleg részt vesz az esszenciális tremor kialakításában.

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

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

- I. *Nyugalmi tremor*: teljes nyugalomban figyelhető meg, célirányos mozgásnál megszűnik, mentális tevékenység vagy az ellenkező végtaggal végzett mozgás hatására amplitúdója változhat.
- II. *Akcións tremor*: akaratlagos izom összehúzódás során jelentkező tremor, melynek a következő alcsoportja 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 tremor, mely nem irányított mozgáskor,
 - (2) intencionális tremor, amely célirányos mozgáskor,
 - (3) feladatspecifikus kinetikus tremor, mely speciális motoros tevékenység során, és
 - (4) izometrikus tremor, 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 alsóvégtagon (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 együttjáró 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, s ez késleltetheti a kezelést. Nehézséget jelenthet az is, hogy különböző tremorral járó betegségek együtt is felléphetnek, 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-szindró-

mák elkülönítéséhez a klinikai vizsgálatok és az objektív tremorometriás mérések egyaránt szükségesek.

A klinikai vizsgálat során meg kell határozni, hogy a tremor melyik testrészt érinti, illetve hogy milyen helyzet vagy körülmény aktiválja. A különböző típusú tremorok kevert formában is megjelenhetnek.

Fontos megjegyezni, hogy nyugalmi tremor nem kizárólag Parkinson-kórban fordulhat elő, mert pl. esszenciális tremor is megjelenhet nyugalomban, tehát az aktiválódás módja alapján a betegség diagnózisa nem minden esetben határozható meg.

Tremoros beteg *klinikai vizsgálatakor* az alábbi **neurológiai kórjeleket** keressük: akinesia/bradykinesia, izomtónus zavar, 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 alkoholfogyasztás után?
- ▶ Van-e oldalkülönbség a tremor erősségében és az esetleges egyéb motoros tünetekben?
- ▶ Szed-e a beteg olyan gyógyszert, amely tremort okozhat (2. táblázat)? A gyógyszerek egy része fokozott fiziológiás tremort okoz, melyet nehéz elkülöníteni az esszenciális tremortól.

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, szerotoninreuptakegátlók
- ▶ Hormonok
tiroxin, calcitonin, medroxyprogesteron, epinefrin
- ▶ Bronchodilatátorok
salbutamol, salmeterol
- ▶ Neuroleptikumok és dopamin depletálók
haloperidol, cinnarizin, reserpin, tetrabenazin
- ▶ Immunszuppresszánsok, kemoterápiás szerek
tacrolim, cyclosporin, interferon-alfa, tamoxifen
- ▶ Egyéb hatóanyagok
barbiturátok, benzodiazepinek, Ca-csatorna-blokkolók, noradrenerg agonisták, nehézfémek

Ha a *tremor hirtelen* alakul ki, érdemes képalkotó vizsgálatot kérni elsősorban az agytörzs, a cerebellum és a törzdúcok 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 az elkülönítésben, ugyanis az esszenciális tremort az alkohol javíthatja.

A tremorok frekvenciája egyes betegségekben jellemző. 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 biofizikai paramétereinek mérésére is.

Az egyik leggyakrabban alkalmazott tremorometriás eljárás során a végtagra akcelerometert 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 teljesítményspektrum alatti területet két egyenlő részre osztó frekvenciaérték), a *frekvencia diszperzió* (FD: az a frekvenciaérték, melyet a KF-hoz hozzáadva illetve a KF-ből kivonva a teljesítményspektrum alatti terület 68%-át tartalmazó frekvenciasávot kapjuk) és a *harmonikus index* (HI: a tremor szabályosságát jelző érték, minél közelebb van 1-hez, a tremor-görbe annál jobban közelít a szinusz-függvényhez). A matematikai eljárás lehetőséget ad a tremor jellemzők időbeli változásának mennyiségi meghatározására is.

Bár a középfrekvencia önmagában nem elégséges diagnosztikai kritérium, ismerete segít a tremor típusának meghatározásában. A fiziológiás 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

között a tremorfrekvenciája, a többi esetben 6 Hz fölötti értéket kapunk. Ha a középfrekvencia 4 Hz alatt van, akkor Holmes-vagy cerebellaris-tremor a diagnózis. A tremorfrekvenciát a centrális oszcillátorok és a végtag saját rezonancia-frekvenciája (perifériás oszcillátor rendszer) együttesen határozza meg. A rezonancia-frekvencia a végtag terhelésével befolyásolható. Fiziológias tremor esetén a végtag megterhelése a tremor frekvenciáját több mint 1 Hz-cel csökkenti, míg esszenciális tremorban és Parkinson-kórban a frekvenciacsökkenés nem haladja meg az 1 Hz-et.

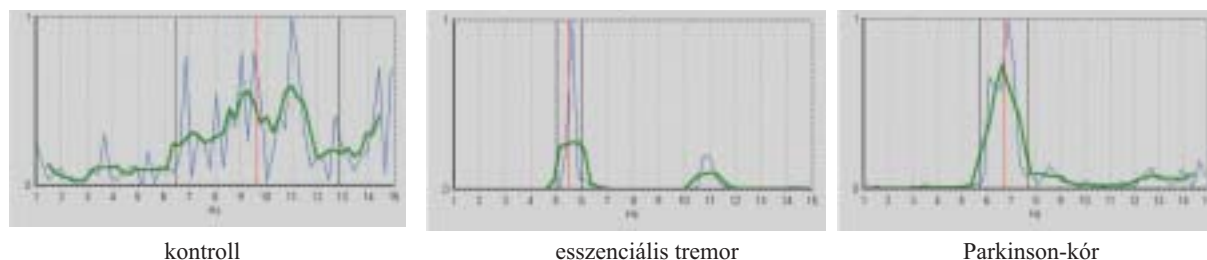
A intenzitás alapján nem lehet a különböző tremortípusokat elkülöníteni, ez az adat csak egyéb paraméterekkel együtt használható. Parkinson-kórban a kézremegés az egyéb motoros tünetekkel együtt általában aszimmetrikus, ez az oldalkülönbség a betegség lefolyása során megmarad. Tremorometriás vizsgálatok azt igazolják, hogy 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 erős, ritkábban előfordul kifejezett intenzitásbeli különbség. Az objektív vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a KF- és az FD-értékek még akkor is szimmetrikusan romlanak, ha a remegés erőssége a két oldalon jelentősen különbözik.

A tremorometria lehetőséget nyújt a tremor mérésén kívül a betegek motoros teljesítményeinek vizsgálatára is.

A *ritmustartás* képessége már a klinikai tünetek megjelenése előtt zavart lehet Parkinson-kórban, míg esszenciális tremorban sokáig megtartott. A ritmustartást érintésérzékelő dobbal vizsgáljuk gyors alternáló mozgás, valamint magas és alacsony frekvenciájú (1 és 2.5 Hz) ujj- és kézmozgás során.

Meghatározhatjuk azt a legmagasabb frekvenciát, amellyel a betegek pronációs-szupinációs mozgást, illetve az ujjdobolást képesek végezni (*maximális követési frekvencia*)

Az egyszerű *reakcióidő* szintén értékes adat lehet, elsősorban a bradykinesissel járó betegségek elkülönítésénél.



1. ábra

Egészséges személy, esszenciális tremoros és Parkinson-kóros beteg Fourier transzformációval nyert tremorometriás görbéje. A piros függőleges vonal jelzi a középfrekvencia értéket, a két fekete függőleges vonal közötti távolság a frekvencia diszperzió. Látható, hogy ET-ban és PT-ban is a középfrekvencia lefelé tolódik és a frekvencia diszperzió jellegetesen beszűkül.

A funkcionális tremor felismerésében is szerepe van a tremorometriának, mert segítségével pontosan mérhető a figyelemelterelésre bekövetkező változás, illetve követéses vizsgálatok eltérő frekvencia adatokat igazolhatnak. A psychogen tremor általában hirtelen kezdődik, gyakran valamilyen psychesen megterhelő eseményt követően. A diagnózis csak akkor állapítható meg, ha valamennyi egyéb lehetséges okot (organikus tremor-szindrómák, gyógyszer által indukált tremor, anyagcsere zavar stb.) kizártunk. A funkcionális tremor általában nyugalmi és kinetikus remegés keveréke, mindkét oldalon megfigyelhető, lehet folyamatos vagy csak időszakosan jelentkező, érdekes módon ujjtremor szinte soha nem fordul elő. Ha a beteget megkérjük, hogy egyik kezével ritmusosan kopogjon, a másik kéz tremora gyakran megszűnik vagy frekvenciája a ritmikus mozgás frekvenciájához közelít.

A tremorometriás vizsgálat előtti 3 napon lehetőleg mellőzni kell minden olyan szert, melynek tremort okozó mellékhatása van. 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 érhetőek el.

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

Irodalom

- 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.
- Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl3):S41-48.
- Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:133-144.
- Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000; 54(Suppl4):S2-6.
- 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.
- Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-110.

A Parkinson-kór gyógyszeres kezelése

Dr. Takáts Annamária
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A Parkinson-kór gyógyszeres kezelésének irányelveit legutóbb az EFNS Glasgow-ban tartott konferenciáján (2006. szeptember 2-5.) foglalták össze. Ezeket az irányelvek követjük Magyarországon is. Az evidenciák figyelembe vétele tanácsos, de a tapasztalat alapján hatékony szerek is alkalmazhatók. A kezelést a beteg és kezelőorvosa együtt választja meg (1. táblázat).

A korszerű gyógyszeres kezelésnek az alábbi két problémát kellene megoldania:

1. a betegség korai stádiumában lassítani a progresszió ütemét (neuroprotektív terápia), és késleltetni vagy kivédeni a levodopa által okozott motoros fluktuáció kialakulását (pl. dopaminagonistákkal),
2. a motoros fluktuáció enyhítése/megszüntetése (COMT gátlókkal), valamint a késői stádium nem dopamin hiánnyal magyarázható tüneteinek (pl. freezing, tartási instabilitás, dementia) javítása.

Levodopa: bevezetése óta a leghatékonyabb szer („gold standard”). Javította a betegség tüneteit, 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. Kiderült, hogy a levodopa nem toxikus astrocyták jelenlétében. In vivo bizonyíték a levodopa toxicitása ellen, hogy a krónikus kezelés alatt nem csökken a dopamin neuronok száma a substantia nigrában, továbbá a levodopa nem idézi elő a substantia nigra sejtjeinek a pusztulását: levodopával kezelt és kezeletlen esetekben nem találtak különbséget a substantia nigra sejtjei között. Egészséges egyéneknek adva levodopát nem alakul ki a substantia nigra sejtjeiben degeneratív károsodás.

A levodopa kezelés korlátját a krónikus alkalmazás során kialakuló diszkinéziák 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 psychosisot okozhat. Ezért van helye minden levodopa késleltető, illetve spóroló (levodopa dózist csökkentő) stratégiának.

A levodopa kezelés megkezdése individuális, a funkciózavar mértékétől függ. A funkciózavart befolyásolja, hogy a tünetek a dominans vagy subdominans kézen jelentkeznek-e először, a beteg munkaképes életkorban van -e vagy sem, munkaképességét hogyan befolyásolják a betegség tünete.

A korszerű kezelés a módosított levodopa terápiát jelenti, amivel a tartós levodopa kezelés fent említett hátrányait próbáljuk meg elkerülni, illetve késleltetni.

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

A nem ergotamin származékú vegyületeknek (pramipexol, ropinirol) mellékhatás profilja kedvezőbb, és különböző farmakodinamiás hatásuk (a különböző dopamin receptorokon nem egyforma mértékben hatnak) is előnyös lehet.

A ropinirol versus levodopa kezelést folytatva a betegség korai stádiumában a ropinirol csökkenti a levodopa által okozott diszkinéziákat. Hasonlóak az eredmények pramipexol kezelés esetében is. Az apomorphin ún. rescue-drug a gyógyszerbeviteltől független, random motoros fluktuációk kezelésére.

A dopaminagonisták indikációja: monoterápia a betegség korai szakaszában és kombinált terápia (együttadva levodopával és minden más antiparkinson szerrel) a későbbi stádiumokban. 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 a motoros fluktuációban a dopaminagonisták beállításával csökkenteni lehet a napi levodopa mennyiséget.

Funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményei alapján mind a ropinirol (REAL-PET vizsgálat), mind pedig a pramipexol (CALM-PD vizsgálat) esetében emberben is feltételezhető e szerek progressziót csökkentő hatása.

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 kiemelik a CDS jelentőségét. Ezért tanácsolják kezdetben a controlled release levodopa készítmények beállítását, bár a motoros fluktuáció késleltetésére nincsenek evidenciák. A már kialakult motoros fluktuációban (wearing off is) jelenleg a COMT-gátlók (entacapon, tolcapon) a leghatékonyabbak. Az utóbbi két évben a CDS biztosítása érdekében javasolják, hogy a levodopát kezdettől adjuk együtt COMT-gátlóval. A levodopa legújabb formája, a Stalevo egy tablettában tartalmazza levodopát, a perifériás dekarboxiláz gátlót (carbidopa) és a COMT - gátlót (entacapon).

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

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

MAO-B gátlók: (selegilin, rasagilin) a betegség kezdetén monoterápiában és késői kombinációban bármikor és bármivel együttadhatók. A DATATOP vizsgálat alapján a selegilin neuroprotektív hatása sejthető. A kezdettől selegilint szedő betegek szignifikánsan ké-

sőbb igényeltek levodopa kezelést a kontroll csoportokkal (tokoferol, placebo) szemben.

A rasagilin második generációs, irreverzibilis, szelektív monoaminoxidáz-B (MAO-B) gátló. Fokozza a dopaminerg aktivitást, ezért 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 módosító hatását, aminek szerepe lehet a Parkinson-kór progressziójának a lassításában.

A rasagilin 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. A LARGO vizsgálat eredménye szerint motoros fluktuációban a rasagilin hatékonysága az entacaponéhoz hasonló. A napi egyszeri adagolás – bevezető titrálás nélkül – kényelmes alkalmazást, illetve beállítást biztosít.

NMDA-antagonisták (amantadinszármazékok): az egyetlen hatástani csoportot képviselik, amelyik nem a dopamin, hanem a glutamát rendszeren keresztül hat. Több közleményben számoltak be arról, hogy levodopa csökkentés nélkül is mérsékelhetik a diszkinéziákat. Az életveszélyt jelentő akinetikus krízisben amantadin szulfát infúzió a választandó szer. Hatékonyak kezdeti monoterápiában, később a betegség bár-

1. táblázat

Parkinson-kór gyógyszeres kezelése

ELŐNYÖK	HÁTRÁNYOK
<p>Levodopa kezelés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ a leghatékonyabb tüneti szer ▶ Parkinson-kórban mindig hatékony ▶ csökkenti a mortalitást 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ a betegek többségében kialakul diszkinézia ▶ motoros fluktuáció ▶ szedatív hatás, pszichiátriai tünetek ▶ nem hat minden tünetre (pl. freezing, tartási instabilitás, autonóm zavarok, dementia) ▶ nem állítja meg a betegség progresszióját ▶ oxidatív metabolitjai miatt fokozhatja a betegség progresszióját
<p>Dopaminagonista kezelés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ antiparkinsonos hatás mono- és kombinált terápiaiban ▶ kevesebb motoros szövődmény ▶ metabolizmusuk során nem alakulnak ki toxikus szabad gyökök ▶ levodopa-spóroló hatás ▶ potenciális neuroprotektív hatás 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ hallucináció, psychosis ▶ ergotizmus (erythromelalgia, bokaduzzanat) ▶ szedatív mellékhatás ▶ a motoros szövődményeket csak részben tudják kivédeni ▶ nem hat a betegség minden tünetére (pl. freezing, tartási instabilitás, autonóm zavarok, dementia) ▶ nem állítja meg a betegség progresszióját
<p>Amantadin kezelés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ antiparkinsonos hatás ▶ diszkinéziát csökkentő hatás ▶ lehetséges neuroprotektív hatás 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ korlátozott antiparkinsonos hatás ▶ tolerancia kialakulása ▶ kognitív mellékhatások

melyik stádiumában bármelyik antiparkinson szerrel együttadhatók.

Antikolinerg szerek: indikációs területük beszűkült. Tremor domináns 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.

Terápiás vázlat

- ▶ **A diagnózis felállításakor vagy utána fél éven belül** (a funkciózavartól függetlenül) neuroprotektív kezelés:
 - ▶ dopaminagonista (dózisa individuális) és/vagy selegilin (2-szer 5 mg naponta) és/vagy amantadin (2-szer 100 mg amantadin hydrochlorid vagy 3-szor 100 mg amantadinsulfat)
- ▶ **Fukciózavart okozó tünetek esetében tüneti kezelés** megkezdése:
 - ▶ **dopaminagonisták, levodopa + COMT gátló** (dózis individuális)
 - ▶ antikolinerg szerek tremor domináns formában (dózis individuális)
 - ▶ amantadin (2-szer 100 mg amantadin hydrochlorid vagy 3-szor 100 mg amantadinsulfat, utóbbi napi 600 mg-ig emelhető)

- ▶ **Progresszió esetén:**
 - ▶ **dopaminagonista dózis emelés**
 - ▶ levodopa emelés (individuális dózis)
 - ▶ **dopaminagonista beállítása** (késői kombináció levodopával)
- ▶ **Motoros fluktuáció és diszkinéziák** 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 maximum napi 2400 mg)

Műtét: gyógyszeresen nem javítható állapotban a műtétet kell mérlegelni.

Irodalom

- Parkinson Study group: Management of Parkinson's Disease: An Evidence – Based Review. Mov Disord 2003; Vol 17 /Suppl 4/.*
- Olanow CW, Watts RL, Kollhr WC: An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson's Disease (2001): Treatment Guidelines. Neurology 2001; Vol 11 Suppl.*
- Management of Parkinson's Disease: An Evidence – Based Review. The Movement Disorder Society's, September 2004, Vienna*
- Martin H. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Teaching Course 1.1, Glasgow, 2006. szeptember 2-5.*

Primer degeneratív dementiák klinikuma

Dr. Kovács Tibor
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A dementia a DSM-IV. kritériumok alapján olyan progresszív memóriazavar, amelyhez kognitív neurológiai tünetek (aphasia, agnosia, apraxia, exekutív funkciók zavara) csatlakoznak (Knopman et al, 2001), melyek a mindennapi életben, a munkában problémát okoznak a betegnek és a megelőző magasabb teljesítmény romlását jelentik. A fejlett országokban növekszik az idős emberek aránya, és mivel a dementia idős korban gyakoribb, a betegek eltartása egészségügyi-gazdasági problémát okoz.

A dementiák többsége a 65 éves életkor felett idegrendszeri eredetű, ezeket az ideg és gliasejtek irreverzibilis degenerációja okozza, kisebb részük extraneurális betegségek következménye, egy részük reverzibilis.

Az agykéreg kiterjedt vagy a memória és a kognitív működésekben szerepet játszó területeinek sérülése ún. corticalis típusú dementiához vezet, melyre jellemző az aphasia, a normális tempójú gondolkodás, a dysarthria hiánya, a régmúlta emlékezés fokozatos romlása, a rövid távú memória korai károsodása (mely segítséggel sem javul), a gyakori pszichiátriai tünetek a betegség késői stádiumaiban, a hyperkinesisek hiánya (myoclonus lehet) és az izomtónus szabályozásának zavara (rigor vagy paratonia). Ebbe a csoportba tartozik az Alzheimer-kór (AK) és a Creutzfeldt–Jakob-betegség. A kérgi területek subcorticalis kapcsolatainak sérülése is ún. subcorticalis dementiához vezet, melyben a dementia a betegség járulékos tünete. Jellemző a meglasztott gondolkodás, a dysarthria, a depresszió, a testtartás zavarai, hyperkinesisek, az izomzat hyper- vagy hypotoniája. Erre példa a Parkinson-kór, a Huntington-chorea és a multiinfarct dementia.

Alzheimer-kór

A 65 év feletti dementiák kb. 50–80%-át az AK okozza. A 65 év alatti életkorban jelentkező familiáris formák öröklésmenete autoszómális domináns, eddig az amyloid prekursor gén (21. kromoszóma), a presenilin 1 (14. kromoszóma) és a presenilin 2 (1. kromoszóma) génmutációkat ismertük meg. A sporadikus, késői kezdetű formák kifejlődésének rizikófaktoraik az életkor, a genetikai hajlam, a női nem, az iskolázottság hiánya, a fejsérülés és a vascularis kockázati tényezők.

Önmagában elfogadott kockázati tényező az apolipoprotein-E ε4 allél.

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

Az AK diagnózisának irányelveit a Neurológiai és Pszichiátriai Szakmai Kollégiumok fogalmazták meg (www.psychiatriaikollegium.hu). A klinikai diagnosztikai kritériumok közül az NINCDS-ADRDA a legelterjedtebb (1. táblázat). Fontos a TSH és a B₁₂-vitamin meghatározása. 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 kamraszarv 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 használatát nem javasolt. A PET elsősorban atípusos formákban segíthet az AK-ra jellemző temporoparietális kétoldali hypometabolizmus kimutatásában.

A neuropszichológiai vizsgálatok segítenek a memóriazavar és más kognitív tünetek felmérésében. Tájékoztató vizsgálatra használható a módosított Mini Mental teszt és az órarajzoló teszt. Ezek mellett a különböző centrumok különböző tesztesomagokat használnak. A memóriatesztek közül elterjedt még a szópár-próba, a Rey–Oesterrieth-féle ábramásolás, az SKT, a praefrontalis funkciók vizsgálatára pedig a Wisconsin Card Sorting teszt.

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 sú-

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	<p><i>Klinikai kritériumok:</i></p> <p>Dementia Két vagy több kognitív terület károsodása Progresszív Nincs tudatzavar A betegség kezdete 40-90 év közötti Más szisztémás vagy idegrendszeri betegség hiánya, mely demenciát okozhat</p> <p><i>Támogató kritériumok</i></p> <p>Progresszív aphasia, apraxia vagy agnosia Viselkedésváltozás, károsodott napi aktivitás Hasonló betegség előfordulása a családban, különösen neuropatológiai diagnózissal Laboratóriumi vizsgálatok Rutin vizsgálatokkal negatív liquor Negatív EEG vagy nem specifikus eltérések (lassú hullámok) CT sorozatvizsgálatokkal progresszív atrophia</p> <p><i>Nem zárja ki a diagnózist</i></p> <p>Lépcsőzetes lefolyás Társuló depresszió, incontinentia, insomnia, delúziók, illúziók, hallucinációk Neurológiai tünetek, különösen előrehaladott stádiumban: rigor, myoclonus, járászavar Epilepsziás roham előrehaladott állapotban Az életkornak megfelelő negatív CT</p> <p><i>Nem valószínű a diagnózis</i></p> <p>Hirtelen kezdet Góctünetek Epilepsziás roham vagy járászavar a betegség kezdetén</p>
LEHETSÉGES (Possible) AK	<p>Atípusos kezdet, megjelenés vagy klinikai lefolyás Második, demenciát okozó betegség jelenléte, mely azonban nem a dementia okaként számontartott Egyre, fokozatosan romló kognitív deficit más azonosítható ok hiányában</p>
BIZTOS (Definite) AK	<p>Valószínű AK klinikai kritériumai Hisztopatológiai diagnózis biopsziás vagy autopsziás anyagból</p>

lyos, előrehaladott AK-ként a MMSE 0-10 pont közötti értékek tekinthetők.

Enyhe és középsúlyos AK-ban, minimális kognitív deficitben a kognitív tünetek javítására adhatók az ún. nootrop szerek, heterogén hatásmechanizmussal, leginkább tapasztalati alapokon nyugvó alkalmazással. Az acetilkolinészteráz-gátló (AChEI) kezelés elsődlegesen a kognitív, kisebb mértékben a nem kognitív tünetek javítását célozza, emellett a betegség progresszióját is lassítja. Hazánkban a donepezil (Aricept) és a rivastigmine (Exelon) érhető el. Az AChEI gyógyszereket dementia centrumban dolgozó neurológus vagy pszichiáter szakorvos rendelheti.

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

Kidolgozás alatt állnak a β -amyloid termelődését csökkentő β - és γ -szekretáz gátlók, a β -amyloid vakcináció, a β -amyloid aggregációját gátló peptidfragmensek, a kelátképzők, a neurofibrilláris kötegek kóros foszforilációjának gátlószerei. A nem szteroid gyulladáscsökkentőkről kimutatták, hogy tartós szedésük csökkenti az AK kockázatát, ugyanakkor a kifejlődött AK-ban hatástalanok voltak. A koleszterinszintet csökkentő sztatinek tartós szedésének klinikai hatása tisztázatlan.

A nem kognitív tünetek közül a depresszió kezelésében megfontolandó, hogy az idős korban 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 idős korban 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.

Diffúz Lewy-test-betegség (DLTB)

A betegséget 1961-ben írták le, napjainkban a második leggyakoribb degeneratív dementiai tartjuk. A DLTB és a Parkinson-betegséggel társuló dementia viszonya tisztázatlan. A betegség klinikai kritériumai (2. táblázat) között elsődleges a dementia, jellegzetes fluktuációval: a betegek kognitív teljesítménye és éberségi szintje akár percek alatt változhat. Alaptünet 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, multiszipstemas atrophia) hasonlóan a REM alvás és az autonóm funkciók zavara a betegségben gyakori.

Neuropszichológiai tesztek (elsősorban a figyelmi funkciók és visuospatialis képességek vizsgálata), poliszmográfia, autonóm és MR-vizsgálatok mellett a SPECT-tel kimutatható occipitalis hypoperfusio a diagnózist támogatja. A DLTB-ben a levodopa nem hat a Parkinson-szindrómára, viszont gyakran válthat ki neuropszichiátriai tüneteket. A típusos neuroleptikumok kerülendőek, az atípusosak közül hatékony a risperidon, olanzapin, clozapin, quetiapin. Jó hatásúak a kolinészteráz-inhibitorok.

2. táblázat

A diffúz Lewy-testes dementia McKeith-féle kritériumai

ALAPVETŐ KRITÉRIUMOK	Dementia Az alábbiakból kettő: „valószínű (probable)” egy: „lehetséges (possible)” Fluktuáció Visszatérő vizuális hallucinációk Parkinson-szindróma
TÁMOGATÓ KRITÉRIUMOK	Ismétlődő elesések Syncope Átmenti tudatzavar Szipstemas delusiók Tactilis vagy olfactorius hallucinációk REM alvásbetegség Depresszió
MÁS BETEGSÉGRE UTALÓ TULAJDONSÁGOK	Cerebrovascularis betegségre utaló tünetek vagy képalkotó lelet Más betegségre utaló tünet, lelet

Frontotemporalis dementia (FTD)

A harmadik leggyakoribb degeneratív dementia (5-7%), 70 év alatti betegekben azonban 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, más közleményekben a nevezéktan eltérő (3. táblázat).

Külön említendő a motoneuron-betegséghez társuló FTD, a corticobasalis degeneratio (CBD) és a 17. kromoszómához kötött FTD parkinsonismussal (FTDP-17). A betegség diagnózisában a klinikai tünetek mellett fontosak a képalkotó módszerek. A gyakran aszimmetrikus frontotemporalis atrophia jellegzetes, valamint a területek hypoperfuziója (SPECT) és hipometabolizmusa (PET). A diagnosztikában használt neuropszichológiai tesztek nem egységesek.

A betegség kezelése megoldatlan.

3. táblázat

A frontotemporalis dementia módosított Neary-kritériumai

1. Frontalis lebeny dementia

- A: *Alapvető diagnosztikai tulajdonságok*
- Lappangó kezdet és fokozatos progresszió;
 - Korai hanyatlás a szociális interperszonális kapcsolatokban;
 - Korai hanyatlás a személyes életvitelben;
 - Korai emocionális közömbösség
- B: *Támogató diagnosztikai tulajdonságok*
- a: *Magatartási betegség*
- A személyi higiéné romlása;
 - Mentális rigiditás és inflexibilitás;
 - Disztraktabilitás és imperzisztencia
 - Hyperoralitás és táplálkozási változások;
 - Perseveratív és sztereotíp viselkedés;
 - Utilizációs viselkedés
- b: *Beszéd és nyelv*
- Spontán beszéd károsodása: Aspontainitás és ekonomikus beszéd; Beszédkényszer
 - Beszéd sztereotípiá; 3. Echolalia; 4. Perseveratio; 4. Mutismus
- C: *Képalkotó vizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális)*
- Domináns frontalis és/vagy elülső temporális eltérés

2. Progresszív non-fluens aphasia

A: Alapvető diagnosztikai tulajdonságok

Lappangó kezdet és fokozatos progresszió

Non-fluens spontán beszéd az agrammatismus, fonemikus paraphasia vagy anomia valamelyikével.

B: Támogató diagnosztikai tulajdonságok

a) Beszéd és nyelv

1. Dadogás vagy orális apraxia; 2. Károsodott ismétlés; 3. Alexia, agraphia; 4. A szavak jelentésének korai perseveratiója; 5. Késői mutismus

b) Magatartás

A szociális funkciók a betegség kezdetén megtartottak

Késői, a frontális lebeny degenerációhoz hasonló magatartásváltozás

C: Képzővizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális)

Elsősorban a domináns féltekét érintő aszimmetrikus eltérés

3. Progresszív fluens aphasia / semanticus dementia

A: Alapvető diagnosztikai tulajdonságok

Lappangó kezdet és fokozatos progresszió

Beszédzavar

1. Progresszív, fluens, üres spontán beszéd; 2. A szavak jelentésének elvesztése, károsodott megnevezéssel és beszédértéssel; 3. Semanticus paraphasiák

B: Támogató diagnosztikai tulajdonságok

1. Beszédkényszer; 2. Idioszinkráziás szóhasználat; 3. Felsőfokú alexia és agraphia

C: Képzővizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális)

Elsősorban a domináns elülső temporális lebenyt érintő aszimmetrikus eltérés

4. Prosopagnosia

A: Alapvető diagnosztikai tulajdonságok

Lappangó kezdet és fokozatos progresszió

Prosopagnosia és/vagy asszociatív agnosia

B: Támogató diagnosztikai tulajdonságok

1. Beszédkényszer; 2. Idioszinkráziás szóhasználat; 3. Felsőfokú alexia és agraphia

C: Képzővizsgálatok (szerkezeti és/vagy funkcionális)

Elsősorban a subdomináns elülső temporális lebenyt érintő aszimmetrikus eltérés

5. Frontotemporalis lebeny degenerációk közös tulajdonságai

A: Támogató tulajdonságok

1. 65 éves életkor alatti kezdet; hasonló betegség a családban; 2. Amyotrophia, fasciculatio

B: Kizáró kritériumok

1. Hirtelen kezdet ictalis tünetekkel; 2. Koponyatrauma a tünetek kezdetekor; 3. Korai, súlyos amnesia;

4. Térben desorientatio; 5. Logoclonia; 6. Myoclonus; 7. Corticospinalis tünet; 8. Cerebellaris ataxia;

9. Choreoathetosis; 10. Képzővizsgálatokkal elsősorban postcentralis eltérés; multifokális léziók CT/MRI-n;

11. Laboreltérések agyi metabolikus vagy gyulladásos betegségre utalva (SM, syphilis, HIV, HSV)

C: Relatív kizáró kritériumok

1. Krónikus alkoholizmus; 2. Hypertonia; 3. Vascularis betegség az anamnézisben

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.

A gondolkodás zavarai idegrendszeri vascularis károsodásokban

Dr. Szirmai Imre
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A vascularis dementia diagnózisát általában cerebrovascularis eseményt követő gondolkodászavar megjelölésére használják. Könnyű átvétele a magyar orvosi gyakorlatba annak köszönhető, hogy a primer degeneratív demenciák gyakoriságának megismerése előtt tekintélyes orvosi iskolák az idősek demenciáját *agyi arteriosclerosis* magyarázták. Ez a nézet túlélte az évtizedeket. A vascularis eredetű agyi károsodások többsége azonban nem az agyi kiserek arteriosclerosisával, hanem az agyat ellátó *erek atherosclerosisának* következményeivel és az *arteriolák lipohyalinosisával* magyarázható és ezek az elváltozások nem a definíciónak megfelelő (lásd Kovács: Primer degeneratív demenciák) elbutulást, hanem összetett neuropszichológiai zavarokat okoznak. Kétségtelen, hogy a memória- és gondolkodászavar kelti fel leggyakrabban a demencia gyanúját.

A dementia diagnózisa csak abban az esetben állítható fel, ha megfelelő pszichológiai vizsgálatok eredményei igazolják. Az elsődleges degeneratív – corticalis – demenciákat mérő neuropsychiátriai tesztek (pl. a MMS) a subcorticalis demenciáknak tartott, vascularis eredetű gondolkodászavarok vizsgálatára fenntartással alkalmazhatók. Az intellectualis képességet három részfunkció alapján lehet megítélni, ezek: a *munkamemória*, a *tervkészítés* és a *szelektív figyelem* (Winterer és Goldman, 2003), melyekről csak specifikus neuropszichológiai tesztvizsgálatokkal szerezhetünk tudomást.

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

Memória- és gondolkodászavarhoz vezet:

1. a gyrus angularis és környékének károsodása,
2. a thalamus medialis magjainak,
3. a caudatumnak és a
4. temporalis lebeny medialis területeinek károsodása a hippocampussal együtt. Ebben az értelemben a korábban „multiinfarct állapot” következményeként kialakult demenciákat is összetett *gnosticus*, vi-

selkedési, mozgás és memória zavarok együttesének kell tartani (Lindeboom és Weinstein, 2004) A gondolkodás zavarait vizsgáló közleményekben, úgy mint 70 éve, ismét kiemelt figyelemmel fordulnak a frontális lebeny felé.

A praefrontális lebenyt érintő vascularis eredetűnek tartott subcorticalis károsodások okozzák az idősek *enyhe gondolkodászavarát (minimal cognitive impairment)*. A betegek kórjelei a felidézés zavarai mellett mind a késztetés, mind a magatartás zavarára utalnak. Hasonló tüneteket találunk Parkinson-betegségben és -szindrómában, valamint a frontotemporalis demenciák kezdeti szakaszában is. Parkinson-kórban szenvedő betegeknél az exekutív zavarok a motoros és komplex döntést igénylő gondolkodás során a válaszok késésében nyilvánulnak meg. Enyhe gondolkodászavarban szenvedők MRI felvételein gyakran észlelhető az elülső kamraszarv körüli fehérállomány anisotropiája. Ezek a területek hipertóniában, amyloidosisban és CADASIL-ban (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) az agyi mikrokeringés hazard-zónáiban alakulnak ki. Az összeköttetések zavara miatt természetesen nem csak 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 zavara. Megemlítjük a thalamus elülső magcsoportjának károsodását, amelyet az a. tuberothalamica területének ischaemiája okoz. Mivel az elülső magrendszer mind az orbitofrontális mind a dorsolaterális kör átkapcsoló állomása, a gondolkodás és munkamemória zavarai együttesen jelentkeznek (Alexander és Stuss, 2000, Szirmai et al, 2002, Szirmai, 2004). Súlyos megjegyzésavar akkor társul a kórkép-

hez, ha a laesió kiterjed a tractus mamillothalamicus területére is.

A *caudatum* izolált károsodása memória, beszéd és figyelemzavarhoz vezet. Ezen belül a ventralis magrészf infarctusai következményeként felhangoltságot, gátlástalanságot, és az interpersonális kapcsolatokat kórosságát figyelték meg, számottevő memóriazavar nélkül.

A fenti megfigyelések azt bizonyítják, hogy az *intellectus 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 korábbi kritériumoknak megfelelő típusos „*post stroke dementiát*” nagyon nehéz találni (Rockwood, 2002, Kalvach és Gregová, 2004). Erőltetettnek tűnik az a felfogás, amely az Alzheimer – és „vascularis” dementia közös patomechanizmusát a béta-amyloid plakkok képződésében véli felfedezni (Iadecola és Gorelick, 2003). Alzheimer-kórban ugyanis a tünetek súlyossága a neurofibrilláris kötegek és nem a senilis plakkok sűrűségével arányos. Másrészt, a típusos Alzheimer-betegségben ritkán fordulnak elő stratégiai infarctusok, amelyek az *intellectus hanyatlását* magyaráznák, ezzel szemben, a microcirculatio zavarai miatt gondolkodászavarban szenvedő időseknél mind a limbikus, mind az isocorticalis területeken a neurofibrilláris kötegek nagy száma található. Ez utóbbi észlelés képezi az alapját az ún. „keverék dementiák” kategóriájának. Tünettani szempontból és képalkotó vizsgálatok segítségével azonban a vascularis eredetű felidézés, viselkedés, késztetés, gondolkodászavarok és cardinalis tünettani memóriazavarral járó Alzheimer típusú corticalis – primer degeneratív – dementiák jól elválaszthatók egymástól.

Az időskori kognitív zavarok elemzése alapján kiderült, hogy a subcorticalis dementiának nevezett kognitív zavarokban (*minimális kognitív deficit, executiv-depresszió szindróma*) nem a szürke, hanem a fehérállomány – a praefrontalis associatios rostok – károsodása magyarázza a tüneteket (Ferro és Madureira, 2002, Pugh és Lipsitz, 2002). A praefrontalis neuronkörök különböző mértékben károsodhatnak, ezért eltérő mértékű 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. A szellemi képességek hanyatlásában szembetűnő az abstract gondolkodás gyengülése, a problémamegoldás és psychomotoros tempó lassulása, a memóriatartalmak felidézésének za-

vara, ezzel szemben az általános ismeretek és a nyelvi készség nem romlanak.

A praefrontalis agykéregben átkapcsoló cortico-subcorticalis neuronkörök értelmezése jelentősen hozzájárult az *intellectus* és magatartás zavarainak megértéséhez az agyi vascularis folyamatokban is (Cummins, 1993). A frontalis lebeny öt kéregmezőre osztható, amelyek, mind sérülésük következményei tekintetében is működési egységekké tarthatók (Faw, 2003).

1. A **ventrolateralis praefrontalis kérget** (Br47, 45, és a 46 egy része és a Br11, 13 lateralis része) a világ és saját szubjektív valóságunk felfogásával kapcsolatos („perceiver”) funkciókkal ruházzák fel. Személyiségünk felfogását és adataink megtartását szolgáló agyrészeink feltehetően a nem domináns ventrolateralis területen helyezkednek el (Miller et al, 2001).
2. A **verbalizer area a lateralis felszínen** (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 regio** („motivator” = VMO), a késztetést, az érzelmeket, 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 (Bechara et al, 2000). 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 (Fellows és Farah, 2003). Az orbitofrontalis kéreg sérülésének következményei:
 - a) a gátlás elvesztése, teszt-helyzetekben a kockázatos megoldások választása a büntetés ellenére,
 - b) döntések jövőbeli hatása iránti érzéketlenség,
 - c) az emóciók szabályozásának zavara (Kringelbach és Rolls, 2004).
 - d) a stereotyp viselkedés – mint a frontotemporalis dementiákban – jellegzetes tünet.
4. Az **elülső cingularis**, dorsomedialis praefrontalis kéreg („attender”) a figyelemi aktivitást szabályozza. A Br 24, 25, 32 areák alkotják, a ventro-medialis rendszerre fed át. A cingulum három részre osztha-

tó: hátsó felső része (Br 24) motoros, a középső kognitív, vagy figyelmi működésekben vesz részt, az elülső (Br 32) pedig affectív működéseket irányít. A középső cingularis régióknak jelentős kognitív funkciót tulajdonítanak, pl. a akcióra irányított figyelmet, a válasz selectiót, 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 (Allman és mtsai, 2001).

5. A **dorsolateralis (DL) praefrontalis kéreg** (koordinátor -Br46, 9, 8A, 8B, Br10 egy része), a szemmozgást, mozgástervezést, valamint a munkamemória működését szabályozza. Gazdag visuospatialis és sensoros bemenetet kap a parietalis és occipitalis régiókból. A DL *direkt kör* kimenete a Br 9-10 areából 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: zavarság, szórakozottság, a tervezés, és probléma megoldás 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 subdomináns medialis praefrontalis fehérállomány romlása miatt – több kórképből.

A munkamemória teljesítményben mind az öt alrendszer integratív működése megvalósul, ún. a DL (koordinátor), 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 neuron rendszert, amely a gondolkodási vagy probléma megoldási művelet befejezéséig megtartja a részinformációt. A késleltetés alatt aktív neurontevékenység regisztrálható, amely a feladat elvégzéséig áll fenn (Vogt et al, 2003). 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 (Badde-

ley és Della Sala, 2000). Pl. a fehérállomány frontalis-centralis keringési határterületen kialakuló ischaemiás károsodása a cingularis kéreg deafferentiációja 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

- Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. *Seminars in neurology*, 2000; 20/4: 427-437
- Baddeley A, Della Sala S. Working memory and executive control. In Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Eds.): *The Prefrontal Cortex*, Oxford Univ. Press. New York, 2000; pp: 9-17.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesion. *Brain* 2000; 123:2189-2202.
- Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol.* 1993; 50:873-880.
- 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.
- Fellows LK, Farah MJ. Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain*. 2003; 126:1830-1837.
- Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. Review. *J. of the Neurological Sciences*. 2002; 203-204:221-225.
- Iodecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanism in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2003; 34:335-337.
- Kalvach P, Gregová D. Cerebral microangiopathy in the mosaic of new discoveries. *J.Neurol.Sci.* 2005; 229-30:7-12.
- Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology* 2004; 72:341-372.
- Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology*. 2004; 490:83-86.
- Miller BL, Seeley WW, Mychack P, Rosen HJ, Mena I, Boone K. Neuroanatomy of the self. *Neurology* 2001; 57:817-821.
- O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SCR, Markus HS. Evidence for cortical „disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 2001; 57:632-638
- Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiology of Aging*. 2002; 23(3):421-31.
- Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J. Neurol.Sci.* 2002; 203-4:23-27.
- Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi É, Kamondi A.: Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J. of the Neurol. Sciences* 2002; 203-204:91-97.
- Szirmai I. Az egzekutív zavarok. *Clin Neurosci/Idegy. Szle* 2004; 57:292-300.
- Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SWG. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur. J. of Neuroscience* 2003; 18:3134-3145
- Winterer G, Goldman D. Genetics of human prefrontal function. *Brain Res. Reviews*. 2003; 43:134-163.

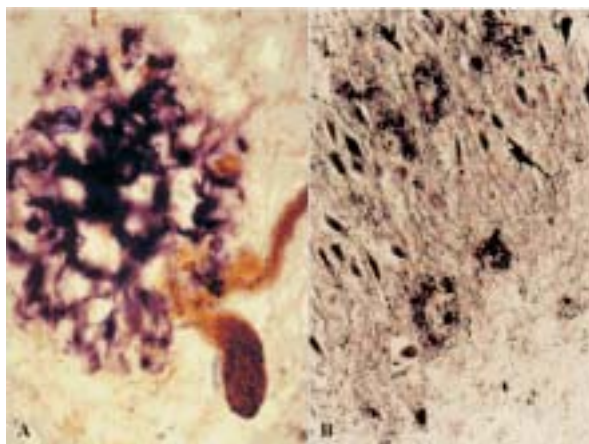
Primer degeneratív dementiák neuropatológiája

Dr. Kovács Tibor
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

Alzheimer-kór

Alois Alzheimer 1907-ben írta le a később Kraepelin által róla elnevezett betegség patológiai jellegzetességeit. Az AK szövettanilag az extracelluláris szenilis plakkok és az intracelluláris neurofibrilláris kötegek (neurofibrillary tangles, NFT) felhalmozódásával jellemezhető (1. ábra).

A szenilis plakkokat elsősorban az amyloid prekursor protein (APP) (21. kromoszómán elhelyezkedő gén) 40-42 aminosavból álló fragmense, a béta-amyloid peptid alkotja. Normális körülmények között az APP-t az alfa-szekretáz hasítja a béta-amyloid szekvenciáján belül, így nem képződhet béta-amyloid. AK-ban az APP hasítását a béta- és gamma-szekretázok végzik, ennek eredményeként képződik a béta-amyloid, mely alfa-helikális szerkezet helyett béta-redőt formál, így aggregálódik, proteázok számára oldhatatlan extracelluláris zárványokat képez. Az aggregált béta-amyloid neurotoxikus, illetve a szenilis plakkok körül kialakuló gliareakció is károsítja az idegsejteket.



1. ábra

Az AK hisztopatológiai elváltozásai. A: Senilis plakk (lila) és NFT (barna) kettős festéses immunhisztokémiai képen. B: A hippocampus CA1 régiójában számos NFT és szenilis plakk látható Bielschowsky-féle ezüstimpregnációs módszerrel

A másik zárványt, az intracelluláris NFT-t elsősorban a hiperfoszforilált tau fehérje alkotja. A tau fiziológiásan a mikrotubulusok stabilitásáért, így az idegsejtek axonális transzportjáért felelős. Az aggregálódó tau proteáz-rezisztenssé 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 (2. ábra), a temporalis lebeny medialis felszínén alakulnak ki NFT-k, majd a limbikus kéregterületeken, végül a neocortexben. Az AK tünetei csak a limbikus stádium második felében, illetve az isocorticalis stádiumban észlelhetők. Az elváltozások tehát a tünetek megjelenése előtt évekkel-évtizedekkel korábban kialakulnak az agyban.

Az AK neuropatológiai diagnózisát a korábbi kritériumok elsősorban a szenilis plakkok életkorhoz viszonyított száma alapján állították fel (CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), az újabb kritériumok már az NFT eloszlását és sűrűségét, illetve a Braak-stádiumokat is figyelembe veszik (National Institute on Aging-Reagan kritériumok) (Mirra és Hyman, 2002).



2. ábra

Tau-immunoreaktív NFT-k az entorhinalis kéreg II. rétegének nagy sejtjeiben

Az alapvető elváltozások mellett még több mikroszkópos eltérés is megfigyelhető, így gyakori a hippocampus idegsejtjeinek granulovacuolaris degenerációja, a Hirano-testek jelenléte és az amyloid-angiopathia, mely gyakran okoz makroszkóposan is látható kérgi vérzéseket.

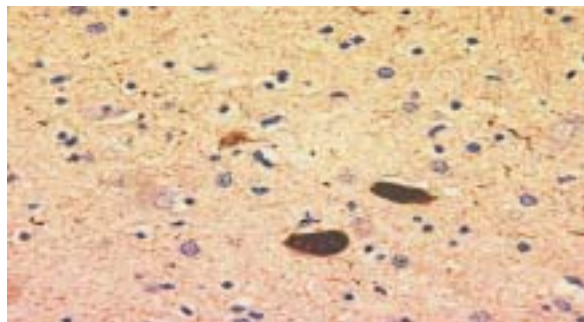
Diffúz Lewy-test betegség (DLTB)

A DLTB neuropatológiai diagnózisának követelménye a Lewy-testek kimutatása (Dickson, 2001). Nem szükségeszerű kritérium, de gyakran található emellett Lewy-neuritek, Alzheimer-típusú elváltozások (plakkok, NFT-k), idegsejtpusztulás, az agykéreg felszínes rétegeinek spongiositása. A Lewy-testek kimutatására legérzékenyebb módszer az alfa-synuclein immunhisztokémia.

Frontotemporalis dementia (FTD)

Patológiai szempontból szintén heterogén betegségecsoport (Bugiani, 2006). Egyik csoportja a taupathia közé tartozik, ezekben NFT-k mutathatók ki mikroszkóposan (3. ábra). 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 progresszív supranuclearis bénulás és az FTDP-17 egy csoportja.

Jellegzetes a Pick-betegség neuropatológiája (Mirra és Hyman, 2002). A domináns oldali frontotemporalis atrophíát kiterjedt neuronpusztulás, gliosis kíséri. Gyakori a nagy, duzzadt, eosinophil cytoplasmával bíró Pick-sejtek, melyek foszforilált neurofilamentális fehérjék és az α -crystallin elleni ellenanyagokkal festhetők. A betegségre jellegzetes Pick-testek intraneuronális zárványok, melyek gyakoriak a limbikus kéreg-



3. ábra

NFT-k és neuropil thread-ek FTDP-17 exon 10 mutációban

ben és különösen a gyrus dentatusban. A Pick-testek ezüstözéssel nem ábrázolódnak, tau-immunhisztokémia viszont érzékeny markere.

A FTD másik csoportja a motoneuron betegséggel társult dementia, ebben ubiquitin immunoreaktív zárványok mutathatók ki. A FTD egy részében specifikus szövettani elváltozást még nem találtak (dementia lacking distinctive histology). A tau-gén mutációi különösen érdekesek, mivel a gén intronjában (fehérjét nem kódoló szakaszában) kialakult mutáció fenotípusváltást okoz.

Irodalom

- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- Bugiani O. Neuropathology of the dementias other than Alzheimer's disease. *Neurol Sci* 2006;27 (Suppl1): S44-46.
- Dickson DW. Alpha-synuclein and the Lewy body disorders. *Curr Opin Neurol* 2001;14:423-432.
- Mirra SS, Hyman BT. Ageing and dementia. In: *Greenfield's Neuropathology*, 7th ed, Ed: Graham DI, Lantos PL, Arnold, London, 2002

Önálló fejfájás betegségek és terápiájuk

Dr. Áfra Judit
Országos Idegsebészeti
Tudományos Intézet

A fejfájás gyakori panasz az orvoshoz forduló betegek körében; lehet idegrendszeri és extraneurális betegség tünete, ún. tüneti fejfájás vagy önálló fejfájás betegség. Amennyiben önálló fejfájás betegségről van szó, a részletes anamnézis alapján próbáljuk meg besorolni a fejfájásokat. Ehhez a Nemzetközi Fejfájás Társaság 2004-es, revidált kritérium-rendszerét vesszük alapul. A fejfájások besorolásának ismerete klinikusok és kutatók számára fontos, a mindennapi gyakorlat szempontjából azonban elég, ha a leggyakoribb, valamint a ritka, de heves fájdalommal, illetve autonóm kísérőtünetekkel járó fejfájásokat és azok kezelését ismerjük.

Migrén

Klinikai tünetek. A migrén a népesség 8–12%-át érinti. A migrénes rohamok időtartama 4-72 óra, gyakoriságuk változó, lehet évi 1-2, de heti 2-3 is. Általában féloldali, lökötő fejfájás alakul ki, hányingerrel, étvágy csökkenéssel, ritkábban hányás, illetve a külvilág ingerei iránti túlérzékenység (foto-, fono- és ozmofóbia) kíséri. Fizikai aktivitás (akár csak a fej megmozdítása) a fájdalmat fokozza, sok beteg ágynyugalomra szorul. A betegek 20–25%-ában a rohamot aura vezeti be, ami leggyakrabban vizuális (pozitív: fénylő pontok, csillagok, vonalak; vagy negatív: látótérkiesés, csótlás) és a beteg számára kezdetben riasztó lehet. Végtagszibbadás, gyengeség, szájkörüli zsibbadás és beszédzavar is lehet auratünet. Az aura mindig fokozatosan alakul ki és szűnik meg, általában 10-20 percig tart. Utána legfeljebb 1 óra telik el a fejfájás kezdetéig, de sokszor az aura csak jóval a fejfájás megjelentése után szűnik meg. Aura és fejfájás egymástól függetlenül is előfordulhatnak és az aurával bevezetett rohamok sokszor kevésbé erősek, mint az aura nélküli migrén rohamai. Előfordul, hogy a betegek már a roham előtti napon „megérik” a közeledő rohamot, ez nem aura, hanem prodroma.

Patomechanizmus. A migrén valószínűleg öröklődő hajlam alapján alakul ki, több génmutációt is azonosítottak a ritka migrén-formákban. A genetikai hibák lehetnek részben felelősek a csökkent mitokondriális energiataralék, a külvilág ingereihez való rossz alkalmazkodóképesség kialakulásában, ami a migrén roha-

mok ismétlődéséért részben felelős. A rohamok egy része külső ingerekre (leggyakrabban stressz, fáradtság, hormonális és időjárás-változás, egyes ételek), más része „spontán” valószínűleg az agytörzsi „migrén generátor” aktiválódása révén jelenik meg. A kiváltó tényezőket azonban nem tekinthetjük az ismétlődő migrén-rohamok okának, mert egyrészt nem minden migrénes számol be kiváltó tényezőkről, másrészt azok csak arra hajlamos egyéneknél váltanak ki rohamot. A roham során a trigeminovascularis rendszer aktiválódik, a meningealis erek körül steril gyulladás jön létre, melynek egyik legfontosabb mediátora a szerotonin.

Kezelés. A migrén kezelésén belül rohamkezelést és megelőző kezelést különböztetünk meg. A rohamkezelést tovább oszthatjuk specifikus és nem specifikus kezelésre. Ez utóbbiba tartoznak az analgetikumok, a nonszteroid gyulladáscsökkentők önmagukban vagy koffeinnel kombinálva és az antiemetikumok, szintén önállóan vagy kombinációban. Specifikus rohamkezelésnek számítanak az ergotamin és dihydroergotamin tartalmú gyógyszerek valamint a szelektív szerotonin 1B/1D receptor agonista triptánok. Ezek közül az sumatriptan, zolmitriptan és eletriptan érhető el Magyarországon. A migrén rohamkezelésének általános szempontjai a következők: fontos a nem gyógyszeres kezelés, azaz a provokáló tényezők kerülése, a pihenés, alvás. A gyógyszeres kezelésnél megfontolandó, hogy a gyakori rohamkezelés (különösen ergotamin-származékkal kombinált gyógyszerekkel) krónikussá teheti a fejfájást, ilyenkor a megelőző kezelésre kerül a hangsúly. A kombinált analgetikumok hasonló okból lehetőleg kerülendők. A parenterális gyógyszerbevitelt célszerű előnyben részesíteni és mindig megfelelő dózist kell alkalmazni. Narcoticumoknak a migrén kezelésében nincs helye!

Megelőző kezelést kezdünk akkor, ha egy hónapban négy vagy annál több roham jelentkezik vagy ha ennél kevesebb, de a rohamkezelés nem megoldott. A megelőző kezelésben szintén több gyógyszercsoport közül választhatunk. Alkalmazzuk még a szerotonin antagonisták közül az iprasochromot, a Ca-csatorna-blokkolók közül a flunarizint, a béta-blokkolók közül a korábban használt propranolol mellett a metoprolol, bisoprolol és atenolol is szóba jön. Az antidepressz-

szánsok közül elsősorban az amitriptylin és a clomipramin használható elsősorban adjuvánsként. Újabban használatosak egyre szélesebb körben az antiepileptikumok, ezek közül a valproat jön szóba elsősorban, a topiramat, gabapentin és lamotrigin szintén hatékony lehet. A riboflavin és a magnézium a mitokondriális energiafolyamatok befolyásolása révén hat. Fiatal korban kevésbé súlyos rohamok esetén jó hatást érhetünk el iprasochrom vagy riboflavin adásával. A megelőző kezelésben a gyógyszer-kombináció gyakran hatékonyabb, mint a monoterápia. Fontos, hogy a kezelést fejfájás napló vezetésével kövessük és a gyógyszereket a megfelelő adagban és legalább 2-3 hónapig adjuk.

Tenziós fejfájás

Klinikai tünetek. A tenziós fejfájás a leggyakoribb, egyes adatok szerint 70-80% az előfordulása. Ebben a fejfájásban a fájdalom szimmetrikus, általában tarkó- vagy homloktájon jelentkezik, de lehet fejtetőtáji vagy abroncsszerű is, tompa, nyomó vagy feszítő jellegű. Kísérheti enyhe hányinger, esetleg fonofobia, de a betegek legtöbbször arról panaszkodnak, hogy nehezebben tudnak koncentrálni a fejfájás miatt. Gyakorisága alapján 3 csoportot különíthetünk el: ritka (havi 1 vagy annál kevesebb) vagy gyakori (havi 1-15) epizodikus, illetve krónikus (havi 15 napnál több) formát. A fejfájás időtartama perctől napokig terjedhet.

Patomechanizmus. A fejfájás kialakulásában szerepet játszanak egyrészt perifériás tényezők, mint a pericranialis és a vállövi izmok tartós összehúzódása (leggyakrabban stressz következtében), másrészt centrális tényezők. Ez utóbbi a fájdalomfeldolgozás szabályozásának zavarát, a fájdalom-küszöb csökkenését jelenti, ebben a gyakori vagy állandósult fájdalom következtében kialakuló centrális szenitizáció is szerepet játszik.

Kezelés. A tenziós fejfájás kialakulásában döntő tényező a stressz, a pszichés faktorok jelenléte és az életmód, ezért hosszútávú javulást a betegek nagy többségénél csak életmód-változtatástól várhatunk. A gyógyszerek közül az NSAID csoport tagjai javasolhatók alkalmilag, illetve kúrasezrűen 1-2 hétig, kombinált fájdalomcsillapítók mindenképpen kerülendők! Megelőző kezelésként elsősorban antidepresszánsok használhatók, legtöbb tapasztalat a triciklikus-csoport tagjaival van, de SSRI is adható, ez különösen depresszió, alvászavar együttes előfordulása esetén lehet hasznos. Anxiolitikumokat, izomrelaxansokat széles körben alkalmaznak, hatékonyságuk ebben a betegségben nem bizonyított.

Analgetikum-abusus által okozott fejfájás

Általában migrénből alakul ki, amikor a rohamok gyakoribbá válnak és a beteg egyre több kombinált (ergotaminnal, koffeinnel, barbiturátszármazékkal) fáj-

dalomcsillapítót vagy triptánt használ. A gyógyszerhez való hozzászokás jeleként azok hatékonysága csökken, azaz egyre nagyobb adag szükséges és az egyre rövidebb ideig hat, ami napi többszöri (akár 8-10 tableta és/vagy kúp) gyógyszerbevitelhez vezet. Ez egyrészt a hozzászokás révén mindennaposá teszi a fejfájást, másrészt jelentős a máj-és vesetoxicitás veszélye is. A beteggel való első találkozáskor ezért mindig fontos pontosan tisztázni hogy mennyi fájdalomcsillapítót szed és mit, később ezt a fejfájás naplóban követjük. Az analgetikum-abusszal összefüggő fejfájás kezelése nehéz, nem is mindig lehetséges járóbetegként. Nagyon fontos a beteg megfelelő tájékoztatása, a gyógyszerek elvonása, ami időnként kórházi kezelést jelent, megfelelő megelőző gyógyszerek beállítása és a beteg szoros követése.

Ritka fejfájások

Legismertebb a cluster fejfájás, ami férfiakban gyakoribb. Ismert epizodikus formája, amikor a rohamok 1-2 hónapon át naponta akár 8 alkalommal is jelentkeznek, valamint krónikus formája, amikor két roham időszak között nincs 2 hétnél hosszabb szünet. A rohamok között a beteg panasz- és tünetmentes. A rohamok mindig azonos oldali szem körüli, nagyon erős, éles fájdalommal és autonóm kísérőtünetekkel (azonos oldali szem könnyezése, conjunctiva belövelltsége, szemrés beszűkülése, azonos oldali orrfél folyása/dugulása, bőr kipirulása, izzadása), sokszor nagyfokú nyugtalansággal járnak, 15-180 percig tartanak. A rohamokat leghatékonyabban sumatriptan injekcióval kezelhetjük, emellett oxigén inhalatio (7-10 l/min, 10-15 percig), esetleg 100 mg indomethacinum kup jön szóba. A rohamperiódus kezdetekor kezdjük a megelőző kezelést, az első választandó gyógyszert a verapamil (120-480 mg/nap), emellett szteroid lökéskelés, lithium, valproat jön még szóba.

A fizikai terheléssel, szexuális aktivitással, köhögéssel összefüggő fejfájások nem gyakoriak, de komoly gondot jelenthetnek a beteg számára. Amennyiben egyéb okot kizártunk, ritkán ismétlődő fejfájás esetén elegendő, ha annak várható jelentkezése esetén 1-2 kapszula Indomethacinumot javasolunk. Gyakori fejfájás esetében megelőző kezelés, elsősorban a migrén megelőző kezelésében is használt valproat vagy béta-blokkoló beállítása jön szóba.

Szintén ritka az alvási fejfájás, ami 50 éves kor felett kezdődik, kizárólag éjszaka vagy hajnalban fordul elő és a beteget felébreszti, de ébredés után max. 15 perccel megszűnik. Kezelésében koffein (lefekvés előtti kávé) vagy lithium, valproat jön szóba.

Irodalom

Magyar Fejfájás Társaság 2004-es ajánlása (Cephalalgia Hungarica 2004. No. 11).

Tüneti fejfájások klinikuma és kezelése

Dr. Ertsey Csaba
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A Nemzetközi Fejfájás Társaság elsődleges (vagy önálló) fejfájásbetegségeket és másodlagos (vagy tüneti) fejfájásokat különít el. A beteg első vizsgálatakor eldöntendő, hogy panaszai megfelelnek-e önálló fejfájásnak, illetve milyen vizsgálatok szükségesek a diagnózis felállításához. Az anamnézis felvétele során figyelmet kell fordítani a cardiovascularis és anyagcsere-betegségekre, daganatokra, gyulladási idegrendszeri betegségekre, gyógyszerekre. Tisztázni kell a fejfájás jellegzetességeit, legfőképp időbeni viszonyait. Akut, illetve újkeletű fejfájás organikus betegségre utal; évek óta fennálló fejfájás esetén tisztázandó, miért most kérte a beteg a kivizsgálást (megváltozott fejfájás? egyéb panaszok megjelenése?). A fejfájás kísérőtünetei, a fejfájást megelőző észlelések (prodroma és aura), a provokáló és enyhítő tényezők, illetve a fejfájás miatt szedett gyógyszerek (roham-, illetve profilaktikus), és ezek hatékonysága, a használt fájdalomcsillapítók mennyisége szintén nélkülözhetetlen adatok. A hirtelen kezdődő, heves fejfájás subarachnoidealis vérzésre (SAV) utalhat, fizikai megterhelést, erőlködést, köhögést követően induló fejfájást okozhat SAV, intracranialis nyomásfokozódás, Arnold–Chiari-malformatio. A „progressz-

szív” fejfájás jelezhet intracranialis térfoglaló folyamatot. Ötven éves kor felett önálló fejfájás igen ritkán kezdődik. Aluszékonyosság, nyilvánvaló ok nélküli hányás, epilepsziás roham, megtartott tudat melletti összeesések, progresszív neurológiai deficittünetek, kettős látás, egyensúlyzavar, polyuria, polydipsia térfoglaló folyamat gyanúját keltik. A tüneti fejfájások diagnosztikájához szükséges az alapbetegség és a fejfájás közti oki kapcsolat igazolása. A tüneti fejfájások jelenleg érvényes felosztását az 1. táblázat tartalmazza.

A **poszttraumás fejfájás** a fejtrauma (eszméletvesztéssel, amnesiával, neurológiai kórjelekkel és/vagy kóros vizsgálati leletekkel) után maximum 14 nap múlva alakul ki. A traumát követő fejfájás egyik önálló fejfájás-típusba sem sorolható be. A fájdalom létrejöttében a szövetkárosodással kapcsolatos biokémiai változások, a nyak, csontok és scalp sérülése miatt kialakuló, fejre sugárzó fájdalom („referred pain”) és neuropathias mechanizmus egyaránt szerepet játszhatnak. Poszttraumás fejfájás esetén a képalkotó vizsgálat kötelező, intracranialis vérzés, hydrocephalus, liquorfistula vagy a traumától függetlenül meglévő, de a trauma triggerhatására fejfájást okozó térszűkítő folyamat kizárására. A poszttraumás fejfájás kezelésében elsődleges a szerkezeti károsodások feltárása és oki kezelése. Analgetikumok, elsősorban NSAID készítmények az akut szakban hatásosak; az opiátszármazékok a hosszászokás veszélye miatt kerülendők. Krónikus (8 hetet meghaladó időtartamú) poszttraumás fejfájás, illetve a gyakori analgetikum-abusus esetén amitriptilin, imipramin vagy valproát beállítása szükséges. Fontos a beteg tájékoztatása a fájdalom okáról, várható tartamáról, kezeléséről. A poszttraumás fejfájás általában 3-5 év alatt fokozatosan megszűnik.

A subduralis haematoma által okozott fejfájás poszttraumás fejfájás. Az akut subduralis haematomák az esetek 11–53%-ában járnak fejfájással. A krónikus subduralis haematomák esetén a fejfájás kb. 80%-ban fordul elő; bár legtöbbször enyhe, lehet vezető, illetve egyedüli tünet is. A gyakran triviális traumára a betegek jelentős része nem emlékszik az anamnézis felvételekor. Idős emberek progresszív (tumorszerű) fejfájása esetén krónikus subduralis haematomára mindig gondolni kell.

1. táblázat

A tüneti fejfájások felosztása (ICHD-II)

1. Poszttraumás fejfájás
2. Érbetegségekhez társuló fejfájás (ischaemia, haemorrhagia, subarachnoidealis vérzés, nem rupturált aneurysma, érmalformatio, arteritis, dissectio, vénás thrombosis)
3. Nem vascularis intracranialis betegségekhez társuló fejfájás (fokozott liquornyomás, csökkent liquornyomás, asepticus meningitis, tumor)
4. Kémiai anyagok, gyógyszerek adása és megvonása okozta fejfájás
5. Fertőzésekhez társuló fejfájás (intracranialis, illetve systemás fertőzések)
6. Homeostasis zavarai/ Metabolikus zavarok kiváltotta fejfájás (hypoxia, hypercapnia, dialysis, hypertonia, hypothyreosis, éhezés, egyéb)
7. Nyak, szemek, orr, sinusok, fogak, temporomandibularis ízületek betegségeihez társuló fájdalmak.
8. Pszichiátriai betegségekhez társuló fejfájás (somatisatio, pszichotikus állapot)

Fejfájás cerebrovascularis betegségekben az insultussal szoros idő és/vagy oki összefüggésben jelentkezik. A gócjelek mellett a fejfájás csak korlátozott jelentőségű kísérőtünet.

Agyi infarctust, illetve TIA-t az esetek 17-34%-ában kísér fejfájás. A vertebro-basilaris ellátási terület ischaemiája gyakrabban jár fejfájással, mint a carotis területi ischaemia. A lacunaris infarctusok igen ritkán járnak fejfájással. A TIA-t ritkán kísérő fejfájás és az aurával járó migrén elkülönítése nehézséget okozhat.

Az intracerebrális vérzéseket az ischaemiás kórképeknel gyakrabban kíséri fejfájás (különösen a hátsó scalai vérzések esetén). A fájdalom lokalizációja és kísérőtünetei nem jellegzetesek.

A subarachnoideális vérzés (SAV) hirtelen kezdetű, heves fejfájással jár („first or worst headache”), mely általában tarkótáji, ütésszerű, de lehet féloldali is. Hányinger, hányás, tudatzavar, tarkókörtöttség, ritkábban láz és szívritmuszavar kísérhetik. A tudatzavar lehet enyhe, a beteg figyelmetlennek vagy negativisztikusnak tűnhet. A SAV gyanúját erősíti, ha a panaszok fizikai erőfeszítés során kezdődtek. A diagnózis CT-vizsgálattal állítható fel.

A nem rupturált agyi aneurysmák az esetek kb. 18%-ában járnak fejfájással. A fájdalom gyakran jellegtelen, de lehet a SAV-t utánzó, erős, robbanásszerű („thunderclap”) fejfájás is. Aneurysmaruptura miatt SAV-t elszenvedő betegek 50%-a tapasztal a rupturát megelőzően hasonló erős, ütésszerű fejfájást, ezért ilyen panaszok esetén negatív CT után is MR- vagy CT-angiográfiával keresendő az aneurysma.

Az **arteritis temporalis** (óriássejtes arteritis) 50 év felett a systemás vasculitis leggyakoribb formája. A nagy és közepes méretű erek granulomatous gyulladása elsősorban a carotis extracranialis ágait érinti. A fájdalom a temporalis tájra lokalizált, egy-, és kétoldali egyaránt lehet. Az arteria temporalis tömött tapintatú, nyomásérzékeny. Általános tünetek (fáradékonyság, myalgia, láz, izzadákonyság az esetek 25–50%-ában társulnak. Ischaemiás opticus neuropathia 36% gyakorisággal fordul elő. A diagnózis csak biopsiával lehetséges. A biopsia mellett duplex UH és MRI segíthet a vastag érfal felismerésében. A süllyedés az esetek kb. 95%-ában gyorsult, de normál értéke nem zárja ki az óriássejtes arteritist, viszont a CRP a betegek 100%-ában emelkedett. Az óriássejtes arteritis kezelését a szövettani lelet megérkezése előtt meg kell kezdeni az amaurosis megelőzése végett. A kezdetben nagy dózisu, majd heteken át adott fenntartó szteroidkezelés (15 mg/kg methylprednisolon 3 napon át, majd 40 mg/nap prednisolon per os) jobb eredményt ad, mint a kis dózisu vagy methotrexattal kombinált prednisolon-kezelés.

Az **arteriadissectio** hirtelen kezdetű, általában féloldali, súlyos és tartós fej-, arc-, illetve nyakfájalmat okoz az érintett oldalon, de ritkán az ellenoldalon is. A fájdalom legtöbbször a dissectio első, egyben leggyakoribb tünete; napokon át tart, néha önálló fejfájásokra

(migrén, cluster ff.) emlékeztet, máskor robbanásszerű, SAV gyanúját kelti. A fájdalmat agyi, illetve retinalis ischaemia tünetei kísérhetik. Hirtelen kezdetű fájdalom Horner-szindróma, illetve fájdalmas tinnitus carotis-dissectióra utal. Mivel a fejfájás az infarctust sok esetben megelőzi, fontos a gyors diagnózis. Ebben segít a duplex nyaki UH, MR, illetve CT/MR-angiographiás vizsgálat. A dissectio heparinnal kezelendő, melyet per os antikoagulánsal folytatnak, legalább 6 hónapon át. Mások aspirint adnak, vagy stent-beültetést végeznek.

Az **agyi vénás thrombosisban** szenvedők 80–90%-a panaszodik fejfájásról, amely legtöbbször diffúz, progresszív, lehet féloldali, migrénre emlékeztető kísérőtünetekkel, kezdődhet hirtelen. Az esetek 90 százalékában a fejfájás mellett neurológiai gócjelek, epilepsziás rohamok, illetve a koponyaúri nyomásfokozódás jelei is észlelhetők. Sinusthrombosis lehetőségét bármely új keletű fejfájás esetén fel kell vetni, különösen hajlamosító tényezők, illetve thrombophiliára utaló kórelőzmény esetén. A kórismét MRI-vel és MR-angiográfiával nagy biztonsággal fel lehet állítani. A heparinkezelést meg kell kezdeni, majd az antikoagulálást legalább 6 hónapon át per os készítménnyel folytatni.

Az **intracranialis nyomásfokozódáshoz** társuló fejfájás térszűkítő folyamatok, idiopathiás intracranialis hipertensio, hydrocephalus, illetve metabolikus vagy hormonális eltérések miatt alakulhat ki. Az idiopathiás (benignus) intracranialis hipertensio progresszív, diffúz, nem lüktető fejfájással jár, mely gyakran mindennapos vagy állandó. Köhögés, erőlködés a fájdalmat fokozza. A neurológiai vizsgálat lehet negatív, máskor papilloedema, abducens paresis észlelhető. A fekvő helyzetben mért liquornyomás a 200 vízmm-t (obesitas esetén a 250-et) meghaladja. A liquor vizsgálata negatív (alacsony összfehérje előfordulhat). A képalkotó eljárások fejlődésével világossá vált, hogy a korábban benignus intracranialis hipertensioval magyarázott esetek 50–75%-át véna-, illetve sinusthrombosis okozza. A sinusthrombosis nélküli esetekben is valószínű, hogy a patomechanizmus alapja a vénás elfolyási zavar, melyben szerepet játszhat az elhízás: a testsúlycsökkentés gyógyító hatására több adat van.

Az **intracranialis hypotensio** orthostaticus fejfájással jár. A fájdalom kétoldali, diffúz vagy frontális, általában nyomó; a nyak merevsége, fülzúgás, hypacusis, nausea és fényérzékenység kísérheti. Az intracranialis hypotensio leggyakrabban iatrogen eredetű (lumbal punctio). A spontán intracranialis hypotensio incidenciáját 5/100 000-re becsülik. A kórkép nőkben és középkorúakban gyakoribb, az esetek kb. harmadában banális trauma előzi meg. Kötőszöveti betegségek (Marfan-szindróma stb.) esetén gyakoribb. Leírták a csontos gerinc elváltozásai, illetve discus hernia okozta durasérülések esetén is. A hypotensio oka liquorszivárgás a paraspinalis térbe. A diagnózist a klinikai kép alapján a gerinc MRI vagy CT/MR myelographiás vizsgálata, illetve a ritkábban izotóp-cisterno-

graphia biztosítja. A liquorszivárgás helye az esetek több mint 2/3-ában feltárható: legtöbbször a cervicothoracalis átmenetre, illetve a thoracalis gerincszakaszra esik. A kórkép gyanúja esetén eligazíthat a koponya MRI is, melyen (gyakran kétoldali) subduralis haematoma, a lágyburkok gadolinium-halmozása, az intracranialis vénák megnagyobbodása, a hypophysis vérbősége, illetve a kisagy tonsillák herniatioja észlelhető. Az intracranialis hypotensióhoz társuló fejfájás szokásos kezelése: ágynyugalom, bőséges folyadék-, és koffeinfogyasztás, NSAID-adás. Terápiarezisztens esetben epidurális sajátvér-injekciót ajánlanak. Műtéti zárásra csak ritkán kerül sor.

Az **intracranialis daganatok** diffúz, nem lüktető, legtöbbször nyomó jellegű, progresszív fejfájást okoznak, amit hányinger, hányás, múló látászavar kísérhet. A fájdalom reggel rosszabb, mozgás, lehajlás, Valsalva, hasprés fokozzák. A fájdalom kialakulhat hirtelen, pl. a III. kamra kolloid cystája esetén, illetve nagyobb daganatok lokális nyomása, illetve a daganat közvetlen terjedése miatt. Előfordulhat lokalizált fájdalom is. A meningeosis carcinomatosa diffúz vagy lokalizált, általában progresszív fájdalommal jár.

A **Chiari-malformatio 1-es típusa** occipitalis vagy suboccipitalis, elhúzódozó (órákon, illetve napokon át tartó), köhögés, illetve Valsalva-manőver hatására provokálódó fejfájással jár. A fájdalmat nem forgó szédülés, egyensúlyzavar, tinnitus, hallászavar, nystagmus, kettőslátás, látászavar kísérheti. Képzővizsgálattal a tonsilla 5 mm-t meghaladó ectopiája látható, emellett számos esetben agytörzsi, illetve cerebellaris eltérések is észlelhetők.

A **fej-nyak régió képleteinek bántalma** fej-, illetve arcfájást okozhat. A szemészeti betegségekhez társuló fejfájások ritkák. A *primer zártzugú glaucoma* prodromális stádiumában szemkörnyéki tompa fejfájás, homályos, ködös látás, fényforrás körül szivárványkarika észlelése jellemző. Kezeletlenül glaucomás rohamhoz vezet. Glaucomás roham esetén súlyos látásromlás, erős szem-, és periocularis fájdalom, hányinger, hányás, conjunctivalis vérbőség jelenik meg. A szemnyomás igen magas (60–80 Hgmm). Alapvető fontosságú a szemnyomás gyógyszeres csökkentése (acetazolamid, mannitol); kezelés nélkül irreverzibilis vaksághoz vezet. A *gyulladásos szembetegségek* fejfájásokat látásromlás, feltűnő vérbőség és photophobiát okoznak, szemészeti kezelést igényelnek. Az egészséges szem fokozott igénybevétele, fénytörési hiba és/vagy szemizom egyensúlyi zavar esetén ún. asthenopiás fejfájás alakul ki. Jellemző a tartós közeli munka után kialakuló szem-, és homloktáji tompa fejfájás, melyet kísérhet enyhe mko. könnyezés. A kezelés itt is szemészi (korrekció). Az *orbita betegségei* (gyulladások, tumorok) periocularis fájdalommal járhatnak. A szem protrusiója, dislocatiója, mozgáskorlátozottsága, pangásos vérbősége, pupillazavarai esetén képal-

kotó eljárásokkal, biopsziával juthatunk pontos kóris-méhez. A kezelés az alapbetegségtől függ, sokszor idegsebészeti beavatkozás szükséges.

A *nyaki gerinc eltéréseit* sokan a fejfájás leggyakoribb okának tartják, mert számos fejfájás a nyakról indul ki, illetve ide terjed, azonban a nyaki gerinc degeneratív eltérései fejfájásmentes egyénekben éppoly gyakran fordulnak elő, mint a fejfájásokban. Ezért a fejfájások kialakításában a cervicalis spondylosisnak és osteochondrosisnak nem tulajdonítanak szerepet. Ehhez hasonlóan a krónikus sinusitis, temporomandibularis ízületi rendellenességek, illetve szemészeti betegségek is csak ritkán okoznak fejfájást. Az ún. cervicogen fejfájás gyakoriságát kb. 1%-ra teszik. A fájdalom általában féloldali, occipitalis, de előre, illetve az arca is sugározhat. A fej a nyak mozgása vagy mereven egy helyzetben tartása a fájdalmat provokálja. A diagnózis felállítható, ha a nyaki eltérés oki szerepét klinikai tünetek, képzővizsgálattal, illetve diagnosztikus idegblockád hatására kialakuló fájdalommentesség támasztják alá.

Irodalom

1. International Headache Society: *The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, Cephalalgia* 2004; 24(Suppl.1.):1-140.
2. Áfra J, Berky M, Bozsik Gy, Ertsey Cs, Szok D, Tajti J, Valikovic A, Vécsei L. *Az elsődleges fejfájások klasszifikációja, kivizsgálási stratégiája és kezelésének protokollja. Cephalalgia Hungarica* 2004;11:1-41.
3. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Paz-Carreira J, Martin J, Llorca J. *Giant Cell Arteritis: Laboratory Tests at the Time of Diagnosis in a Series of 240 Patients. Medicine* 2005; 84:277-290.
4. Mazlumzadeh M, Hunder GG, et al. *Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum.* 2006; 54:3310-3318.
5. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J et al. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. Arthritis Rheum.* 2002; 46:1309-18.
6. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, Paget SA. *A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 495-501.
7. Bogouslawsky J (ed): *Handbook of Cerebral Artery Dissection, Karger, Basel, 2005:12-15.*
8. Mathew NT, Kurman R, Perez F. *Drug induced refractory headache-clinical features and management. Headache.* 1990; 30:634-638.
9. Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C. *Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. Cephalalgia.* 2000; 20:658-62.
10. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. *Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. Neurology.* 2001; 57:1694-8.
11. Srikiatkachorn A. *Pathophysiology of chronic daily headache. Curr Pain Headache Rep.* 2001; 5:537-44.

Fájdalomszindrómák, neuralgiák és kezelésük

Dr. Bozsik György
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A nociceptív fájdalmat sérülés, gyulladás okozta szöveti károsodás váltja ki (a csontokban, az ízületekben, az inakban, az izmokban, a bőrben és a zsigerekben), míg a neuropátiás fájdalmakat az idegrendszer perifériás vagy centrális károsodása, működészavara okozza. Utóbbiak közé tartoznak a neuralgiák, amelyek hirtelen kezdődő, általában másodpercekig tartó, az adott idegág területére lokalizálódó, erős, provokálható fájdalomrohamok.

A fejlet, nyakat ellátó szenzoros afferensek a trigeminus, az intermedius, a glossopharyngeus, a vagus idegekben és az occipitalis idegeken keresztül a felső cervicális gyökökben futnak. Különböző okokból kialakuló nyomódásuk, húzódásuk, irritációjuk, vagy a hozzájuk tartozó centrális, agytörzsi pályák károsodása nyillaló, neuralgia jellegű fájdalmakat eredményezhet.

A neuralgia idiopátiás/klasszikus formájában a paroxysmusok között a beteg panaszmentes és nincs neurológiai tünete, míg az ún. szimptomás neuralgiában a fenti fájdalom rohamok között állandósult alapfájdalom maradhat fenn, fizikális vizsgálattal neurológiai tünet, szenzoros deficit mutatható ki és háttérben valamilyen betegség áll. Műszeres vizsgálattal ennek megfelelően az adott ideg strukturális károsodása igazolható.

A fejfájások revidált nemzetközi osztályozása manapság a korábbi „idiopátiás” helyett a „klasszikus” elnevezést használja. A névváltozást az indokolja, hogy újabb ide és nem a tüneti csoportba sorolják azon fájdalmakat is, ahol a jellegzetes tünetek mellett az MR angiographiás vizsgálat a háromszatú ideg agytörzsi belépési zónáját nyomó érkepletet mutat ki, de egyéb szerkezeti károsodás nincs. Ez tehát azt az álláspontot tükrözi, hogy nincs idiopátiás neuralgia, amit korábban annak tartottunk, ott kismértékű idegi károsodások állhatnak a panaszok háttérben.

Az alábbi neuralgiákat különítjük el:

- ▶ trigeminus neuralgia (klasszikus, szimptomás),
- ▶ glossopharyngeus neuralgia (klasszikus, szimptomás),
- ▶ nervus intermedius neuralgia,
- ▶ nervus laryngealis superior neuralgia,
- ▶ nasociliaris neuralgia,

- ▶ occipitalis neuralgia,
- ▶ diabeteses ocularis neuropathia,
- ▶ postherpeses neuralgia,
- ▶ centrális eredetű arcfájdalmak [anaesthesia dolorosa, centralis post-stroke fájdalom, perzisztáló idiopathiás arcfájdalom (korábban „átípusos arcfájdalom”)].

A Raeder-féle paratrigeminalis, a Sluder-féle sphenopalatinalis, a Vail vidian neuralgiának nevezett tünetegyütteseket manapság már nem tartják önálló kórképeknek. Úgy gondolják, hogy a korábban leírt esetek egy részében sinus cavernosus táji, parasellaris patológia, más részében pedig cluster fejfájás igazolható.

A **trigeminus neuralgia** prevalenciája 10–20/100 000 fő. 90%-a 40 év feletti korosztályokban gyakori. A többi neuralgia ennél lényegesen ritkább. A trigeminus neuralgia ritkán öröklődik, ezekben az esetekben autoszomális domináns öröklésmentet figyeltek meg, neurovascularis kompressziót észleltek és kapcsolódást tételeznek fel olyan betegségekhez mint a herediter hemorrhagias teleangiectasia, a neurofibromatosis (1. típus), von Hippel–Lindau-betegség, arteriovenosus malformatiók, cavernoma.

Etiológia. A betegséget okozhatja a trigeminus ideg és magjainak károsodása az agytörzsből (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, a.cerebelli inferior anterior, ritkábban más arteriák és vénák, okozhatnak kompressziót). Sérülhet a kisagy-híd szögletben (acusticus neurinoma, meningeoma, epidermoid), a sziklacsont csúcsánál, a koponya bázison (tumor metastasis), a sinus cavernosusban, a fissura orbitalis superiornál 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, hanem glossopharyngeus neuralgiát és facialis hemispasmust is okozhat. A szimptomás glossopharyngeus neuralgia lehet oropharyngealis carcinoma, epithelioma, peritonsilláris tályog következménye. N. laryngeus superior neuralgia alakulhat ki légúti fertőzések, tonsillit-

tomia, carotis endarterectomia után. Herpes zoster hátterében gyakran immunszupprimált állapot, hematológiai betegség áll.

A trigeminus neuralgia pontos patomechanizmusa tisztázatlan. Egyrészt feltehető, hogy a perifériás ideg myelin burkolatának károsodása ectopiás akciós potenciálok kialakulásához vezet, másrészt pedig a fájdalom vezetést moduláló agytörzsi gátlási folyamatok csökkennek. Mindezek következtében az agytörzsi trigeminalis magrendszer alacsony ingerküszöbű mechanoreceptor afferenseinek aktivitása ráterjed a trigeminalis nucleus caudalis multireceptív neuronjaira és azok paroxysmális kisülését váltja ki, ami fiziológiai körülmények között csak fájdalmi ingerre következne be.

A kórisme felállításában segít a részletes anamnézis. A trigeminus neuralgia általában féloldali és az ideg 2, 3. ágát érinti. Sohasem keresztezi a középvonalat és ha ritkán kétoldali akkor sem szinkron. A fájdalom sajátossága, hogy placebo egyéb fájdalomtól eltérően nem reagál. A betegek 90%-ában ún. trigger zóna mutatható ki az adott ideg területén, vagy azon kívül – enyhe simítások is provokálhatják a fájdalmat. A paroxysmust refrakter fázis követi. Spontán remisszió gyakran megfigyelhető. A típusos fájdalom kialakulását sokszor megelőzik tompa, rosszul lokalizált fájdalmak. A n. glossopharyngeus neuralgia a nyelvgyök, torok és az állkapocsszöglet fájdalmát okozza Nyelés, rágás, beszéd, köhögés, ásítás provokálja. Kísérheti bradycardia, syncope. A n. intermedius neuralgia a fülbe, külső hallójáratba lokalizálódik. Herpes zoster oticus esetén is a külső hallójáratban jelentkeznek fájdalmak és ott alakulnak ki a herpeses eruptiók perifériás facialis paresis kíséretében. A n. laryngeus superior neuralgia, toroktáji fájdalom, nyomásérzékenysége akár órákig tarthat. Nyelés, kiáltás, fejfördítés váltják ki.

A kórelőzmény felvételét fizikális vizsgálat, konzíliumok (fül-orr-gégészeti, szájsebészeti, szemészeti, pszichológiai, neurológiai, idegsebészeti), szükség szerinti műszeres vizsgálatok (melléküreg, temporomandibularis ízületi röntgen, trigeminalis szomatoszenzoros kiváltott válasz, koponya MR, MR angiographia) és olykor „diagnosztikus bloká” egészíthetik ki.

1. táblázat

A trigeminus neuralgia gyógyszeres kezelése	
carbamazepine	400–1200 mg/nap
phenytoin	300–600 mg/nap
valproate	500–2000 mg/nap
oxcarbazepine	600–1200 mg/nap
lamotrigine	150–400 mg/nap
topiramate	25–400 mg/nap
gabapentin	–3600 mg/nap
l-baclofen	40–80 mg/nap
clonazepam	1,5–8 mg/nap
tiapridal	300–600 mg/nap

Elsőként a szimptomás neuralgiát kell kizárnunk, illetve kezelnünk. 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 carbamazepine (*1. táblázat*). Feltételezik, hogy a nátrium ioncsatornákon keresztül gátolja a neuronok repetitív kisülését és minimalizálja az agytörzsi trigeminalis magrendszerbe jutó afferens excitátoros impulzusokat, továbbá befolyásolja az agytörzsi inhibíció mechanizmusokat.

Kis adaggal kezdve (100 mg naponta kétszer, egy órával étkezés előtt) a dózist fokozatosan emeljük (másnaponta 200 mg-mal a megfelelő hatás eléréséig/mellékhatások jelentkezéséig). 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. 800 mg-nál kisebb napi adagot két alkalomra elosztva adjuk, ennél nagyobb dózist napi 3-4 alkalomra osztjuk. Mellékhatásként álmoságot, bizonytalanságérzést, émelygést, étvágytalanságot, nystagmust, dysarthriát okozhat. A betegek 40%-a panaszkodik ezekre. Általában csak néhány hétig tartanak, átmenetiek és így csak a betegek 10%-a szakítja meg miattuk a terápiát. Ritkán bőrkiütést okoz (3 hét – 6 hónap alatt). Leukopenia, anaemia veszélye miatt a vérkép, máj, vesefunkció ellenőrzése 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, valproát, gabapentin, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, baclofen, clonazepam, tiapridal adásával. Ha a beteg fájdalom megszűnt, akkor 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. A valproat fájdalomcsillapító hatása hetek, a gabapentiné egy hét után tapasztalható. Az újabb antiepileptikumok (gabapentin, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate) alkalmazása a neuralgia kezelésében két okból is nehézkes. Egyrészt még kevés (bár biztató eredményű) vizsgálati adat áll rendelkezésre, másrészt a társadalombiztosítás jelenleg csak antiepileptikumként támogatja alkalmazásukat. A fájdalmas diabeteses perifériás neuropátiában és a post herpeses neuralgiában alkalmazott pregabalin a feszültségfüggő Ca-ioncsatornákon keresztül csökkentheti a neurotransmitter felszabadulást a hiperexcitált neuronokban. Társadalombiztosítási támogatást a fájdalmas diabeteses perifériás neuropathia kezelésére kapott. A baclofen GABA-analóg, kezdeti dózisa 5–10 mg háromszor naponta. Minden második nap 10 mg-mal emelhető. Átlagos fenntartó adagja napi 50 mg. Hirtelen elhagyását

kerüljük (hallucinációk, convulsiók veszélye miatt), szükség esetén 10-14 nap alatt építsük le. A tiapridal valószínűleg a mesolimbicus dopaminerg rendszeren keresztül fejt ki fájdalomcsillapító hatását. Trigemino-vascularis rendszer aktiválódását gátló sumatriptan subcutan injekcióval, prostaglandin E1 analóg misoprostollal, botulin toxinnal is megkísérlik kezelni a trigeminus neuralgiát.

A trigeminus neuralgia sebészi kezelésére a perifériás ideg blokádnál, a percutan radiofrekvenciás trigeminalis thermocoagulatio, retrogasserialis glycerin injekció, ballon kompresszió, a microvascularis dekompreszió, a röntgensugár sebészet (gamma kés) alkalmas.

A perifériára kilépő ideg vezetési érzéstelenítése csak rövid, néhány órától néhány hétig tartó panaszmentességet eredményez. Az átmetszés hatása valamivel tartósabb. Akkor előnyös ha jól körülhatárolt trigger zóna van az ideg kilépéséhez közel. Ennél hatékonyabb fájdalom kontrollt biztosít a percutan radiofrekvenciás trigeminalis gangliolysis és a retrogasserialis glycerin injekció. A háromszartú ideg első ágára lokalizálódó panaszok esetén azonban számolni kell a beavatkozást követően a cornea anaesthesia, szemkárosodás veszélyével. Idős betegek arcfájdalmának kezelésére alkalmazható a trigeminus ideg agytörzsi belépési zónájára fókuszált röntgen besugárzás („gamma kés”) is. Ennek műtéti terhelése elhanyagolható, azonban hazánkban még nem rutinszerű eljárás. Hátránya az, hogy a fájdalomcsillapító hatása csak lassan, hetek alatt alakul ki. Amennyiben a koponya MR angiographiás vizsgálat neurovascularis kontaktust mutat, akkor az adott ér károsíthatja az ideget. Suboccipitalis craniotomiából végzett microvascularis dekompresziós műtét, a fixált ér mobilizálásával, az ér-ideg képletek szétválasztásával, az újonnan kialakított anatómiai helyzetet rögzítésével azonban csak fiatalabb betegeknél jön szóba akkor, ha a gyógyszeres kezelés eredménytelen és a panaszok súlyosak. A műtét mortalitása 0,5–1%. Traumák, fogászati, szájsebészeti kezelések után kialakult állandó, égő, zsibbadó fájdalmak esetén az idegsebészeti beavatkozásokat kerüljük. A glossopharyngeus neuralgia sebészi megoldása lehet a IX. és a X. agyidegek felső két gyökének átmetszése. Occipitalis neuralgiát a helyi érzéstelenítők általában csak átmenetileg enyhítik (Lidocain, Lidocain + Diprophos). Nem ajánlanak ideg átmetszést a bizonytalan eredmények és a gyakori anaesthesia dolorosa miatt. NSAID, carbamazepine adhatók.

Postherpeses neuralgia. A herpes zoster elsősorban a thoracalis gyököket károsítja. Ritkán, az esetek 15%-ában okozza a trigeminalis ganglion hemorragiás gyulladását. A fájdalom általában a háromszartú ideg első, ophthalmicus ágának a területén jelentkezik, gyakran már napokkal az erupciók megjelenése előtt. Az akut szakot követően, három hónapnál tovább tartó, vagy visszatérő fájdalmak esetén beszélünk postherpeses neuralgiáról. Gyakorisága korfüggő: míg 40 éves kor alatt kialakulásának valószínűsége 5%, addig a 60 éveseknél 50% és 70 éves kor felett 75%. Maga a fájdalom összetett jelenség. Az állandó égő alapfájdalom mellett neuralgiaszerű nyillalások vannak és allodynia is tapasztalható. Vagyis a beteg bőrfelület érintése (a hegek közötti épek tünő területen) is éles fájdalmakat vált ki. A herpes zoster gyakran immunszupprimált, malignus betegségben szenvedő betegekben alakul ki. A lymphomások 10–25%-ánál megfigyelhető. Úgy tűnik, hogy a korai antivirális kezelés sem tudja megakadályozni a postherpeses neuralgia kialakulását. Az akut szak fájdalmaira adható amantadin infúzióban, majd később tablettában. A postherpeses neuralgia nyilallásait a carbamazepine általában csillapítja, de az állandósult égő érzést, bőr érzékenységet nem. Kiegészítésként gyakran adnak triciklikus antidepresszánsokat. Az antiepileptikumok közül a gabapentin az elfogadott gyógyszere e körképnek, de alkalmazását nehezíti magas ára és az, hogy társadalombiztosítás csak epilepsziás betegeknél támogatja fokozottan. Pregabalin is hatásos. Egyesek lokálisan, a már nem sebes bőrfelületre capsaicin tartalmú krémet ajánlanak, ami a perifériás nociceptív terminálokra kiüriti a substance P neurotranszmittert. Lokálisan alkalmazhatók NSAID készítmények is. Spontán remisszió is lehetséges betegek több mint felénél évek alatt.

Irodalom

1. *The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition, Cephalgia, 2004; 24, supplement 1.*
2. Rozen TD, Capobianco DJ, Dalessio DJ. Cranial Neuralgias and Atypical Facial Pain. in Wolff's Headache And Other Head Pain, 7th edition, ed. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Oxford University Press, 2001, 509-524.
3. Kuncz Á, Mencser Z, Vörös E. és mtsa: Trigeminalis neuralgia kezelése microvascularis dekompreszióval. Orv. Hetil, 1997; 138:2051-2055.

Az agyi vérkeringés szabályozása – ischaemiák

Dr. Szirmai Imre
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

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

Az agyi keringés *autoregulációja* alatt azt értjük, hogy az agyi vérátáramlás az artériás középnyomás széles határai között (50–150 Hgmm) állandó. Az agyi keringés autoregulációjának 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 perfusio romlik.
- b) *Kémiai szabályozás*: az agyi erek tágasságára ható legerősebb kémiai inger a szén-dioxid parciális nyomása ($p\text{CO}_2$) – normális értéke az artériás vérben 40 Hgmm. Egy Hgmm $p\text{CO}_2$ -emelkedés 4%-os, 5% CO_2 -t tartalmazó levegő belégzése az agyi vérátáramlást 40%-kal emeli, 7%-os CO_2 belégzése megduplázza. A hypocarbia (hyperventilatio vagy 100% O_2 belégzése) 13%-kal csökkenti az agyi vérátáramlást. A CO_2 az agyi erekre az extracelluláris pH, valamint a K^+ - és az ATP-koncentráció változá-

sa révén hat. Az agyi vérátáramlás nem változik, ha az artériás vérben a $p\text{CO}_2$ a 40 Hgmm értéket nem haladja meg. 60 Hgmm $p\text{CO}_2$ fölött az autoreguláció megszűnik, azaz a maximálisan tág erek nem reagálnak a vérnyomás változására. Az O_2 -hiányra az agyi erek kevésbé érzékenyek. A hypoxia (10%-os O_2 -keverék lélegeztetése) mindössze 35%-os agyi vérátáramlás-növekedést okoz, és csak az alsó határértéken ($p\text{O}_2 < 50$ Hgmm) vált ki értágulatot, amit a szöveti acidosisal lehet magyarázni.

- c) Az agyi vérátáramlás *neurogen szabályozása* két szinten lehetséges: az agytörzsi vasomotor központban és regionálisan az *agyi rezisztenciaerek és/vagy kapillárisok* területén. A regionális agyi vérátáramlást az idegsejtek lokális aktivitása módosítja.

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

Funkcionális képalkotó vizsgálatok bizonyítják, hogy az vérátáramlása érzékszervi ingerek hatására és specifikus feladatok végzése közben növekszik. Akaratlan mozgás a végtag agykérgi reprezentációs területén okoz anyagcsere- és vérátáramlás-növekedést. A nucl. basalis Meynert ingerlésének hatására az agykérgi erek tágulnak; a systemás vérnyomásváltozástól és az anyagcserétől függetlenül. A leletek felvetik a rezisztenciaerek *közvetlen neuralis szabályozásának* lehető-

1. táblázat

Neurotranszmitterek az extravasalis axonok körül

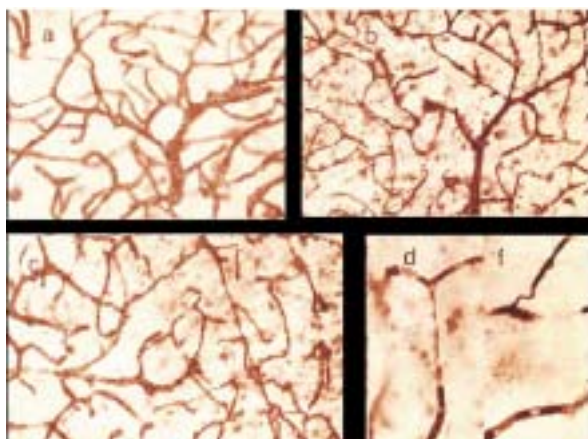
TRANZMITTER	HONNAN?	MIT CSINÁL?
Noradrenalin	sympathicus ganglionok locus coeruleus	vérvolúmen reguláció
Szerotonin	raphe	dilatatio – constrictio
Neuropeptid Y	parasympathicus rostok	vasoconstrictio
Dopamin	extracerebralis eredetű	ismeretlen mechanizmus
Szomatosztatin	n. trigeminus	vasoconstrictio
Neurotenzin	mindenhonnan	nem ismert
Opioid peptidek	opiod receptorok	hypothalamus vérellátásában és a vérelosztás szabályozásában

ségét. Az agyi kapillárisok tágaságának szabályozása több módon lehetséges (Sándor, 1999):

- az agyszövetből vasoactiv anyagok (K^+ , H^+ , adenozin, laktát) jutnak az erekhez;
- a mikroereken az axonkollateralisok és a felszálló agytörzsi kolinerg és szerotoninerger rendszerek direkt kapcsolatot létesítenek;
- az agykérgi neuronok nem synapticus kapcsolatban állnak az erekkel transzmitterek útján,
- a neuron-glia egységből az extracellularis folyadéktereken keresztül nem synapticus transzmitterek szabadulnak fel (1. táblázat).

Az agyi anyagcsere

Száz gramm agyszövet percenként 25 μmol glükóz égetéshez 150 μmol O_2 -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* glutamáttá alakítja vissza. A glutamátmolekulák a synapticus részből visszakerülnek a gliába. A *glükóz* oxidatív bontása biztosítja az agy energiaforgalmának 90%-át, a fennmaradó 10% a glikolízisből, a piruvát anaerob bontásából származik. Az agy elenyészően kevés glikogént tárol, ezért ischaemiában az agysejtek anaerob glikolízisre „kapcsolnak át”, amely a foszfátkötések (foszfokreatin és adenozintrifoszfát) lebomlásával jár. Ischaemiában az agyszövet szerkezeti anyagokat fogyaszt. Hypoxiában is károsodik az agyi foszfolipidek anyagcsereje, a gangliozidok eltűnnek, az idegsejtek lizozim frakciójának foszfatáz-aktivitása csökken. A glia anyagcserezavara következ-



1. ábra

A kapillárisok elváltozása fokális agyi ischaemia területén. a) Megkímélt terület, b) c) d) az ischaemiás területben az arteriolák és kapillárisok fala összeesett. (Méreai és Gallyas, 1985)

tében felbomlik az extra- és intracellularis ionegyensúly, amely a sejtnecrosis egyik tényezője.

Az agyi vérátáramlás kórélettana

Az agyi vérátáramlás átlagértéke 50 ml/perc/100 g agyszövet. A szürkeállományban 80 ml/min, a fehérállományban 20 ml/perc/100 g agyszövet. A fehérállományban a kapillárisok sűrűsége az agykérginek kb. 1/3-a. Az agyi vérátáramlás csökkenése 20 ml/min határértékig súlyosabb következményekkel nem jár. Ha az O_2 -felhasználás 150-ról több mint 4 percig 65 $\mu\text{mol}/100$ g agyszövet/perc, és a lokális vérátáramlás 8–10 ml/perc alá esik, akkor az agysejtek elpusztulnak. Az utóbbi értéket nevezzük infarctusküszöbnek. A mikrokeringés súlyos zavarát bizonyítják a foltos ischaemiák területén kialakuló érelváltozások (1. ábra).

Az ischaemiás szövetben *cytotoxicus (intracellularis) oedema* képződik, majd a vér-agy gát romlása miatt *extracellularis (vasogen) oedema* is kialakul. Ha a vérátáramlás a 12–22 ml/100 g/min közötti értékről néhány órán belül a normális tartományig emelkedik, akkor az agyszövet működése helyreállhat. Az ischaemiás gócot körülvevő hypoperfundált agyterületben (*penumbra*), a szövetek túlélhetnek, az ischaemiás zónán belül azonban mind az idegi, mind a kémiai keringésreguláció megszűnik. A nagyerek szűkületének súlyos hemodinamikai hatásai az intracranialis erek bonyolult térszerkezete és a vér folyékonyságának változása miatt a végelátási területeken és a határzónákban érvényesülnek.

Hypoxia, ischaemia és hypoglykaemia hatása az agyra

Az agysejtek túlélési ideje (survival time) globális agyi ischaemiát követően 2-3 perc, a újraélesztetőségi idő (revival time) pedig 5 perc. 4-5 s ischaemia után elvesz 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 az K^+ kiáramlik a sejtekből az extracellularis térbe, a sejtek Na^+ -t és Ca^{2+} -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.

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

A „tisztá” hypoxia állapotában a vér oxigéntelített-sége, illetve az oxigénleadás mértéke nem felel meg az agyszövet anyagcsereigényének, de az *agyi keringés fennmarad*, ezért szöveti acidosis nem alakul ki. A hyp-

oxiás sejtkárosodás jellege eltér az ischaemiás sejtne-
crosistól.

Tranziens globális ischaemia (TGI)

A szívmegállás miatt kialakuló TGI agyi következményeit meghatározzák: (1) az ischaemia időtartama, (2) a testhőmérséklet, (3) a glükózsztint a vérben.

A perfúziós nyomás – az artériás középnyomás és az intracranialis nyomás különbsége – kritikus határértéke 45 Hgmm, e fölött középnyomás akadályozza az agyi reperfüsiót és kialakul a keringés nélküli agy (non-perfusion brain). Mesterségesen lélegeztetett betegnél észlelhető a respirátor agy. A globalis ischaemiás agyban és a liquorban tejsav halmozódik fel, amely sejtne-
crosist okoz. Hypothermiában a szöveti acidosis nem fejlődik ki. A TGI jellegzetes patológiai következménye az agykéreg középső (III- IV.) rétegeinek szelektív károsodása, a laminaris necrosis (2. táblázat), amely főként a kéreg felső keringési határterületein kifejezett. 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.

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 reticularisa, 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 szűrkeállománya és a gerincvelő türik leginkább a TGI -t.

A *késletetett neuronhalál* az ischaemiás inzultus után a rendeződés szakaszában indul meg a kalcium- és glutamáthomeostasis felbomlása miatt. A sejtek elekt-

romos hiperaktivitása postischaemiás epilepsziához vagy status epilepticushoz vezethet. A késletetett sejt-halál első szakaszában a dendritek esnek ki, feltehetően azért, mert a dendritekben főként excitatoricus receptorok vannak.

A TGI késői klinikai következményei arányos az eszméletlenség időtartamával. Ha a beteg eszmélete 12 órán belül visszatér, akkor mindössze átmeneti zavartság és/vagy anterograd amnesia maradhat vissza. 12 óránál hosszabb eszméletlenség után tartós amnesia és dementia alakul ki. Transziens globális ischaemiák után a kérgi vakság vagy vizuális agnosia a felső határterületek károsodásának következménye. A postischaemiás patológiai elváltozások lokalizációjától függően létrejöhethet ataxia, Parkinson-szindróma, myoclonus és epilepsziás roham. Szív megállás után újraélesztett betegek 11-22%-a javul fél évvel az ischaemia után, 54%-ban memóriazavar, 46%-ban személyiség- és viselkedészavar marad vissza.

Hypoxiák

- a) *Hypoxiás hypoxia* a levegő alacsony O₂-tartalma miatt alakul ki. A tartósan alacsony O₂-nyomású légkörben (hegymászók) a legsúlyosabb szövőd-mény a gyakran fatális agyoedema, amelyet az újdonszülött kapillárisok falának átérésztésével magyaráznak. Asthmás roham miatt kifejlődött hypoxia nem okoz sejtne-
crosist, mert fenntartott keringés mellett szöveti acydosis nem alakul ki.
- b) *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 pO₂ 28–30 Hgmm. 30 Hgmm artériás pO₂ alatt elvész az eszmélet, 20 Hgmm alatti pO₂ nem egyeztethető össze az élettel. Mélységből felszínre emelkedő búvárok-nál a vérben oldott nitrogén buborékok formájában kiszabadul. Zavartsággal járó organikus agyi szindróma mellett gyakori a gerincvelő károsodása, amely paraplegiáig súlyosbodhat *dekompensziós*

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, anaesthesiaszövőd-mény, a légterben alacsony pO ₂ (agyai keringés van!)	Szív megállás vagy hypotensio (agyai keringés nincs!)
Vegetatív állapot	+	+++
Javulás valószínűsége	+++	+/-

hypoxia – levegőembolia. Szívműtétnél kivétel nélkül jut légembolia az agyba (*pump head*), részben ezzel magyarázhatók a posztoperatív psychés zavarok.

c) *Histotoxicus hypoxiát* cianid, szulfid (szulfáthidrogén) és Na-nitrát (NaNO_3) okoz leggyakrabban a szöveti oxigénfelhasználás zavara miatt. *Histotoxicus 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 O_2 . A CO-mérgezés a globus pallidus és a substantia nigra pars reticularis vasban gazdag területeit károsítja. Parkinson-szindrómához és súlyos dementiához 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 (2. 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 vérárvadászavarok 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 shunt-keringést.

A vérátáramlást befolyásoló érelenállás fő tényezői az erek hossza, együttes átmérője és a vér viszkozitása. Egy mm^3 agyszövetben a kapillárisok együttes hossza 200 mm. A 40–100 μm átmérőjű arteriolák (*rezisztenciaerek*) képezik az érelenállás 40%-át. Az agyban nincsenek arteriovenás shuntok. Élettani viszonyok között az átáramló vér nagy része az arterioarteriás 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 viszkozitásiellenállás legyőzésével a Casson-folyadékot mozgásba hozza. Ha a folyadékra ható erő a küszöbfeszültségnél 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 véresejtek képlékenysége határozza meg.

A fokális 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 van. A teljes vér viszkozitását a vvt-képlékenység és -aggregáció, 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

3. táblázat

A TGI és a hypoglykaemia által okozott károsodások jellegzetességei

	TGI	HYPOGLYKAEMIA
Laesiók	Cortex, hippocampus striatum, cerebellum	Cortex, hippocampus, caudatum
Transzmitterek	Glutamát	Aszpartát
GABA-erg neuronok	Szelektíven kiesnek	Nincs szelektivitás
Acidosis	Van	Nincs
Agykéreg	Fokális és pan necrosis; határzónákban lágyulás + középső (III-V.) rétegek laminaris necrosis	Fokális 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

antitrombin III szintje szignifikánsan magasabb, mint az egészségeseké, a vérlemezke-aggregáció – a tromboxántermelés 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 kisérbetegségek csoportjában súlyosabbak, mint agyvérzésben és agyi embóliában.

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

Irodalom

- Sándor P. *Nervous control of the cerebrovascular system. Neurochem Internat.* 1999; 35:237-259.
- 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.
- Hudetz AG. *Blood flow in the cerebral capillary network: a review emphasizing observations with intravital microscopy. Microcirculation* 1997; 4:233-252.
- Kurosinski P, Götz J. *Glial cells under physiologic and pathologic conditions. Arch Neurol.* 2002; 59:1524-1528.
- Cavaglia M, Dombrowski SM, Drazba J, Vasani A, Bokesch PM, Janigro D. *Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. Brain Res.* 2001; 910:81-93.
- Hamel E, Vaucher E, Tong XK, St-Georges M. *Neuronal messengers as mediators of microvascular tone in the cerebral cortex. Interbat. Congr. Series* 2002; 1235: 267-276.
- Mérei FT, Gallyas F. *Az emberi agykéreg kisméretű (miliary) ischaemiás góccinak vascularis morfológiája. Ideggy. Szle.* 1985; 38:385-399.

Határzóna infarctusok

Dr. Papp Mátyás
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A határzóna (HZ) infarctus (HZI) artériás ellátási területbe nem illeszthető két vagy három artéria ellátási területének határában alakul ki (*Bogousslavsky, Moulen, 1995*). A HZI-k klasszifikáció alapja az agyi artériás ellátás két rendszerre osztása. A *superficialis* vagy *pialis artériák* kölcsönös kollaterálisok, amelyek körülveszik az agyat. Ezek centripetális ágakat bocsátanak a hemispheriumok mély fehérállományába, amelyek viszont végartériák. A *centrális ágak* vagy *perforáló artériák* végartériák, amelyek nem anasztomotizálnak, pl. arteria lenticulostrია.

1. *Junctionalis HZ infarctus* kölcsönös kollaterálisokkal rendelkező két artéria ellátási területe között alakul ki, pl. arteria cerebri anterior (ACA), arteria cerebri media (ACM), arteria cerebri posterior (ACP) pialis ágai között.
2. *Végartéria (terminoterminalis) HZ infarctus*, pl. a mély lenticulostrialis és a pialis artériák mély fehérállományi ágai közti határban. Jelen tanulmány elsősorban a szuperficiális vagy pialis artériák területén kialakuló (junctionalis) HZI-okról szól.

Mivel a HZ az artéria legdistalisabb részén van, a hemodinamikai változás legkorábbi és legsúlyosabb következménye a HZ-ban alakul ki és nem a teljes ellátási területen (*Adams et al, 1966, Brierley, 1976, Zülch, 1988*). A HZI-k fő etiológiai tényezői tartós szisztémás vérnyomásesés és a nagy artériák (leggyakrabban a carotisok) elzáródása (*Bogousslavsky, 1986*). A carotis elzáródásoktól distalisán elhelyezkedő infarctusok HZI-k. Olyan kockázati tényezők, mint a magas hematokrit, bradycardia, alacsony vérnyomás vagy egyéb hemodinamikai zavarok fontos szerepet játszanak a HZI létrejöttében. A HZ-ban ischaemiában alacsony a regionális vérátáramlás, megnövekedett a vér volumen és az oxigén extrakció. Ilyenkor az agyi átáramlásban akár mérsékelt csökkenés is HZI-hoz vezethet. Súlyos és tartós vérnyomás esés az agyat ellátó artériák betegségének hiánya mellett is HZI-hoz vezethet. Legjellemzőbb példája ennek a szívleállás a legkülönbözőbb okok miatt. Más okok: mikroembolizáció főleg koleszterinkristályokkal (*Beal et al, 1981*), sarlósejtes anaemia és egyéb hematológiai betegségek, pl. polycythaemia vera, Moschowitz- betegség. A HZI-t néha TIA előzheti meg.

Hypoxiák formái

Tiszta hypoxiában (hypoxiás hypoxiában), pl. a hegemiaszóknál, vagy anaemiás hypoxiában (a vér alacsony hemoglobintartalma esetében) nem alakul ki acidosis, ezért nincs irreverzibilis idegsejt elváltozás, nem jön létre necrosis.

Transiens globális ischaemiában (cardiac arrest encephalopathia, stagnációs hypoxia) súlyos acidózis alakul ki, ami necrosishoz vezet. A necrosis lehet elektív idegsejt necrosis ha gyenge, vagy pannecrosis, ha súlyos és tartós az ischaemia. Mindkettő regionális eloszlása határzóna akcentuált.

Hypoglykaemiában a laktát és piruvát nem szaporodik fel, nincs acidosis, ezért nincs pannecrosis, hanem szelektív neuronalis necrosis van, ami nem határzóna akcentuált. A glutamát helyett aszpartát szaporodik fel az extracellularis térben, ahonnan a liquorba jut. Ennek megfelelően a liquor térhez közeli struktúrák károsodnak: agykéreg szuperficiális rétege, hippocampus több szakasza, gyrus dentatus, caudatus feje, ami lapvetően különbözik a transiens globális ischaemiában és histotoxicus hypoxiában látható határzóna akcentuált károsodástól.

Histotoxicus hypoxiában több tényező játszik szerepet, de alapvető a tenzió gyors és súlyos esése, ami miatt mindig szívmegállás lép fel, ami határzóna akcentuált károsodást eredményez, plusz az anyagra jellemző károsodást, pl. CO-mérgezésnél a vashoz kötődés miatt a pallidum és a substantia nigra károsodást.

Az agyi HZ-k jelentőségére *Lindenberg* és *Spatz* (1940) hívta fel a figyelmet, amikor úgy vélték, hogy a hemispheriumokat ellátó három nagy ér külső határzónáiban kialakuló infarctusok a thromboangiitis obliterans, azaz az agyi Winivarther-Bürger-kór központi idegrendszeri (KIR-i) formája. Ezt megcáfolta *Meyer* (1953) amikor azonos patológiai eltéréseket talált nagy gyakorisággal különböző eredetű perinatalis károsodást elszenvedett csecsemőknél és az utolsó 10-15 évben kiadott vezető neuropatológiai kézikönyvek is megerősítik ezt. A határzónák fontos élettani, kóreltani és klinikai szerepére derült fény. *Bálint* (1909) kétoldali hátsó HZI-os betegnél leírta a parietooccipitalis régió idegéletteni működésének alapvető megállapításait. A legkülönbözőbb okokból bekövetkezett átmeneti szívmegállásra (transiens globális ischaemiára) legvulnerabilisebb régió a hemispheriumot ellátó három arteria dorsalis hátsó HZ-ja a

parietooccipitalis átmeneti területen (Adams et al, 1966, Brierley, 1976). Nem sokkal kevésbé vulnerabilis az ACA és ACM ellátási terület HZ-jában lévő frontalis dorsolateralis isocorticalis régió.

Az ischaemiát több hetet vagy hónapot túlélte betegek-nél vagy laminaris necrosis alakul ki, amikor az isocorticalis régiók III-IV rétege pusztul, míg az I és II, sok esetben az V és VI réteg, gyakran a Betz-sejtek is megkíméltek, vagy az egész kéreg elhal. Transiens globalis ischaemián kívül kétoldali felső HZ infarctus kialakulhat még többféle állapotban, így polycythaemia vera, sarlósejtes anaemiában, de pl. Alzheimer-kórban is amyloid-angiopathia talaján.

A kialakult pusztulás akcentuáltsága az ischaemiával szembeni vulnerabilitás filogenetikai sorrendiségének szabályait tükrözi. A KIR ischaemiával szembeni vulnerabilitása caudalis irányba csökken. Az agytörzs a felnőtt embernél jóval hosszabb ideig tartó ischaemiát kibír, mint az agykéreg, a gerincvelő még ennél is hosszabbat. A filogenetikailag fiatalabb isocortex (neocortex) a legvulnerabilisebb. Ezzel szemben, a mesocorticalis régiók (gyrus cinguli, orbitofrontalis kéreg, elülső insularis kéreg, parahippocampalis kéreg), de különösen az allocortex (a szaglókéreghez tartozó prepiriform kéreg, a hippocampus, gyrus dentatus) transiens globalis ischaemiában nagyobb részt megkíméltek. Ezzel bebizonyosodott, hogy embernél globalis ischaemiára nem a hippocampus a legérzékenyebb, hanem a dorsalis határzónában lévő isocorticalis régiók (Adams et al 1966, Brierley 1976). A meso- és különösen az allocorticalis régiók csak akkor pusztulnak, ha a „no reflow phenomenon” következtében permanens globalis ischaemia alakul ki (korábban „respirator brain”-nek nevezték a szívleállásig tartó gépi lélegeztetés miatt). Ilyenkor az egész agykéreg, a subcorticalis dúcok és az agytörzs is elhal (Brierley 1976, Auer et al 2002).

Egyoldali HZ infarctust leggyakrabban carotis elzáródás vagy szűkület, szív és nagyér eredetű embólia (pl. koleszterinkristályok) okoz (Bogousslavsky, Regli 1986, Beal et al 1981). A Semmelweis Egyetem klinikopatológiai anyagában az egyoldali felső vagy dorsalis HZI a leggyakoribb, vagy az ACM területi infarctusok után a leggyakoribb intracerebralis infarctus, ami mögött legtöbbször arteria carotis elzáródás vagy szűkület húzódik meg. Gyakran a kis kiterjedésű dorsalis HZI, amelyet javuló hemiparesis kísér, mint figyelmeztető „jel” évekkel vagy hónapokkal megelőzi a carotis elzáródást. Kétoldali dorsalis HZ károsodás leggyakrabban transiens globalis ischaemia következménye, amely elsősorban az agykérget érinti és lehet elektív neuronális necrosis vagy pannecrosis, általában más régiókra is kiterjed, de határzónákban súlyosabb (Adams et al, 1966, Brierley, 1976).

Mivel a három nagy hemispherialis arteria circumferens ágainak ellátási területe egyénekenként változik (Zwang et al, 1992), a CT és MRI képeken figyelembe veendő, hogy a határzóna infarctusok elhelyezkedése is különböző, az ischaemia súlyosságától függően lehet mikroszkópos nagyságú, vagy a frontalis pólustól az occipitalis lebenyig terjedő és mélységük elérheti az oldalkamra falát is. Eloszlásuk nem illeszthető bele artéria ellátási területébe. Ha sok apró HZ infarctus jön létre az

agykéreg felszíne granularis lesz (granularis atrophía – Pentschew 1933). Ezek a kis HZI-k a CT-n nem láthatók, MR-en igen. Hasonló sok apró HZI-k alakul ki Alzheimer-kóros betegek nagy részében kongofil (amyloid) angiopathia talaján (Suter et al, 2002).

HZI-ok tünetei (Bogousslavsky, Moulen, 1995)

Elülső HZI:

Ha a HSI csak corticalis, akkor főleg FV-i proximális túlsúlyú a paresis. Ha szélesebb és a fehérállományt is érinti, akkor döntően AV-i. Kétoldali elülső HZI esetében kétoldali AV-i a paresis (pseudospinalis ischaemia).

Bo: transcorticalis motoros aphasia.

Jo: emocionális zavarok (apathia, euphoria).

Az ACA és ACM közti dorsalis HZ-ban van a gyrus centralis anterioron az axialis MRI képen jól látható omega formájú „kéz csomó” (hand knob, precentral knob) (Yousry et al, 1997), amelynek izolált infarctusát írták le (Phan et al, 2000) utóbbi időben fokozódó gyakorisággal. Valójában az esetek nagyobb részében nem izolált, hanem nagyobb vagy több terület apró infarctusáról van szó itt az elülső dorsalis HZ-ban (Kim, 2001). Klinikailag ulnaris vagy radialis dominanciájú „pseudoperifériás” bénulás, gyakran hasonló eloszlású érzészavarral. Képzalkotó vizsgálat hiányában perifériás bénulásként kezelik, legtöbbször megszűnik vagy jelentősen javul. Nem ritka. A biztos diagnózis MRI.

Hátsó HZI:

Homonym hemianopia vagy alsó quadrans anopia.

Bo: Wernicke aphasia vagy transcorticalis sensoros aphasia.

Jo: hemineglect, anosognosia, néha hypaesthesia a gnosticus kvalitásokra.

Kétoldali elülső HZI:

A globalis cerebralis hypoperfusio miatt a betegek kb. 1/3-nál átmeneti tudatvesztés. Néha a tudatvesztés után kétoldali bénulás alakul ki érzészavar nélkül, ami agytörzsi laesiót vagy gerincvelői sérülést utánozhat.

A kétoldali elülső HZ infarctusok néha vascularis parkinsonismussal járhatnak a frontostriatalis motoros kör thalamocorticalis (supplementer motoros régióhoz menő) szakaszának pusztulása miatt, ami a dorsalis HZ-k közelében a mély fehérállományban fut.

Kétoldali hátsó HZI:

Bálint-szindróma (ocularis apraxia, opticus ataxia, szimultán agnosia) (Bálint, 1909), corticalis vakság, vizuális dezorientáció, hallucináció lehet.

Generalizált ischaemiára a hippocampus elsődleges károsodását hangoztató téves véleményeknek több oka van. A hippocampus sokféle ágenssel szemben vulnerabilis és korábban mindezt a hypoxiával magyarázták. Az epilepsziás betegek Ammon-szarv sclerosisát is a status epilepticus alkalmával kialakult hypoxiás állapottal magyarázták. A hippocampalis formáció hypoglykaemiás, anoxiás és epilepsziás károsodásának korábban azonosnak vélt patológiájáról kitudódott, hogy a három kórforma mikroszkópos morfológiájának bizonyos hasonlósága ellenére lokalizációjában, dinamikájában és neurokémiai változásaiban is különbözik egymástól (Auer, Sutherland, 2002). Alzheimer-kórra jellemző

neurofibrillaris degeneráció 60 év felett az emberek többségénél kialakul az Ammon-szarv idegsejtjeiben a H1-szektorban anélkül, hogy később Alzheimer-kór klinikai tünetei jelennének meg (Braak, Braak, 1997). A hetvenes évek előtt erről nem tudtak, e régiók rutinszerű vizsgálatára megbízható technika sem volt. Ha a fentiek mellett figyelembe vesszük, hogy 65 év felett a demenciák több mint felét Alzheimer-kór okozza, akkor nagy a valószínűsége annak, hogy a korábban arteriosclerosis cerebrinek diagnosztizált esetekben az anoxia következményének tartott hippocampus elváltozás e betegek nagy részénél az Alzheimer-féle elváltozás volt.

A fiziológiás agyi keringés ellenkező irányú túllépésének következményei akut hypertoniás krízisben (hypertoniás encephalopathia) szintén a HZ-kban, elsősorban a dorsalisokban manifesztálódnak. Vasogen oedema és 0,5–3,0 mm átmérőjű apró haemorrhagiák alakulnak ki az agykéreg dorsalis HZ-iban és az agy több helyén, melyeket a T2 súlyozott MR-kép és a diffúziós MR-vizsgálat kimutat és kizárja az ischaemiára jellemző citotoxikus oedemat, vagyis az infarctust.

Ecclampsiaiban is hasonló képet látunk, ami tulajdonképpen hypertoniás encephalopathiával megegyező klinikai, képalkotói és patológiai kép és az alapvető terápia is hasonló a hypertonia megszüntetésével. Látászavarok, vizuális hallucinációk, epilepsziás roham stb. jellemzik. Az ecclampsia agyi patológiai jellemzői a petechiák, azaz a gyűrűs haemorrhagiák a fibrinoid lerakódással elzárt kapillárisok körül a kérgi és kéreg közeli HZ-kban, ritkábban subcorticalisan és az agytörzsben (Donaldson, 1992).

A posterior reverzibilis leukoencephalopathia-PRLE) (szinonimák: posterior leukoencephalopathia, reverzibilis occipitoparietalis encephalopathia) is a parieto-occipitalis HZ-ban képződik. Nem önálló betegség, hanem sokféle állapotban gyorsan kialakuló neurológiai tünetegyüttes, amelynek patológiai alapja gyorsan kialakuló vazogén oedema a parietooccipitalis HZ-kban és környékükön (Hinchev et al 1996, Ay et al 1998). Fejfájás, hányás, látászavarok, corticalis vakság, vizuális hallucinációk, tudatzavar, néha epilepsziás roham. Gyakran az akut hypertoniás krízis megnyilvánulása pl. eclampsiaiban, glomerulonephritisben, de normotensív egyéneknél is kialakul pl. thrombocytopeniás purpurában, immunosuppresszív kezelés kapcsán (pl. cyclosporin), de más gyógyszerek adását követően pl. kemoterápiában is (erythropoietin-kezelés anaemiában, cytostaticumok pl. cisplatin, intravénás immunoglobulin-kezelés. A betegek egy része korábban egészséges volt, nem kell hozzá érbebetegség. Transzplantációt, transzfúziót követően is előfordul. Növekszik a PRLE száma, aminek oka a szaporodó MR-vizsgálatok. Felismerése MRI-vel: T2 fokozott jelintenzitás a kétoldali parietooccipitalis fehérállományban és a kéregben is. Felismerése fontos, mert a kiváltó ok megszüntetésével, az esetek többségében, a PRLE is megszűnik, ezért az invazív vizsgálatok feleslegesek.

Az agyi metastasisok nagy része az artériás keringéssel éri el az agyat és közel 40%-uk (elsősorban bronchus carcinoma metastasisok) a dorsalis határzónákban he-

lyezkednek el elsősorban a hátsó határzónákban (Lantos et al, 1997).

Irodalom

- Adams JH, Brierley JC, Conner RCR et al. The effects of systemic hypotension upon the human brain. Clinical and neuropathological observations in 11 cases. *Brain* 1966; 89:235-268.
- Auer RN, Sutherland GR. Hypoxia and related conditions. In Greenfield's Neuropathology. Szerk. Graham DI.
- Lantos PL, 7th edition. Arnold, London, 2002, Vol 1, 233-280
- Ay H, Buonanno FS, Schaefer PV. et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension. Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51:1369-1376.
- Bálint R. Seelenlaemungen des „Schauens“, optische Ataxie, rauliche Störungen der Aufmerksamkeit. *Monatschr Psychiatr*, 1909; 25:51-81.
- Bogousslavsky J, Regli F. Unilateral watershed cerebral infarctions. *Neurology* 1986; 36:373-377.
- Bogousslavsky J, Moulen T. Border-zone infarcts. In *Stroke Syndromes*. Eds. J Bogousslavsky, L Caplan, University Press, Cambridge, 1995, pp358-365
- Braak H, Braak E. Frequency stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18:351-357.
- Brierley J. Cerebral hypoxia. In: Blackwood W, Corsellis JAN, McMenemey WH et al (eds) *Greenfield's Neuropathology 3rd ed* 1976, 43-85
- Donaldson JO. Neurologic complications of pregnancy. In AK Ashbury, GM McKahn, WI McDonald *Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology. 2nd edition, Vol 2, pp 1992, 1545-1551, Saunders Company, Philadelphia*
- Beal MF, Williams RS, Richardson EP, et al. Colesterin embolism as a cause of transient ischemic attacks and cerebral infarction. *Neurology* 1981; 31:860-865.
- Hinchev J, Chaves C, Appignani B et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334:494-500.
- Kim JS. Predominant involvement of a particular group of fingers due to small, cortical infarction. *Neurology* 2001; 56:1677-1682.
- Lantos PL, SR Vandenberg, P Kleihues. Tumors of the nervous system. In: Greenfield's Neuropathology. Sixth ed, eds: DI Graham, PL Lantos, Vol 2, 1997, pp 583-879, Arnold, London
- Lindenberg R, Spatz, Über die Thromboendarteriitis obliterans der Hirngefäesse (cerebrale Form der v. Winiwarter-Bürgerschen Krankheit). *Virchows Arch für path Anat Physiol* 1939; 305:531-557.
- Meyer JE. Über die Lokalisation frühkindlicher Hirnschaeden in arteriellen Grenzgebieten, *Arch Psychiatrie Zeitschrift Neurol* 1953; 190:328-341.
- Pentschew A. Die granulaere Atrophie der Grosshirnrinde. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1933; 101:80-136.
- Phan TG, Evans BA, Huston J. Pseudounilateral palsy from a small infarct of the precentral knob. *Neurology* 2000; 54:2185.
- Romanul FCA, Abramowitz A. Changes in brain and pial vessels in arterial border zones. *Arch Neurol* 1964; 11:40-56.
- Suter O, Sunthorn T, Kraftsik R, Straubel J, P darekar, Khalili K, Miklossy J. Cerebral hypoperfusion generates watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke* 2002; 33:1986-1992.
- Yousry TA, Schmidt UD, Alkadhi A et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. *Brain* 1997; 120:141-157.
- Zülch KJ, Hossman V. Patterns of cerebral infarctions. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawns HL, Pool JF eds, *Handbook of Clinical Neurology*, vol 53, Elsevier Science Publisher, Amsterdam 1988, 179-198
- Zwang A van der, B Hillen, C AF Tulleken et al. Variabilizy of the territories of the major cerebral arteries. *J Neurosurg* 1992; 77:927-940.

Vascularis idegrendszeri betegségek képalkotó diagnózisa

Dr. Kenéz József
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

Bármely agyi érkatasztrófa („gutaütés”, „szélütés”, „agyérgörcs”, agythrombosis, agyvérzés és még néhány szinoníma) amely az agyműködés globális vagy fokális zavarát okozza és bizonyíthatóan csak az agyi érrendszerben, vagy az azt tápláló nagyvéréredényekben található az oka, összefoglaló néven: STROKE.

A stroke lehet:

- ▶ ischaemia, agyi infarctus, amely az összes stroke-ok 75%-át teszi ki;
- ▶ agyvérzés (ICH – IntraCerebral Hemorrhage) az esetek kb. 15%-a,
- ▶ lehet aneurysma (AVM – arteriovenosus malformatio) egyéb vascularis malformatio rupturája, SAH/SAV (SubArachnoid Hemorrhage/Vérzés), 8%, egyéb (Vénás occlusio, vasculitis stb.), 2%.

Demográfiai jelentősége igen nagy, összes halálozás 180/100 000/év, összes kórházi kezelés 50 000/év, akut eset 10 000 Hazánkban. Akut stroke mortalitás: Nő: 40/100 000, férfi 60/100 000.

Az akut stroke kimenetele: első hónap 12-18% mortalitás, első év 25–30% mortalitás, munka és önállóság-képtelenné válik 32–42%.

Szomorú a hazai beteganyagban az 50 év alattiak magas aránya.

Az ischaemiás stroke az agyi perfusio csökkenésének következménye. A perfusió 100 g agyra, percenkénti flow-ra vonatkozóan: normális 50 ml felett,

20 ml-ig hypoperfusio, 10 ml-ig szimptomás hypoperfusio, 10 alatt infarctus-apoptosis. A normál vérvo-lumen 4 ml/100 g. A víztartalom 1%-nyi növekedése 2-3 Hounsfield-egység csökkenést (hipodenzitást) okoz a CT képen.

A diagnosztika feladatai. A stroke evidencia-alapú megismerését az orvoslás történetében a CT adta, amely eldöntötte már a kezdeti időkben, hogy stroke esetén vérzésről vagy ischaemiáról van szó.

Ha a stroke ischaemiás, meg kell állapítani mely és mekkora agyrészlet érintett. Vérzés esetén a definitív hyperdensitás miatt ez egyszerűbb.

További fontos differenciálás a definitív károsodás (infarctus „core”), a penumbra („brain at risk”) megá-lapítása.

Amennyiben lehetséges (és csak korszerűen felsze-relt intézetben lehetséges), a vasculatura állapotának, a kóroknak tisztázása.

A stroke akut ellátása CT-vel lehetséges, de az MR tovább tisztázta a patomechanizmust.

Korszerű rutin:

- a) Natív CT
- b) CT perfusio, multidetektor CT esetében CTA, aor-taívtól a vertexig.

CT-vel vizsgálható perfúzióval a CBV, CBF, MTT (Cerebral Blood Volume, Flow, Mean Transit Time), MRI-vel ezen kívül még a diffúzió.

A MISMATCH fontos fogalom, első bevezetése MR-vizsgálatok kapcsán történt a stroke patomecha-nizmusa szempontjából három alternatíva létezik:

- a) rCBFi és MRDW eltérés megegyezik: nincs pe-numbra, thrombolysis nem indokolt, a diffúzió ugyanis citotoxikus oedemat jelez.
- b) rCBFi nagyobb, mint MRDW mutatta eltérés: pozi-tív mismatch: thrombolysis jó esélyű, ha egyéb kö-rülmények kedvezők (kiterjedés, időablak) a kü-lönbtség a penumbra.
- c) rCBFi kisebb, mint MRDW az esetek kb egy har-mada, magyarázatul a capillaris keringés IWIM-hatását (IntraWoxel Incoherent Movements) szokás említeni.

A CT-módszerek a közelmúltban robbanásszerűen fejlődtek, így a jobb spaciális és denzitás felbontás a ko-rai ischaemiát is jól jelzi, a spirál CT-k és a multislice sokszeletes spirálok perfuziók, hemodinamikai vizsgá-latok lehetőségét adták, és nagyságrendekkel növelték a CT angiographiák teljesítőképeségét is. Előre látha-tó, hogy a tisztán diagnosztikus célú angiográfiák terü-letéről a DSA-t ki fogják szorítani, utóbbiak viszont nélkülözhetetlenek maradnak az intervenciós eljárások miatt.

A CT-jelek, melyek a korai, akár 1-2 órás ischaemiákat megállapíthatóvá teszik, a következők: diszkrét hipodenzitás az oedema miatt (mely nem feltétlenül citotoxikus! Viszont elmosódott, 1% víztartalom: -2HU), a szürkeállomány eltűnése, a fehér-szürkeállomány határának elmosódása, minimális térszűkítés, mely a konvex felszínen a sulcusok eltűnését okozza („effacement”), diszkrét deformitás a kamrák kontúrján, pl a III. kamrán, insularis szalag jel, törzsdúc eltűnés. Klinikai adatok fontosak lehetnek. Hiperdenz artéria jel, melyet először *Gács Gyula* közölt a világirodalomban.

Az egyedül igazolható oki terápia a stroke esetén a thrombolysis, melynek indikációja megbízhatóan eldönthető korszerű CT-vizsgálat segítségével.

A jelenlegi érvényes stroke CT-protokoll 8-10 perc alatt elvégezhető. Speciális study vizsgálat sorozat esetén széles körben alkalmazzák az MR-t is. Korszerű MR-rel a protokoll: T1sag, T2ax, FLAIRcor, MRA, Diffúziós Trace és Dif coeff képekkel, MR perfusio. Érdemi idővesztés ez sem jelent csak szélsőséges esetben, mivel 30 percen belül végrehajtható.

Schaefer és *mtsai* az AJNR-ben, 2006-ban megjelent közleményükben a CT perfusió vizsgálat hasznosságát jól demonstrálták, és megállapították, hogy a perfusio abszolút értékei és szinkódolt koregisztráció

segítségével az infarctus kiterjedése mellett a penumbra infarcerálódó részét is el lehet különíteni a megmenthető résztől, a differencia a szürkeállományra egyértelműen szignifikáns.

Pexman és *mtsai* még 2001-ben egy jól értékelhető ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) programot alakítottak ki. E program segítségével *Hill* és *Broderick* 2006-ban az AJNR-ben közölt vizsgálatuk kapcsán igen használhatónak találták az ASPECTS-et a thrombolysis indikálásában. Vak előrejelzésük a kimenetelt illetően 460 beteg retrospektív analízise kapcsán 98%-os találati pontosságot mutatott. A beteganyag a Natl Instit for Neurological Disorders and Stroke tPA study-ból származott

Összefoglalva, az *akut stroke képalkotó vizsgálatának fő szempontjai* a következők:

1. Van-e vérzés? (CT és MR jó, MR érzékenyebb)
2. Elzáródott-e nagyobb véredény (CTA jobb mint MRA)
3. Kimutatható-e károsodott agyterület? (MR DW jobb mint CTP-CBV vagy CTA-SI//CBV)
4. Van-e megmenthető penumbra? (CTP-CBF/MTT vagy MRP-CBV/MTT)

A gerincvelő vascularis és metabolicus eredetű betegségei

Dr. Ilniczky Sándor
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A gerincvelő keringési betegségei a cerebrovascularis kórképek nagy gyakoriságához viszonyítva igen ritkák. Klinikai megjelenésük kevésbé jellegzetes, diagnózisuk – még a mai korszerű képalkotó eszközökkel is – nehézkes. Ismeretük azonban a korlátozott terápiás lehetőségek ellenére is fontos. Számos belgyógyászati betegség, anyagcserezavar vezet közvetlen vagy közvetett módon a gerincvelő károsodásához. Számos esetben azonban a tünetszegény alapbetegség első, vagy vezető tüneteként jelenik meg a spinalis tünetegyüttes, mely általában jelentős diagnosztikus kihívást jelent a belgyógyász és ideggyógyász számára.

A gerincvelő vérellátása

A gerincvelőt a hosszanti lefutású spinalis arteriák, a segmentalis spinalis radicularis arteriák és az ezek által alkotott anastomosisrendszer (vasocorona) táplálják. Az a. spinalis anterior páratlan ér, mely az a. vertebralisok egyesülés előtti szakaszából eredő egy-egy törzs fúziójából jön létre. A gerincvelő ventralis felszínén futva az állomány elülső kétharmadának vérellátását adja, elsősorban paramedian ágai által. Lefutása mentén 8-10 pár radicularis segmentalis arteria is táplálja járulékos módon. Elzáródása esetén jellegzetes tünetegyüttes (a. spinalis anterior szindróma) alakul ki. Az a. spinalis posterior a gerincvelő dorsalis felszínén futó páros erecske, mely kaliberét és az ellátott terület nagyságát tekintve kevésbé jelentős, keringési zavara sokkal ritkább és klinikailag is csekélyebb jelentőségű. A segmentalis radicularis arteriák az aortából és az intercostalis arteriákból származnak, a gyökök és ganglionok táplálása mellett a hosszanti lefutású spinalis arteriákat támogatják, a gerincvelő állományába ún. circumferentialis ágai hatolnak. Legfontosabb közülük az a. radicularis magna (Adamkiewicz), mely Th 9-12 között (ritkán caudalisabban) ered.

A cerebralis keringéshez hasonlóan 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 arteriás infarctus ritka, leggyakrabban az a. spinalis ant. területén fordul elő („a. spinalis ant. 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 és a szürkeállomány idegsejtjei károsodnak. Ennek megfelelően 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 is fellép, mely a fenti tünetek mellett keringési összeomlást, paralyticus ileust okozhat. A rekeszizom bénulása (C 3-5) légzési elégtelenséghez vezethet.

Az a. spinalis post. területi ischaemia extrém ritka. Vezető tünete a hirtelen kialakult hátsókötélti (epicriticus) érzéscsökkenés, megtartott spinothalamicus (protopathiás) funkciók mellett. Ritkán a tractus cortico-spinalis részleges károsodása miatt enyhe piramisaesio tünetei is megjelennek. A hátsó gyökök ischaemiája radicularis jellegű fájdalmat okozhat.

A spinalis ischaemia rizikófaktorai nagyrészt meg egyeznek az agyi érbetegségek hajlamosító tényezőivel, általános érrendszeri elváltozások vezetnek közvetlenül a keringési zavarokhoz (1. táblázat). Speciális, de gyakran előforduló eset az a. spinalis anterior kompressziós eredetű occlusiója. Ilyenkor a gerinccsatornát ventral felől szűkítő, medialis helyzetű porckorong sérve a gerincvelő kompressziója nélkül, az a. spinalis ant. összenyomása és occlusiója 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 bekövetkező hypoperfúsióra. Globális ischaemia (hypotonia, szívmegállás, elhúzódó újraélesztés, keringési shock) után kialakult spinalis tünetegyüttes okaként erre kell gondolni. A gerincürben növekvő vascularis malformatiók (duralis arteriovenosus fistula,

1. táblázat

A gerincvelői ischaemia okai

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

malformatio) általában shuntműködésük által vénás nyomásfokozódást és krónikus ischaemiát okoznak a gerincvelőben. A tünetek progresszív paraparesis, autonom zavar, hátfájdalom formájában jelentkeznek, myelopathiát, spinalis tumort, syringomyeliát utánozva.

A gerincvelői vascularis betegségek diagnózisának legfontosabb eszköze az MRI. A korszerű készülékek az állományi károsodást képesek kimutatni, de magát a beteg eret általában nem. Vascularis malformatiók esetén az MR kóros érképleteket ábrázol a gerincvelő körül, melyek pontosabb tisztázása angiographiával lehetséges. A liquorlelet aspecifikus. Az érzőpályák működésavarát somatosensoros kiváltott válasz igazolhatja.

A spinalis ischaemiától *elkülönítendő* legfontosabb betegségek: myelitis transversa, gerincvelő-kompresszió, intramedullaris tumor, funicularis myelosis.

A spinalis ischaemiák kezelési lehetőségei szűresek, prognózisuk általában rossz. A betegek 22%-a meghal, 24% nem javul, csupán 19% gyógyul jó eredménnyel.

A *terápia* nagyrészt megegyezik a hasonló cerebrovascularis betegségekben használatossal.

Amennyiben a betegséget bizonyítottan vascularis malformatio okozza, endovascularis beavatkozással, a kóros erek kiiktatásával a progresszió megállítható, és esetenként részleges regressio is elérhető.

Spinalis vérzéses kórképek

A gerincűri vérzések igen ritkák. Lokalizáció szerint elhelyezkedhetnek epiduralisan, subduralisan, subarachnoidealisan és intramedullarisan. Klinikai tünetük nem specifikusak, igazolásuk elsősorban képalkotó vizsgálattal (MR) lehetséges.

Spinalis epiduralis vérzés (SEDH). Ellentétben az intracranialis EDH-val általában vénás eredetű, kiváltásában traumának, iatrogen beavatkozásnak (lumbalpunkció, epiduralis kanülálás) lehet szerepe. Jellemző a

hirtelen kialakuló heves hátfájás mellett többszörös, kétoldali gyöki tünetek, gerincvelő kompresszióra utaló hosszúpálya tünetek megléte. CT és MR kimutatja a haematomát.

Spinalis subduralis vérzés (SSDH). Akut és krónikus formája létezik. Vezető tünete általában progresszív paraparesis, érzéskiesés, üritési zavar. Traumás előzmény nem szükséges, gyakran vascularis malformatio vagy anticoaguláns kezelés áll a háttérben. Tályogtól való elkülönítése lényeges.

Spinalis subarachnoidealis vérzés (SSAH). Ritkán diagnosztizált betegség, az összes SAH 1%-a. Tünetei megegyezhetnek az intracranialis SAH-val, de kezdeti hátfájdalom gyakoribb. Okai arteriovenosus malformatiók, angiómák, ritkábban aneurysma, érruptura, dissectio, anticoagulatio. Az intracranialis képalkotók negatívak, a diagnózis lumbalpunkcióval és a gerinc MR-vizsgálatával állítható fel.

Spinalis intramedullaris vérzés. A gerincvelő állományát roncsoló vérzés általában akut spinalis shock és heves hátfájdalom tüneteivel jelentkezik. Gerinctrauma, AV-malformatio, anticoagulatio lehetnek a kiváltó okok, ritkán syrinx, vagy tumor bevérvése is előfordul. A diagnózist MR vizsgálat biztosítja.

Az extramedullaris, térfoglaló jellegű spinalis vérömlenyek kezelése többnyire műtéti eltávolítás, míg az intramedullaris haematomát konzervatív kezeljük. A háttérben álló vascularis malformatiók ellátása az intervenció radiológia módszereivel lehetséges.

Metabolicus myelopathiák

A gerincvelő nem gyulladáson alapuló, általában metabolicus okok miatt kialakuló betegségeit általánosan myelopathiának nevezzük. Önállóan is megjelenhetnek, de többnyire valamely szisztémás belszervi, illetve anyagcsere betegséghez társulnak (2. táblázat).

A metabolikus myelopathiák tüneteinek – 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 idegrendszert vizsgáló eljárások csak a károsodást igazolják, önmagukban többnyire nem vezetnek oki diagnózishoz az alapbetegség ismerete nélkül.

A *funicularis myelosis* (angol irodalomban: Subacute Combined Degeneration, SCD) a leggyakoribb

2. táblázat

A leggyakoribb myelopathiák

- ▶ Funicularis myelosis (B₁₂-vitamin-hiány)
- ▶ HIV – vacuolaris myelopathia AIDS-ben
- ▶ Adrenoleukodystrophia – adrenomyeloneuropathia
- ▶ Rézhiányos myelopathia
- ▶ E-vitamin-hiányos myelopathia
- ▶ Egyéb, nutritionális eredetű myelopathiák

metabolicus myelopathia, melyet B₁₂-vitamin (kobalamin) hiány okoz. Hátterében állhat a gyomor parietalis sejteji elleni autoimmun folyamat, intrinsic faktor hiány, malabsorbtio, gyomor és bélbetegségek (resectiók, krónikus gyulladások) következtében, malnutritio, extrém diéta, egyes gyógyszerek (H₂-blokkoló, protonpumpa gátlók) túlzott szedése, genetikai defektus (igen ritkán), valamint nitrogénoxidul (N₂O) anaesthesia.

Az idegrendszeri tünetek szubakut-krónikus lefolyást mutatnak. A gerincvelő hátsó és oldalsó köteleiben alakul ki demyelinisatio és vacuolisatio, emiatt a pyramispálya és az epikritikus érzésképző felelős Goll- és Burdach-pályák károsodnak. Alsóvégtagi túlsúlyú progresszív, centrális jellegű tetraparesis, hátsókötélti érzékszavar, spinalis ataxia, Lhermitte jel képezik a klasszikus klinikai tüneteket. Gyakran fordulnak elő emellett autonóm zavarok, a törzsön kellemetlen, szorító jellegű dysaesthesiák. Ritkábban polyneuropathia, nervus opticus laesio, dementia vagy psychosis is kifejlődhet. A perifériás tünetek jelenléte megnehezíti a diagnózist, mivel elfedheti a pyramislaesio jeleit. Az extraneurális eltérések segíthetik a betegség felismerését. A haematologiai leletben megaloblastos anaemia (alacsony vörösvértest szám mellett magas MCV, MCH, alacsony reticulocytaszám, leukopenia, thrombocytopenia, hypersegmentált granulocyták jellegzetesek. A csontvelő vizsgálata diagnosztikus értékű. Az emésztőrendszer bántalma cheilitis, glossitis, atrophias gastritis, achlorhydria, később msodlagos gyomorcarcinoma formájában jelentkeznek. A B₁₂-vitamin vérszintjének meghatározása is támogatja a diagnózist. Funicularis myelosis gyanúja esetén elvégzendő vizsgálatok a következők: labor, vérkép, szérum B₁₂-vitamin, folsav, homocystein, methylmalonsav 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). Diagnosztikai nehézségek: a funicularis myelosis megelőzheti a haematologiai betegség kialakulását, ilyenkor az egyéb támogató leletek hiányoznak. Gyakran még típusos,

komplex klinikai kép esetén is előfordul normális vagy minimálisan csökkent B₁₂-vitamin-szint. Akár egyetlen, korábban kapott B₁₂-vitamin injekció is értékelhetetlenné teszi a leletet. A funicularis myelosis a B₁₂-vitamin parenterális pótlásával kezeljük, kezdetben telítő dózissal, majd rendszeres fenntartó adagokkal, élethossziglan. A progresszió általában megállítható, azonban a betegség több hónapos vagy éves fennállása esetén javulás már általában nem következik be.

A HIV-fertőzéshez az AIDS stádiumában társuló vacuolaris myelopathia tüneteiben és szövettanában is hasonlít a funicularis myelosishoz. A gyakran előforduló polyneuropathia miatt a gerincvelői tünetek mellett a betegek fő panaszát az alsó végtagok égő fájdalma szokta jelenteni. A diagnózishoz elengedhetetlen az alapbetegség ismerete.

Adrenomyeloneuropathia. X-hez kötött recessív öröklésű betegség, lényege a hosszú szénláncú zsírsavak oxidációjának zavara. A tünetek (progresszív spasticus paraparesis, érzékszavar, autonóm deficit) később és enyhébb formában jelentkeznek, mint adrenoleukodystrophiában. Mellékvese és gonad dysfunctio kíséri, illetve általában megelőzi az idegrendszeri betegséget. Diagnózis: VLCFA meghatározás, hormonvizsgálatok, MR.

Kezelés: „Lorenzo olaja”, csak a tünetek kifejlődése előtt hatékony.

Irodalom

- 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(6):184-7
- Spinal vascular malformations. *Eur Radiol*. 2005 Feb; 15(2):267-78. Review.
- 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. *European Journal of Neurology*, 2002, 9:101-104.
- 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(8):1113-20.

Ischaemiás cerebrovascularis kórképek kezelése

Dr. Debreczeni Róbert
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A kezelés általános szempontjai, extracerebrális szövődmények. 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 oxigénsaturatio ($SO_2 < 95\%$) O_2 -inhalációt vagy gépi légzéstámogatást tesz szükségessé. Láz legtöbbször pneumoniára 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-inverzio, 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 gyakran kialakuló magas vérnyomást csökkenteni nem szükséges, hiszen az agyi ischaemia miatt létrejött reguláció. A betegek állapotának stabilizálódása után rendszerint spontán vérnyomáscsökkenés következik be. Hypertensív encephalopathiában, akut myocardialis infarctusban, veseelégtelenségben, aorta dissectio esetén a vérnyomás gyógyszeres csökkentése megengedett, per os ACE gátló, parenteralis labetalol, végső esetben Na-nitroprusszid alkalmazható.

Kiterjedt ischaemiás insultusok 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 révén súlyosan károsítja, a vasogen oedemat 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 ambiguust károsító infarctusokban (Wallenberg-szindróma), vascularis eredetű pseudobulbaris szindrómákban a nyelés zavara az aspirációs pneumonia kockázatát növeli, szignifikánsan rontja a túlélést. A nyelészavar másik súlyos következménye a nutritív deficit. Mindkét szövődmény elkerülhető nasogastricus, nasoduodenalis sonda és izoozmotikus, magas energiatartalmú és teljes értékű tápszerek alkalmazásával. Nem szabad elfelejteni, hogy a sonda a cardiát nyitva tartja. Az oesophagus felmaródását félülő testhelyzet, frakcionált (maximum 200 ml bólus vagy folyamatos cseppinfúziós adagolás) táplálás és protonpumpa-bénítók használata tudja kivédeni.

A vizelés kontrolljának gyengülése miatt a tartós urethratételek viszonylag „kényelmes” megoldás, de tisztában kell lenni az uroinfekció veszélyével, becslések szerint a betegek 5%-ában urosepsis alakul ki. A vizeletkathetert a hólyag zsugorodásának veszélye miatt zárva kell tartani, és a hólyag tartalmát 4-6 óránként szükségessé lebecsátani.

Az immobilitásból származó alsó végtagi vénás thrombosisok gyakorisága 30-50%, a vascularis agyi insultusok halálozásának 10%-át fatalis pulmonalis embloia 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 cytotoxicus, később vasogen oedemat vált ki, aminek maximuma a harmadik napon van. Az emelkedett koponyaűri nyomást leggyakrabban ozmodiuretikumokkal (mannitol, glycerol) csökkentik. Kiterjedt infarctusokban, az úgynevezett „malignus média szindómában” a koponyaűri nyomás jelentősen nő, centrális és agytörzsi beékelődés következik be. Ezekben az esetekben sebészi dekompresziót (craniectomia) kell végezni. Kontrollált hyperventilációval előidézett 5-10 Hgmm-es pCO_2 -csökkenés az intracranialis nyomást kb. 30%-kal csökkenti. Napi 40 mg furosemide a liquor termelés redukciója által segít. Hydrocephalus esetén (cerebellaris – a IV. kamrát komprimáló infarctusok) átmeneti kamrai liquor

drainage válhat szükségessé. Jelentős koponyaüri nyomásfokozódásban, amennyiben intenzív osztályos körülmények és EEG monitorozás feltételei rendelkezésre állnak, barbiturat narcosis alkalmazható. Az eljárás az agy metabolikus igényének minimalizálásával csökkenti az intracranialis vérvolument, ezáltal a koponyaüri nyomást.

Trombolízis. Az úgynevezett territorialis (érellátási területnek megfelelő) agyi ischaemiák oka thromboemboliás elzáródás. A perfusio időben megvalósuló helyreállítása bizonyult mindaddig 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 trombolízis 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 ischaemias 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 mediat, 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 trombolízis által megvalósuló reperfusio vérzéses átalakulásának, a fatális kimenetelnek a veszélye jelentős, statisztikai mérések szerint nyolcszoros.

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 (haemosiderin) is biztosan felismerhetők. Ebben az esetben a trombolízis 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 (diffúzió gátlás). Ha a diffúzió súlyozott és a paramágneses kontrasztanyag adásával végzett perfusziós 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 trombolízis, a következők. Az rt-PA-val kezelték funkcionális állapota szignifikánsan jobbnak bizonyult 3 hónap és egy év után is a plácébóval kezelt betegekhez képest. Bár tünetképző vérzés statisztikailag gyakrabban jött létre, ez a mortalitást nem rontotta. Kiterjedt féltekei ischaemia prognózisát trombolízissel javítani nem lehet, de a kezelés nem tiltott. A javallat meghatározásának fő szempontjai: 1. a gyógyszert a tünetek kezdetét követő három órán belül

kell beadni. 2. A tünetek súlyossága az úgynevezett NIHSS skálán egy megadott értéket meghalad.

Ellenjavallatok: 1. az említett kiterjedt féltekei károsodás relatív ellenjavallat, 2. múltó tünetek vagy epilepsziás roham, 3. bármilyen intracranialis vérzés vagy subarachnoidalis vérzés gyanúja, 4. koponyatrauma, cerebrovascularis vagy myocardialis insultus 3 hónapon belül, 5. vérzékenység, alacsony thrombocytaszám (<100 G/l), vagy prothrombinérték (INR > 1,7), 6. 185/110 Hgmm alá nem csökkenthető vérnyomás, 7. gastrointestinalis vagy húgyúti vérzés három héten belül, 8. sebészeti beavatkozás két héten belül, 9. hypoglykaemia.

Az rt-PA-t 0,9 mg/ttkg dózisban, de legfeljebb 90 mg összadagban kell beadni, az adag 10%-át intravénás bólusban, 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 órán belül 30 percenként, majd óránként a 24. óra végéig szükséges a beteg állapotát, idegrendszeri tüneteit, vérnyomását ellenőrizni, majd ellenőrző koponya CT vizsgálatot követnek. Fejfájás, hányás, hirtelen vérnyomás emelkedés, tudatzavar kialakulása 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 sonda levezetését az első napban kerülni kell.

Intraarterialis trombolízist angiographias laboratóriumban lehet végezni. A módszer nem tekinthető bizonyítottan hatékony eljárásnak, a 6 órán belül rekombináns pro-urokinázzal végzett trombolízisek 10%-ában keletkezett tünetképző vérzés. Az arteria basilaris elzáródása esetén 6 órán túl is alkalmazzák az eljárást.

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

Irodalom

Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke; A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association

Harold P. Adams, Jr, MD, Chair; Robert J. Adams, MD; Thomas Brodt, MD; Gregory J. del Zoppo, MD; Anthony Furlan, MD; Larry B. Goldstein, MD; Robert L. Grubb, MD; Randall Higashida, MD; Chelsea Kidwell, MD; Thomas G. Kwiatkowski, MD; John R. Marler, MD; George J. Hademenos, PhD (ex-officio member) *Stroke*. 2003; 34:1056–1083.

Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke: 2005 American Heart Association/ Guidelines Update A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association Harold Adams, Robert Adams, Gregory Del Zoppo and Larry B. Goldstein Stroke 2005; 36:916-923

Agyi vénás keringészavarok

Dr. Vastagh Ildikó
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

Az agy vénás elvezetése eltér a többi szervétől. A capillariskból a vénás vér az agy külső és belső vénáin keresztül a kemény agyburkok lemezei által határolt sinusokba szedődik össze. A sinusokból a vér a confluens sinuumba folyik, mely a sinus transversuson, majd sigmoiduson keresztül a v. jugularis internán keresztül vezet el a vért. 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 ovalen, canalis caroticuson és foramen magnumon. A koponyatető szivacsos állományában lévő diploe vénák is összeköttetést létesítenek a koponya belső és külső vénái között. A vér áramlásának iránya és elvezető újtjai ezekben az összeköttetésekben igen változatosak. A cerebrum konvexitásán lévő hídvénák 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. agyideg. Az agy állományában lévő vénák sem követik az artériák lefutását. A belső vénák a fehérállományból és a basalis ganglionokból vezetnek el a vért. A v. cerebri interna és v. basalis (Rosenthal) a v. Galenibe ömlik. Ez a véna rectusba, majd a confluens sinuumban végződik.

Az agyi vénák és sinusok thrombosisa a felnőttkori cerebrovascularis betegségek 1-2 %-t teszi ki. Tünettana és a kórkép kimenetele igen változatos. Évtizedekkel ezelőtt az agyi vénás thrombosisot kizárólag boncolással diagnosztizálták, emiatt halálos betegségként emlegették. A hatvanas évekből származó közleményekben a betegség mortalitását 30–50%-nak gondolták, ezt angiographiás eredményekkel támasztották alá. Az 1980-as, 90-es években ezt 4–33%-ra tették.

Ferro és munkatársai 624 beteg adatait feldolgozó nemzetközi prospectiv tanulmánya szerint 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. Az esetek 70–80%-ban 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 egynél több sinus thrombotizál. 30–40%-ban pedig cerebellaris és corticalis vénák thrombosisa is társul valamelyik sinus elzáródásához. Az intracranialis vénás thrombosisok felismerését a modern képalkotó eljárások megkönnyítik. Ennek

köszönhetően a megfelelő therapia gyors bevezetése a betegek gyógyulási esélyeit is jelentősen javította.

Tünetek. A sinusthrombosisok tünetei lappangva fejlődnek ki. *Ferro* és munkatársai, valamint *Terazzi* munkacsoportja is azt találta, hogy az esetek közel felében a tünetek akután, a másik felében szubakutan, míg 4–7%-ban krónikusan alakulnak ki. A tünettann az elzáródás helyétől függően igen változatos. A koponyaúri nyomás növekszik. Leggyakoribb panasz a fejfájás (80%-ban) és a hányinger. Tudatzavar az esetek 20–30%-ában fordul elő. Fokális neurológiai tünet, ún. paresis, aphasia, apraxia, vizuális agnosia, memóriazavar, fokális és szekunder generalizálódó epilepsziás roham alakulhat ki. Az utóbbi években több tanulmány (*Canhão*, *Appenzeller* és munkatársai) vizsgálta a betegség kedvezőtlen prognózisára utaló tényezőket. Ezek a következők: coma, kognitív zavar, a mély agyi vénák thrombosisa, hátsó scalai laesio, a fokális neurológiai tünet rosszabbodása, vagy újabb gócjel kialakulása. Leggyakrabban transtentoriális herniáció vezet korai halálhoz. Késői halálozás általában belgyógyászati szövődmények miatt alakul ki.

Diagnózis. A leggyakrabban használt képalkotó eljárás a koponya-CT. Natív koponya-CT-n hiperdenz terület, ún. hürtünet jelzi a thrombotizált sinust. A kontrasztanyaggal kiegészített vizsgálat során üres delta jel rajzolódik ki, ahol a sinusban a kontrasztanyag körülrajzolja a nem halmozó thrombust. A koponya-CT-n emellett oedema, anaemiás vagy bevérzett vénás infarctus ismerhető fel. Ezek az infarctusok az artériás ellátási területnek nem felelnek meg.

A CT-nél érzékenyebb vizsgálóeljárás a koponya MR, MR venographiával kiegészítve. Az ajánlott MR protokoll szerint T1 súlyozott sagittalis, T2 súlyozott axialis és dual-echo coronalis szekvenciákat kell készíteni a vénák ábrázolásával kiegészítve. A hypoplasiás/aplasiás sinus könnyen okozhat diagnosztikai tévedést, mely 31%-ban normál variációként is előfordul. A spiral CT-vel lehetővé vált a háromdimenziós vascularis képalkotás, a venographia újabb diagnosztikus eljárás. Elsősorban azokban az esetekben ajánlják, amikor az MR kontraindikált, illetve a beteg nem kooperál, mivel a vizsgálat ideje néhány perc.

Renowden összefoglaló tanulmánya szerint az angiographiát manapság már ritkábban használják vénás thrombosis kimutatására. Elsősorban akkor végzik el, ha lokális thrombolysis javasolt.

A koponyaúri nyomásfokozódásnak megfelelően pangásos papilla, esetleg peripapillaris vérzés látható. *Lalve*

és munkacsoportja kiemeli a laboratóriumi paraméterek közül a D-dimer fontosságát, emelkedése alátámaszthatja a sinus thrombosis diagnózisát. A liquor nyomása és az összfehérje emelkedik. Vérzéses infarctus esetén a liquor xanthochrom, a sejtszám is emelkedhet és az ülepítményben hemosziderint tartalmazó macrophagokat láthatunk. Amennyiben meningitis szövödményeként alakul ki thrombophlebitis, akkor a liquorlelet ennek megfelelően változik.

Terápia. A legtöbb tanulmány (*Appanzeller, Ferro, Terazzi* és munkatársai) szerint heparint kell adni iv., perfuzorban. Hangsúlyozzák, hogy az infarctus vérzéses átalakulása esetén is folytatják a kezelést, a betegek állapota nem romlik. A legtöbb közlemény a nem frakcionált heparin adását javasolja az LMWH adásával szemben. 3-5 napos heparin adása után 3-6 hónapig tartós orális anticoagulálás szükséges, ameddig a véna nem rekanalizálódik. Ha a betegnek coagulopathiája igazolódik, úgy az anticoagulálást tartósan kell folytatni.

A legtöbb közlemény a szisztémás thrombolysist nem ajánlja. *Scott* és munkatársai 1988-ban alkalmaztak először szelektív, lokális thrombolysist urokinázzal. Számos közlemény számol be az rt-PA használatáról. Az artériás thrombolysistól eltérően, ebben az esetben heparin szisztémás adásával folytatják a kezelést, majd át kell térni tartós anticoagulálásra. A thrombus lokális, mechanikai oldásáról is beszámoltak. *Renowden* a thrombolysist első sorban súlyos neurológiai tünetek (hypnoid tudatzavar, decerebratio) esetében, illetve a mély vénák thrombosisa esetében ajánlja.

A beteget hidrálni kell; ha convulsiója volt antiepilepticum beállításra szükséges. Neuroinfekcióban antibiotikumot vagy antimycoticumot kell adni. A koponyai nyomásfokozódást csökkenteni kell (mannitol, szteroid, acetazolamide, hyperventilláció).

Etiológia. Megkülönböztetünk primer és szekunder vénás és sinus thrombosis. Primer betegségről akkor beszélünk, ha nyilvánvaló okot nem találtunk a thrombosis hátterében. A legtöbb tanulmány szerint az agyi vénás thrombosis gyakrabban fordul elő fiatalabb nőkben. Az egyik leggyakoribb rizikófaktor az intracranialis thrombosis kialakulásában az orális anticoncipiens szedése, a terhesség és a gyermekágyi időszak. Más okból adott hormontherápia szövödményeként is létrejöhet. Ha a beteg anamnézisében visszatérő thrombosis szerepel, vagy a családi anamnézise pozitív, akkor fokozott thrombosis-készséggel járó állapotokat (ún. thrombophilia) kell keresni: V. véralvadási faktor Leiden-mutációja, hyperhomocysteinaemia, protein C és protein S deficiencia, antithrombin III hiány, antiphospholipid szindróma.

Az eclampsia idegrendszeri szövödményeit néha nehéz elkülöníteni a sinus thrombosisától. A vezető neurológiai tünetek (fejfájás, convulsio, corticalis vakság) a kezdeti szakaszban mindkettőnél azonosak. Mindkét kórkép progressziójakor tudatzavar és beékelődés alakulhat ki. Eclampsiaában reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma alakul ki, a CT-n és MR-képen látott posterior területi oedema megszűnhet a kezelés után.

A szekunder csoportba tartoznak az idegrendszeri tumorok, metastasisok, meningitis carcinomatosa által okozott thrombosis. Egyéb betegségekben is kialakulhat hypercoagulabilitás: malignus betegségekben, sarlósejtes

anaemia, szekunder és primer polycythaemia, thrombocytaemia, 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. Orrmelléküreg gyulladás, a felső ajak, fog, az orr és a szem körüli furunculások, egyéb inflammatiók szövödményeként a sinus cavernosus thrombophlebitise jöhet létre. Ezek társulhatnak meningitissel, extraduralis abscessussal, subduralis empyemával és agyi abscessussal. Leggyakrabban *Streptococcus* és *Staphylococcus*, ritkábban gombák is okozhatják. Iatrogén vénás thrombosisot okozhat sebészi beavatkozás, liquorvételel, v. jugularis interna kanül használata. Ritkán koponyasérülés után is kialakulhat.

A korábban pseudotumor cerebrinek vagy benignus intracranialis hypertensióként 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 véna occlusiót. Feltételezik, hogy ezekben az esetekben a kisebb, paranchymalis vénák occlusioja okozza a kórképet.

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

Irodalom

- Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat L, Deus-Silva L, Voetsch B, Faria AV, Zanardi VA, Damasceno BP, Cendes F. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. Clin Neurol and Neurosurg 2005; 107:371-378.*
- Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Boussier M, Stam J, Barinagarmenteria F. Causes and predictors of Death in Cerebral Venous Thrombosis. Stroke 2005; 36:1720-1725.*
- Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier M, Barinagarmenteria 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.*
- Folyovich A, Vastagh I, Vitaszil E, Ilniczky S, Ceglédi A, Nemes L, Szirmai I. Haemostasis vizsgálatok fiatalokú ischaemiás cerebrovascularis betegeknél. Ideggy Szle 1999; 52(11-12):417-421.*
- Ilniczky S: Agyi vénás keringészavarok. Családorvosi Fórum 2006; 3: 15-17.*
- Lalive PH, dr 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.*
- Renowden S. Cerebral venous sinus thrombosis. European Radiology. Springer-Verlag 2003. 10.1007/s00330-003-2021-6*
- Scott JA, Pascuzzi RM, Hall PV, Becker GJ. Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion. J Neurosurg 1988; 68:284-287.*
- Szirmai I. Neurológia. Az agyi vénás keringészavarai. Medicina 2005: 368-374.*
- Terazzi E, Mittino D, Rudá R, Cerrato P, Monaco F, Sciolla R, Grasso E, Leone MA. Cerebral venous thrombosis: retrospective multicentre study of 48 patients. Neurol Sci 2005; 25:311-315.*
- Wasay M, Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. J Neuroimaging 2005; 15(2):118-128.*

Eszméletvesztéssel járó betegségek differenciáldiagnózisa (A tudatzavarok meghatározása)

Dr. Szirmai Imre
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A tudat fogalma

A tudat *William James* (1890) szerint a saját magunk és a környezetünk időben meghatározható, szervezett, szabályozott és válaszadásra kész felfogásának képessége. A tudatot új szervként képzelte el, *ami nélkül az emberi faj kiemelkedése az állatvilágból elképzelhetetlen lett volna* (*Schultz*, 1973).

A tudatot kettős értelemben használjuk: tudatában vagyunk valaminek, vagy tudatosan cselekszünk. Tudatos műveleteink: a tervezés, a probléma megoldás, a hibás reakciók elnyomása, az új ingerek felfogása és válaszadás. *Damasio* (1998) megkülönbözteti a mag vagy központi tudatot (core-consciousness), ebbe sorolja az automatikus szellemi folyamatokat (észlelünk, felfogunk, kiválasztunk, reagálunk). Ezek működtetéséhez csak rövid távú memóriára van szükség. A kitérített tudat (extended consciousness), feltétele egyéni tapasztalataink emlékegyéből és a nyelv. Az újabb definíciók tartalmazzák a régiókat (*Wundt*, 1901), azaz a tudatot az öntudat (Selbstbewusstsein, self-consciousness) és a tárgy-tudat (consciousness for objects) szférái alkotják.

A tudat jelenségek: (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) érzeteink én-hez kötöttségének felfogását és tetteink felidézésének képességét, (3) az önértékelést, önkontrollt és önismeretet; (4) a tudatosság (*awareness of awareness*) tudatát (*Shallice, Burges*, 1991). 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 (*Zeman*, 2001). Tudatosság nélkül nincsen céllal végzett cselekvés, azonban az utóbbiak is szoros kapcsolatban állnak az érzelmi és affectív folyamatokkal (*Tononi*, 2004).

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* (1965, 1971) szerint: „A tudatállapot zavart lehet egyrészt a szabályozás hibájából (felszálló aktivitás 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 agykéreg ért korábbi ingerületek nyomai” 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* (1973) a praefrontalis területek sérülése után tapasztalta, hogy a betegek akaratlagos figyelme nem mozgósítható, ezzel szemben passzív (nem szelektív) figyelmüket felkelti bármilyen lényegtelen inger. A vizuális figyelem szervezésében, a (1) medialis temporalis kéreg és a (2) thalamocorticalis kör, a (3) az executív figyelmi működésekben a cingularis kör és a praefrontalis tekintési centrum vesz részt (*Posner*, 1994). Az irányított figyelem, függ az agyban tárolt információk mennyiségétől. Klinikai tapasztalat, hogy egyes memóriaszerkezetek bántalma az akaratlagos (céla irányított) figyelmet zavarja. ...hogy mit veszünk észre, azt a praefrontalis hálózatok az események és tények kombinációi segítségével határozzák meg, attól függően, hogy van-e számunkra a megfigyelt dolognak személyes jelentősége (*Damasio*, 1999). Eszerint a praefrontalis kéreg által szabályozott figyelem aktivitás tapasztalaton alapuló szellemi tevékenységünk.

A serkentés (arousal)

Az agytörzsi aktiváló rendszer működését, és ennek jelentőségét *Bremer* (1935) átmetszéses kísérletei nyomán *Moruzzi* és *Magoun* (1949) 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, amelyik a befutó sensoros ingerek percepciójának küszöbét is meghatározza a feldolgozás előtt. *Penfield* (1958) vezette be a *centrencephalicus integratív rendszer* fogalmát és felismerte az ILN és a középagy centrális hálózatának szerepét az arousal létrehozásában. A thalamus nucl. reticularisát tekintik „pacemaker”-nek, amely globalisan változtatná a thalamus aktivitását az agytörzsi arousal különböző szintjeitől függően (*Steriade és Buzsaki*, 1990). Ismeretes, hogy a gondolkodás és a figyelem változása ugyanolyan EEG deszinkronizációval jár, mint a felébredés. Az arousal működési szint szabályozás, melyben az agytörzsi modulálja a corticothalamicus aktivitást.

Megismertük az agytörzsből induló neurotranszmitter rendszereket az arousal szervezésében (Kinney és Samuels, 1994). A pontomesencephalis FR-ból, a laterodorsalis tegmentalis és pedunculo-pontin magokból és a nucleus basalis Meynertből induló *kolinerger* pályák nagy számú végződése található a basalis előagyban. A cholinerg rendszer szelektíven hat a magatartásra, a figyelemre, a gondolkodásra, a memóriateljesítményekre és modulálja az éberséget (Sarter és Bruno, 2000). A *serotoninerger* rendszer az agytörzsi raphe magokból, a *noradrenerger* 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 (Posner és Rothbart, 1998).

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 különböző magatartásmintákat modulál. Sejtcsoportjai összeköttetéseket létesítenek a basalis ganglionokkal. A magrészek kapcsolataira vonatkozóan az irodalomra utalunk (Yeterian és Pandya, 1989). Anatómiai és élettani adatok szerint az ILN szerepet játszik az események megőrzésében, amely a figyelem és a munkamemória működéséhez szükséges (Vogt, 1990).

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 „eszméletét veszti” – feltéve, ha nem alszik. A francia, olasz, román orosz és spanyol nyelv nem tesz különbséget a consciousness és awareness között (Tassi és Muset, 2001). A franciában a consciousness *la consciencia*, az *awareness* úgyszintén *la consciencia* vagy *perception* (tehát felfogásra alkalmas állapot).

Tudatzavarnak vagy a tudatosság zavarának a felfogással, gondolkodással, memóriával kapcsolatos tartalmi vonatkozásokat, **eszméletzavar**nak pedig az éberség és éberszethetőség (*reaktivitás*) zavarát kellene nevezni. Az angol „vigilance”, amelyet a magyar szaknyelv *vigilancia*-ként emleget nem más, mint az éberség (Környey, 1965). 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 (Damasio, 1999). 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 (korábban *decortatio, apalliumos állapot*), a „minimally conscious state”-nek nevezett tudatzavart (MCS), az akineticus complex epilepsziás rohamokat, a delíriumot és a súlyos demenciákat. A non-hypnoid tudatzavarban szenvedő betegek tudattartalmaik elvesztése és a készlet hiánya ellenére ébernek látszanak. A VÁ kritériuma, hogy korlátozott arousal kiváltható (céltalan elemi mozgások orális, autonóm és „limbicus” jelenségek) de tudatos reakciók nincsenek (Bernat, 2002). Ezek az agytörzsi rendszerek felszabadulásával magyarázhatók, és a működésképtelen thalamo-corticalis 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. A *decortatio* vagy *apalliumos* állapot megjelölés azért nem tartható fenn, mert VÁ-t nem csak (1) az agykéreg károsodása, hanem (2) a thalamus kétoldali laesiója (Szirmai et al, 1977, Relkin et al, 1990); (3) és a subcorticalis fehérállomány kiterjedt pusztulása is okozhat (Adams et al, 1999). Felnőttkorban VÁ az alábbi kórképekben alakul ki: (1) transiens globalis ischaemia (TGI) szívmegállás, (2) inzulinnal vagy orális antidiabetikumokkal előidézett hypoglykaemia, (3) az agykérget érintő primer degeneratív betegségek (4) 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 háttérterületeken. TGI után nem csak az agykéreg említett régióiban, hanem a basalis ganglionokban, a thalamusban és a cerebellumban is (Purkinje-sejtek) sejtpusztulás figyelhető meg. A thalamus laesiója nem szelektív eszékenységgel magyarázható, hanem a centralis herniatio vagy agyödema következménye, amely keringési elégtelenséget és az interstitialis folyadék áramlásának zavarát okozza a diencephalonban. A hypothalamus, a basalis előagy, az amygdala, a hippocampus és az agytörzs szerkezetei relatíve épek maradnak, az ischaemia időtartamától, a testhőmérséklettől és a vércukorszinttől függően.

Jellinger (1976) 240, hosszú ideig eszméletlen beteg anyagának elemzése során nem találta meg a hypnoid és nem hypnoid tudatzavarok patoanatómiai különbségét, ugyanis a másodlagos elváltozások mind a fehérállományban, mind az agykéregben jelen voltak.

TGI-t követő VÁ-ban, valamint a traumás esetekben az agykéreg sérülés mellett multifokális fehérállomány-necrosis is kialakulhat, a basalis ganglionok és a thalamus károsodásával együtt. Meg kell jegyezni, hogy a hippocampus, az amygdala vagy a basalis ganglionok kétoldali károsodása 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 éberlét aktivitásnak, és nem reaktív, valamint az, hogy ingerekre sem célzott mozgás- sem intellektuális válasz nem

jelenik meg, erősen kétségessé teszi a „belső” tudatműködést, amely csak megnyilvánulni nem képes.

Az enyhébb lefolyású VÁ-esetek elemzése vezetett a *minimally conscious state* (MCS) leírásához. Olyan tudatzavar, amely nem felel meg a coma vagy VÁ diagnosztikai kritériumainak (Giacino et al, 2002). A poszttraumás eredetű MCS diagnózisának feltételei: 1. az inteaktív 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” (Shewmon, 2002).

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 aspartate az NMDA receptorokra kifejtett excitotoxikus hatás révén a Ca beáramlás következtében pusztítja a sejteket (Auer and Stesjö, 1988)

Locked-in szindróma

A locked-in szindrómát az a. 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 környezetüket és megélik saját állapotukat. A súlyosabb formákban – ha járdalom és verbális ingerekre semmilyen válasz nem jelenik meg, az EEG alfa-aktivitásának deszinkronizációja azt bizonyíthatja, hogy a részlegesen megkímélt felszálló aktíváló rendszer az agykéreg működésére hat (Kamondi és Szirmai 1993), azonban nem bizonyítható, hogy percepció is létrejön.

Akineticus mutismus (AM)

Az akineticus mutismust Cairns (1941) nevezte el craniopharyngeoma 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), amelyet az elülső cingularis régió a frontomedialis területek és az orbitobasalis állomány sérülésének következménye; (2) ún. „*slow syndrome*” (inaktív) oka a mesencephalon formatio reticularis, az intralaminaris magok, az aqueductus körüli szürkeállomány (Segarra, 1970), a globus pallidus kétoldali, vagy a medialis előagyi köteg károsodása. AM-t a corticostriato-pallidális-thalamocorticalis körök megszakadása is előidézhet. Castaigne és mtsai (1981) a paramedialis elülső, a dorso-medialis thalamus és a mesencephalon tegmentumának együttes károsodása után súlyos memóriazavart és gátolt viselkedést – apathiát – észleltek. Hasonló tünetegyüttest okoz a basalis előagy károsodása és a nucl. caudatus deconnectiója (Mega and Cohenour, 1997).

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 (Huguenard, 1999). A temporális focusokból induló komplex partialis 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 deliriumot 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 válthat ki deliriumot. Zavartságot legtöbbször encephalopathia okoz, amely incoherens gondolkodással és cselekvéssel jár, a figyelem, a percepció és a viselkedés egyenlő mértékben károsodik. A dementia-ban kialakuló zavart állapotok, az alapbetegséggel összefüggnek, de lehetnek attól függetlenek is. Akut pszichoszindróma előfordul pulmonális hypoxia következtében, máj, paraneoplasias vagy vesebetegségben, mérgezés vagy gyógyszer hatására, hiánybetegség tüneteként, az ionháztartás zavarai és endokrin betegségekben (hypo- és hyperthyreosis). Zavartsággal járhatnak az epilepsziák, HIV, Cryptococcus-meningitis, herpes simplex encephalitis és betegségek. Stratégiai helyeken kialakuló idegrendszeri károsodások ún. a basalis előagy, a caudatum, thalamus infarctusok, amelyek érintik a Papez-kört és a ventrolaterális praefrontális kört. Wernicke-aphasia és a subdomináns oldali parietális károsodás következményeként kialakulhat zavartság és agitatio.

Összefoglalás

A magyar nyelvben a felfogással, gondolkodással, memóriával és individuális valóságunkkal kapcsolatos tartalmi vonatkozásokat a tudatosság zavarának, az éberség és ébreszthetőség (reaktivitás) zavarát eszméletzavarnak kellene nevezni. Fokális vagy rendszereket éritő agykárosodások után kialakuló tudatzavarok a tudat jelenségeinek hierarchikus jellegét és a lokalizálhatóságot bizonyítják (Stuss és Anderson, 2004). (1) A tudat szervezésének legalsó szintje az arousal képessége, amely az agytörzs, a thalamus és thalamocorticalis összeköttetések épségéhez kötött. (2) A második az érző és mozgató rendszerekkel kapcsolatos elemi tudatosság szintje. Ezen rendszerek sérülésének következménye függ a lokalizációtól. Pl. a Wernicke-aphasiás beteg a nincsen tudatában beszédzavarának, a jobb oldali parietális lebeny károsodása következtében a beteg nem ismeri fel az ellenoldali végtag bénulását (anosognosia) vagy a végtagot „leválasztja magáról” (asomatognosia). (3) A tudat harmadik szintjén a gondolkodás-, executiv- és memóriafunkciók állnak. (4) A leg-

magasabb szint az öntudat, melynek elemei: a személyes múlt, tapasztalatok, a jelen felfogása és a jövőre tervezés, a morális és szociális normák elfogadása, a humorérzék és az abstractio 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 (Plum és Posner, 1982). Az alábbi kórképekben észleljük leggyakrabban: (1) agysérülés; (2) agyi vascularis betegség, (3) globalis ischaemia, ha már az agytörzset is károsítja (4) intracranialis gyulladással járó betegségek, (5) nyugtatók vagy drogok és (6) általános anyagcserezavarok agyi következményei. Az éberség (alertness) nem az ébrenlét szinonimája, de mindkettő súlyosan károsodik a FR bántalma esetén. A hypnoid tudatzavarok fokozatai: a somnolentia, a sopor és a coma. Az ébreszthetőséggel együtt azonban a tudatosság is sérül. A stupor (sopor) alvásszerű állapot, melyben a betegek nem képesek célszerűen reagálni sem érzékszervi exteroceptív, sem verbalis ingerekre. Coma állapotban a betegek ébreszthetetlenek, kórejelleik alapján az agykéreg aktiválásának zavarára lehet következtetni, a reakciók hiánya miatt tudattartalmaik nem ítélték meg. A felfogás teljes hiányára utal a soporból vagy coma állapotból ébredők globális amnesziája a tudatzavar időtartamára.

Irodalom

- 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.
- Auer RN, Siesjo BK. Biological differences between ischemia, hypoglycaemia and epilepsy. *Ann. Neurol* 1988; 24:699–707.
- Bernat JL. Questions remaining about the minimally conscious state. *Neurology* 2002; 58:337–338.
- Bremer F. Cerveau „isolé” et physiologie du sommeil. *C.R. Soc. Biol.* 1935; 118:1235–1242.
- Cairns H, Olfield RC, Pennybacker JB, et al. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle. *Brain* 1941; 64:273–90.
- Castaigne P, et al. Paramedian thalamic and midbrain infarcts: clinical and neuropathological study. *Ann Neurol* 1981; 10:127–48.
- Damasio A. *The feeling of what happens.* Harcourt Brace & Company New York, 1999.
- Damasio AR. Investigating the biology of consciousness. *Philosophical transactions of the Royal Soc. of London Series B: Biol.Sci.* 1998; 353:1879–1882.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58:349–353.
- Huguenard JR. Neuronal circuitry of thalamocortical epilepsy and mechanisms of antiabsence drug action. In: Delgado-Escueta AV, et al, eds. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies.* 3rd ed, vol. 79. 1999.
- James W. *Principles of psychology.* New York, Holt. 1890.
- Jellinger K. *Neuropathologie anhaltender Bewusstseinstörungen.* Ideggy. Szle 1976; 29:51–68.
- Kamondi A, Szirmai I. Topographic EEG analysis in two patients with basilar thrombosis. *Clin.Electroencephalogr.* 1993; 24:139–145.
- Kinney HC, Samuels MA. Neuropathology of the persistent vegetative state. A review. *J. of Neuropathology and Exp. Neurology* 1994; 53:548–558.
- Környey I. A tudatállapot zavarai. *Orvosi Hetilap,* 1965; 106: 629–634.
- Környey I. Az agy teljesítményeinek lokalizációja. (Localization of brain functions) Ideggy. Szle. 1971; 24:145–153.
- Luria AR. *The working brain.* Penguin Psychol. Series. 1973.
- Mega MS, Cohenour RC. Akinetic mutism: disconnection of frontal-subcortical circuits. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10:254–259.
- Moruzzi G, Magoun HW. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455–473. Full Text
- Penfield W. Centrencephalic integrating system. *Brain* 1958; 81: 231–234.
- Plum F, Posner J. *The diagnosis of stupor and coma.* 3rd ed. Philadelphia: FA Davis, 1982.
- Posner MI, Rothbart MK. Attention, self regulation and consciousness. *Trans R Soc Lond* 1998; 353:1915–29.
- Relkin NR, Petito C, Plum F. Coma and vegetative state secondary to severe anoxic-ischemic damage involving the thalamus. *Ann Neurol* 1990.
- 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.
- Schultz DP. *A history of modern psychology.* Academic press NY, London, 1973. pp: 106–107.
- Segarra JM. Cerebral vascular disease and behavior. The syndrome of the mesencephalic artery (basilar artery bifurcation). *Arch Neurol* 1970; 22:408–418.
- Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain,* 1991; 114:727–741.
- Shewmon DA. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002; 58:506–507
- Steriade M, Buzsaki G. Parallel activation of thalamic and cortical neurons by brainstem and basal forebrain cholinergic system. In: Steriade M, Biesold D. eds. *Brain cholinergic system.* Oxford: Oxford Univ. Press. 1990. pp: 3–62.
- 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.
- Szirmai, I, Guseo, A, Molnár, M. Bilateral symmetrical softening of the thalamus. *J. Neurol.* 1977, 217:57–65.
- Tassi P, Muzet A. Defining the states of consciousness. *Review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2001; 25:175–191.
- Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neuroscience* 2004; 5:42–66.
- 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.
- Yeterian EH, Pandya DN. Thalamic connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989; 282: 80–97.
- Wundt W. *Grundriss der Psychologie.* Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig, 1901.
- Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124:1263–1289.

Az epilepszia gyógyszeres kezelésének újabb szempontjai

Dr. Arányi Zsuzsanna
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

Az epilepszia gyógyszeres kezelésétől a rohamok számának csökkenése, illetve rohammentesség várható. Az első antiepilepticum a XX. század első felében a *phenobarbital* és a *phenytoin* volt, amelyeket kb. a 70-es években felváltott a *carbamazepin* és a *valproát*. Az elmúlt 10-15 évben tíz új, hatékony antiepileptikumot vezettek be, amelyeket az antiepileptikumok második generációjának nevezünk. Ezek a: *lamotrigin*, *oxcarbazepin*, *topiramát*, *levetiracetam*, *gabapentin*, *pregabalin*, *vigabatrin*, *felbamát*, *tiagabin* és a *zonisamid*. Az utolsó kettő Magyarországon nem hozzáférhető. 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 gyógyszer kiválasztása. Az antiepileptikumok számának növekedése egyben azt is eredményezte, hogy az epilepszia gyógyszeres kezelésének az elmúlt évtizedekben kialakult alapelveit újra tárgyaljuk, illetve azokat átértékeljük.

Új antiepileptikumok jellemzői röviden

A *lamotrigin* igen hatékony, széles spektrumú, minden típusú rohamban, illetve epilepszia szindrómában monoterápiában is alkalmazható szer. A *lamotrigin* a májban metabolizálódik, nem okoz enzimindukciót, de más gyógyszerek hatással vannak metabolizmusára (pl. *carbamazepin* fokozza, *valproát* 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 *lamotrigin* fokozatosan, 4-5 hét alatt szabad beállítani. Átlagos dózisa 100–300 mg/nap. Egyéb mellékhatások ritkák, sőt *lamotrigin* kezelés mellett kedvező kognitív hatásokat is megfigyeltek.

Az *oxcarbazepin* fokális, illetve szekunder generalizáló rohamok kezelésére alkalmas szer mind adjuváns kezelésként, mind monoterápiában; absence, illetve myoclonosus rohamokban ellenjavallt. A gyógyszer a *carbamazepin* strukturális rokona, azonos hatékonysággal, azonban kedvezőbb farmakokinetikai és mellékhatás profillal. Az *oxcarbazepin* enzimindukciós ha-

tása kisebb, számottevően csak az orális fogamzásgátlókat befolyásolja, autoindukciót sem okoz. Nem képződik toxikus epoxid metabolit. Mellékhatásai közül a hiponatraemia 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 gyógyszer-interakciókat és gyorsan beállítható. Jelentősebb idioszinkráziás mellékhatást eddig nem észleltek, beállításkor álmoságról szoktak panaszkodni. Hatásos adagja 1000-3000 mg/nap.

A *gabapentin* fokális, illetve szekunder generalizáló rohamok kezelésére alkalmas szer mind adjuváns kezelésként, mind monoterápiában, absence, illetve myoclonosus rohamokban ellenjavallt. Nagy előnye, hogy nem metabolizálódik, változatlan formában ürül a vizeletben, így nem okoz gyógyszer-interakciót, 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, ezért krónikus fájdalom szindrómákban alkalmazzák gyakrabban.

A *pregabalin* a *gabapentin* továbbfejlesztett változata, azonos hatásmechanizmussal, azonban erősebb hatással. Hatásos adagja 150–600 mg/nap.

A *vigabatrin* fokális, illetve szekunder generalizáló rohamok kezelésére alkalmas szer, absence, illetve myoclonosus rohamokban ellenjavallt. Kifejezetten hatékony West-szindrómában az infantilis spazmusok kezelésében, ez egyébként jelenleg a gyógyszer fő indiká-

ciója is. Alkalmazását jelentősen korlátozza az, hogy a betegek kb. egy harmadában irreverzibilis látótérkiesés alakul 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 jelentkeznek. A gyógyszer nem metabolizálódik, átlagos felnőtt dózisa 2000–4000 mg/nap.

A *felbamát* mind fokális, mind generalisált rohamok kezelésére alkalmas szer. Fokozatosan kell beállítani, átlagos napi dózisa 2400–3600 mg/nap. A májban metabolizálódik, sok gyógyszerinterakciót 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 használják.

Monoterápia versus biterápia

Az epilepszia gyógyszeres kezelésének egyik alapelve, hogy egy gyógyszerre állítsuk be a beteget (*monoterápia*). Első vagy második monoterápiás próbálkozással az újonnan diagnosztizált epilepsziás betegek kb. 65%-a rohammentessé tehető. Politerápiánál gyógyszerinterakciókkal, fokozott toxicitással lehet számolni, valamint mindezidáig a politerápiától jelentős hatásvnövekedést 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 gyógyszerinterakciókkal jár, jobban tolerálhatók mint a hagyományos szerek. Emellett az új antiepileptikumok bevezetésével megnőtt a lehetséges hatékony kombinációk száma; egyes kombinációk, pl. a valproát-lamotrigin kombináció, különösen hatékonyak bizonyultak. Mindezek alapján felvetődött a kérdés, hogy amennyiben a beteg nem reagál kellően 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 mindkét 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 monoterá-

piában kevésbé hatékony mint a kombináció, akkor pedig vissza kell állni a kombinációra.

Az eddigi gyakorlat szerint gyógyszerváltás előtt a monoterápiában adott gyógyszer adagját a *maximalisan 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 gyógyszerkombinációval próbálkozni.

Szintén elterjedt a *racionális biterápia*, amely szerint lehetőleg úgy válasszunk ki gyógyszer-kombinációkat, hogy azok hatásmechanizmusa eltérő legyen, mellékhatásaik egymást ellensúlyozzák. A valproát kivételével a hagyományos antiepileptikumok hatásmechanizmusa jól ismert és egy támadáspontú. Az újabb antiepileptikumok azonban több támadáspontúak, illetve sok esetben nem is pontosan tisztázott. Ezért önmagában a hatásmechanizmus nem lehet döntő szempont a gyógyszerek kombinálásánál, mert farmakológiai különbségek azonos támadáspontú antiepileptikumok között is fennállhatnak, így ezek kombinációja 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. Ez a cél nem változott, de a gyógyszeres kínálat bővülésével a gyógyszerválasztás során előtérbe kerültek egyéb szempontok is, mint mellékhatás profil, farmakokinetika, társuló betegségek, életvitel és egyéb egyéni szempontok. A beteg kezelése ezáltal sokkal inkább testreszabott lehet, mint korábban. A mellékhatásokra jelenleg nagyobb figyelem irányul, mert az antiepileptikumok második generációja a hatékonyságot és a rohamkontrollt illetően jelentős változást nem hozott; terápiareszistens betegek kb. 10–15%-a lett rohammentes az újabb antiepileptikumok beállításával. Előnyük elsősorban a kedvezőbb mellékhatás profilban és farmakokinetikában nyilvánul meg. Néhány példával lehet szemléltetni a gyógyszerválasztás menetét:

Primer generalizált epilepsziákban a valproát és a lamotrigin egyformán hatékony. Ha a beteg túlsúlyos vagy reprodukív korban levő nő, akkor a lamotrigin előnyösebb számára, mivel a valproát sokszor hízást okoz és teratogén kockázata is nagyobb. Lokalizációhoz kötött epilepsziákban bármely antiepileptikum adható, illetve hatásuk megíjósolhatatlan, ezért a gyógyszer kiválasztása főként „az egyéb szempontok” alapján történik. Például ha a beteg Syncumart szed, akkor

nem célszerű hepaticus enzimindukciót vagy gátlást okozó antiepileptikumot választani, hanem pl. oxcarbazepint vagy lamotrigint kell beállítani; ha a betegnek súlyos májbetegsége van, akkor nem metabolizálódó gyógyszer (gabapentin vagy levetiracetam) javasolható; ha a beteg fogyni szeretne, akkor a topiramát választható stb.

Külön érdemes szólni a *kognitív hatásokról*. Kognitív zavart epilepsziás betegekben okozhat maga az epilepsziát kiváltó alapbetegség, a rohamok és az antiepileptikus kezelés. A régebbi bázis antiepileptikumok, a phenobarbital, phenytoin, carbamazepin és a valproát mind okoznak kognitív mellékhatásokat. Ez legkifejezettebb a phenobarbital esetén, de a többi is okozhat életminőség romlást bizonyos helyzetekben pl. gyerekeknél a tanulást hátrányosan befolyásolhatják, illetve idősebb korban az eleve fennálló enyhe memóriazavart tovább ronthatják. Úgy tűnik, hogy az újabb antiepileptikumok e tekintetben is előnyösebbek. A lamotriginről kimutatták, hogy a gyógyszer pozitívan befolyásolja a kognitív funkciókat, pl. a korfüggő memóriazavart is. Az oxcarbazepin és a gabapentin sem okoz számottevő kognitív zavart. A topiramát azonban elsősorban a figyelmet és a verbális készséget hátrányosan befolyásolhatja, főként ha túl gyorsan emelik a dózist.

Összefoglalva: az elmúlt évtizedben számos új hatásos antiepileptikumot vezettek be. Az új antiepileptikumok előnye nem elsősorban a hatékonyság növekedésében, hanem a mellékhatások csökkenésében is megnyilvánul, amely a betegek életminőségének javulását eredményezte. A gyógyszeres kínálat bővülése következtében a gyógyszer a beteg egyéni igényeinek megfelelően választható és szükségessé vált az epilep-

szia gyógyszeres kezelésének ártértékelése is. Mindazonáltal az új antiepileptikumok között is találkozunk súlyos idioszinkráziás reakciókkal és a betegek kb. egyharmada jelenleg is farmakorezisztenciát mutat az elérhető gyógyszerekkel szemben. Továbbá az antiepileptikumok második generációja sincs hatással az epilepszia kórlefolására, illetve az epileptogenesisre (pl. nem gátolja meg az epilepszia kialakulását fejsérülés után).

Irodalom

- Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):21-29.
- Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. 2004 Oct; 3(10):618-21.
- Brodie MJ. Building new understandings in epilepsy: maximizing patient outcomes without sacrificing seizure control. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):1-2.
- Deckers CLP, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53:1-17.
- Deckers CLP. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 52:43-52.
- Gil-Nagel A. Review of new antiepileptic drugs as initial therapy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):3-10.
- Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43:365-385.
- Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 4):41-47.
- Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 00:1-12.
- Sirven J. Antiepileptic drug therapy for adults: when to initiate and how to choose. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1367-1375.
- 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? 2006 Sep; 114(3):157-168.

Az EEG-vizsgálat szerepe a neurológiai diagnózisban

Dr. Kamondi Anita
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

Az electroencephalographia (EEG) megbízható eszköz az agyi működészavarok kimutatásában. Alkalmazására szükség van az epilepszia és a tudatzavarok diagnózisában, valamint azokban az állapotokban (pl. encephalopathiák), melyekben képzeltető módszerekkel szerkezeti eltérés nem igazolható, de a működészavar a klinikai jelek alapján nyilvánvaló. Az agyhálál megállapításában az EEG-vizsgálat az egyéb vizsgálatok eredményeivel együtt segítséget nyújthat.

Az EEG-jel az agykéreg legfelső rétegében az apicalis dendritekre érkező serkentő és gátló postsynapticus potenciálok, valamint a sejttesteken keletkező akciós potenciálok szummálódásának eredménye. A neuronok belsejében -50 -tól -100 mV nyugalmi feszültség mérhető. Különböző típusú ionszarnak megnyílása vagy bezáródása következtében a transzmembrán feszültség változik. Nagy kéregterületek szinkron aktivitása esetén a fejbőrre helyezett elektródokkal a bonyolult elektromos vektorok eredőjeként feszültségváltozást mérhetünk. A skalpról elvezetett EEG-jelek 50 – 100 mikrovoltos nagyságúak. Az EEG elvezetésére nem polározó ezüst–ezüst-klorid elektródokat használunk, melyeket a fejbőrre az ún. nemzetközi 10 - 20 -as rendszer által meghatározott pontokra erősítünk. A hagyományos EEG-készülékek erősítésként, szűrőkből valamint írószerkezetből állnak. Az írókar kilengése az adott elektród által felvett feszültségváltozás mértékével arányos, mely az egyenletes sebességgel mozgó papíron hullámszerűen jelenik meg. A rutin EEG-vizsgálat során 16 , 20 , vagy 32 csatornán bipoláris és unipoláris elvezetést alkalmazunk. Bipoláris elvezetés során az egymás mellett elhelyezkedő elektródok aktivitásának különbsége, unipoláris elvezetésben az aktív és az inaktív referáló elektród feszültségkülönbsége jelenik meg.

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

Epilepszia

A rutin EEG-n látható epileptiform aktivitás 78 – 98% -ban specifikus epilepsziára, azonban a lelet szenzitivitása mindössze 25 – 56% . Fontos tudni, hogy egyszeri alkalommal 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 fordulhat elő epilepsziás jel az EEG-n, de az illetőnek soha életében nem jelentkezik rohama, tehát az izgalmi jel nem bizonyít epilepszia betegség. 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 (hyperventilatio, fotostimuláció) és alvás vizsgálatokkal (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 (fokális vs. generalizált), az epilepszia szindrómát, és ezek alapján a gyógyszer kiválasztását. Az EEG epilepsziás mechanizmust igazolhat paroxysmalis klinikai tünetek hátterében, például grimaszolás, rágó-, nyálzó mozgások, rohamokban jelentkező nystagmus, hirtelen bekövetkező vérnyomás- és szívritmus változás, esetleg légzészavar. Számos epilepszia szindróma jellegzetes EEG-eltéréssel jár, melyek már csecsemőkorban kimutathatók.

Idiopathiás generalizált epilepsziában generalizált tüske vagy többestüske és 3 - 5 Hz-es lassú hullám mintázat jelenik meg, a háttértevékenység normális. A többestüske minta myoclonusos jelenségekkel együtt gyakoribb. Gyerekkori absence epilepsziára 3 Hz-es bilaterális, szinkron tüske-hullám mintázat jellemző, mely általában 5 – 10 s-ig tart. Az interictalis EEG normális, vagy occipitalis ritmusos delta-csoportok jelen-

hetnek meg. Juvenilis absence esetén a többtüske-minta gyakoribb.

Myoclonus epilepsziában az aszimmetrikus, rövid többtüske-hullámsorozatok regisztrálhatók, az esetek felében fotoszenzitivitás figyelhető meg.

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

Az első nem provokált eszméletvesztéses roszullét után újabb roham közel 60%-os valószínűséggel fordul elő, ha az EEG-n epileptiform eltérés jelent meg. Először jelentkező epilepsziás rohamot követően 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 gyógyszerelhagyást követően megjelenő interictalis epileptiform aktivitás vagy egyéb jelek alapján a rohamok kiújulását előre jelezni.

Encephalopathiák

Az encephalopathiákban (metabolikus, toxikus, szeptikus stb.) az EEG-eltérések nem specifikusak, azonban segítséget nyújthatnak a károsodás természetének meghatározásához. Általában lassú aktivitás figyelhető meg. Enyhe metabolikus károsodásban az alfa-ritmus lassul, súlyosabb esetekben theta és töredékes, vagy folyamatos delta tevékenység is megjelenik, ezt hívják parenrhythmiának. Emellett számos egyéb mintázat, mint például frontális intermittáló ritmusos delta aktivitás (FIRDA), periodikus lateralizált epileptiform kisülés (PLED) és szinmorf kétoldali trifázisos hullám tevékenység 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 koncentráció változás illetve az ezzel korreláló klinikai állapotromlás gyorsasága határozza meg. Hypoglykaemiában a generalizált lassulás mellett fokális delta-hullámok is előfordulhatnak, gyakrabban akkor, ha fokális neurológiai kórjelek is találhatóak.

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

Benzodiazepinek és barbiturátok miatti tudatzavarban gyors béta tevékenységet vagy indukált alvásnak megfelelő EEG-t láthatunk theta és vertex pozitív

bursts-ök formájában. Clozapine szedése generalizált lassú tevékenység mellett tüskehullám-aktivitást provokálhat.

Endokrin encephalopathiákban nehéz lehet elkülöníteni az elsődleges endokrin hatást a következményes elektrolit elérések által okozott EEG változásoktól. Előfordulhat generalizált vagy frontális lassulás mely trifázisos hullámokkal vagy periodikus éleshullámokkal együtt jelentkezik.

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 fokális delta hullámok vagy PLED herpes simplex encephalitisre utalnak. Kétoldali epileptiform aktivitás herpes encephalitisben rossz prognózist jelez. Szubakut sclerotizáló panencephalitisben az EEG-eltérések jellegzetesek: magas feszültségű, generalizált periodikus lassú hullám csoportok ún. Rademacker-komplexumok jelennek meg, myoclonusokkal egyidőben. HIV-fertőzésben az EEG háttértevékenység meglassul, HIV-dementia komplexben a betegek 10%-ában epilepsziás rohamok jelentkeznek.

Dementia

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

A dementia korai klinikai stádiumában az EEG nem használható a diagnózis eszközeként. A kognitív zavar súlyosbodásával a kóros EEG aktivitás kifejezettebbé válik. Kvantitatív EEG vizsgálatok a frekvencia összetevőkre és ezek eloszlására vonatkozó adatokat nyújtanak, melyek a differenciál diagnózist segíthetik, azonban rutinszerűen nem alkalmazhatók.

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

Frontotemporalis lobaris dementiában az EEG-frekvencia redukciója a dementia súlyosságával arányos.

Sporadikus Creutzfeldt–Jacob-betegek 65%-ában jellegzetes, generalizált, 0,5–2 Hz-es periódusos komplexek figyelhetők meg myoclonusokkal vagy anélkül. A Heidenhain-variánsban ezek az eltérések occipitális 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 valamint a klinikai tünetek együttesen 99%-os pozitív prediktív értékkel bizonyítják a CJ-betegséget. Variáns CJ-betegségben, fatalis familiaris insomniában, Gerstmann–Straussler–Scheinker-szindrómában periódusos trifázisos komplexek nem jelennek meg.

Hirtelen jelentkező kognitív hanyatlás hátterében állhat nem-konvulzív 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 jelentősége van a késői indulású absence epilepszia, illetve az absence status epilepticus felismerésében, felnőttkorban ez az állapot akut pszichotikus epizóddal téveszthető össze.

EEG-monitorizálás

A tartós EEG-monitorizálás fontos az alábbi állapotokban:

1. az epilepszia típusának meghatározása,
2. az interictalis epileptiform aktivitás és a rohamgyakorosság mennyiségi meghatározása
3. epilepszia műtét előtti kivizsgálása,
4. átmeneti, ismétlődő neurológiai jelenségek vizsgálata,
5. éjszakai epilepszia és parasomniák elkülönítése,
6. nemepilepsziás (pszichogén) 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 időigényes. A műtét előtti invazív EEG-monitorizálás elsődleges célja a fókusz lokalizálása.

Status epilepticus

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

Konvulzív statusban az általános anaesthesia bevezetése után az EEG aktivitás alapján ítéltjük meg a gyógyszerhatást. A burst-suppression minta megjelenése általánosan elfogadott markere az elegendes kezelésnek. A gyógyszerelés ellenére fennálló folyamatos elektrográfias epileptiform aktivitás kedvezőtlen prognózist jelent.

A nem-konvulzív status epilepticus (absence status, komplex parciális status, elektrográfias status) EEG jelei a rohamtípustól függően különbözőek lehetnek: folyamatos tüskehullám-minta, diffúz lassú aktivitás tüskékkel vagy anélkül, periódusos vagy repetitív epileptiform aktivitás. Nem-konvulzív 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 nem-konvulzív formába.

Irodalom

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

Polyneuropathiák

Dr. Simó Magdolna
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A polyneuropathia a gerincvelői gyökök és a perifériás idegek systemás betegsége, prevalenciája 2,4%, de 55 éves kor felett a 8%-ot is elérheti. A polyneuropathiák, az esetek nagy részében belgyógyászati betegség tünetei, az etiológia az esetek 25–40%-ában ismeretlen. Lefolyása szerint a polyneuropathia lehet akut (napok – 4 hét), szubakut (4 hét – 2 hónap), illetve krónikus (2 hónap – évek), megjelenése szerint szimmetrikus, aszimmetrikus, illetve foltos eloszlású (mononeuropathia multiplex). A károsodott struktúra szerint két fő formája a demyelinizációs (pl. Guillain–Barré-szindróma, CIDP, MMN, CMT I.), illetve az axonális (vitaminhiány, toxicus, paraneoplasia, CIP) neuropathia. A leggyakoribb forma a kevert, sensomotoros polyneuropathia, de kialakulhat tisztán sensoros (pl. sensoros CIDP), illetve motoros rostokat (pl. MMN) érintő polyneuropathia is.

A polyneuropathiák nagy része krónikus lefolyású és sensoros túlsúlyú, a tünetek hónapok, évek alatt alakulnak ki és lassan progrediálnak. Jellemző, hogy a leghosszabb idegek érintettek először, ezért az első tünetek – paraesthesia vagy neuropathiás fájdalom – szimmetrikusan az alsó végtagok distalis részein, a lábujjakon és a talpakon jelentkeznek. A paraesthesia határa idővel felfelé húzódik, illetve később a kezeket is érinti, zokni, illetve kesztyű eloszlásban.

A neuropathiás fájdalom égő jellegű, bizsergés, áramserű érzés társul és a bőr finom érintése fájdalmat vált ki (allodynia). Az érzőtüneteken kívül a betegek gyengeséget, járászavart panasznak. A neurológiai vizsgálat során sensoros (szimmetrikus, distal felé fokozódó érzészavar, vibratioérzés kiesés), motoros (flacid, distalis túlsúlyú paresis, hyporeflexia, atrophia, fasciculatio), illetve autonom tünetek (csökkent verejtékezés, orthostaticus hypotonia stb.), sensoros ataxia észlelhetők. Az érzéskiesés következtében nehezen gyógyuló sebek, trophicus fekélyek alakulnak ki.

Magyarországon az alkoholizmus mellett a **diabetes mellitus** a polyneuropathia leggyakoribb oka. Általában hosszabb ideje fennálló, rosszul beállított diabeteshez társul. A diabeteses betegek csaknem 8%-ának van polyneuropathiája a diagnózis felállításának idő-

pontjában, 25 éves kórlefeloyást követően pedig mintegy 50%-uknál mutatható ki. Leggyakrabban **krónikus, sensoros túlsúlyú szimmetrikus** formáról van, döntően axonális érintettséggel. A beteg jellegzetesen a lábfejeit érintő, égő, kellemetlen fájdalomról, fájdalommas zsidbadásról számol be („égő láb szindróma”). Autonom tünetek (száraz bőr, erectilis diszfunkció, nyugalmi tachycardia, gastroparesis, vizelési zavar) társulása is jellemző. Igen nagy klinikai jelentősége van a neuropathia következtében kialakuló diabeteses láb-nak, nem gyógyuló fekélyekkel, gangraenával és következményes amputációkkal.

A diabeteses **mononeuropathiák** közül leggyakoribb a n. medianus, n. ulnaris, az alsó végtagon a n. peroneus communis, illetve a n. cutaneus femoris lateralis érintettsége, az agyidegek közül a n. oculomotorius, illetve a n. abducens paresise.

A **radiculopathiák** közül a thoraco-abdominalis neuropathiát (diabeteses truncalis radiculoneuropathia), kell megemlíteni, amely hirtelen vagy napok-hetek alatt kialakuló rendszerint féloldali égő, övszerű fájdalommal jár a gerincoszlop, a bordaívék, illetve a has felső részén. Thoracalis segmentalis eloszlásnak megfelelően hyperaesthesia, illetve hyperpathia jelentkezhet. A tünetek pár hétig tartanak, majd általában spontán múlnak. A diabeteses lumbosacralis radiculoplexus neuropathia elsősorban férfiakat érintő, hirtelen fájdalommal kezdődő, majd proximális és distalis izomgyengeséget okozó szövődmény, amely heteken, hónapokon át progrediálhat, hátterében a proximális fő idegágak, illetve a lumbosacralis plexus ágainak infarctusa áll.

Diabeteshez társulóan nem ritka az **autonóm neuropathia**, az akut fájdalmas diabeteses neuropathia.

Az egyéb metabolikus ok kiváltotta neuropathiák (hepatopathia, uremia, hypothyreosis, stb.) kisebb gyakorisággal fordulnak elő.

A polyneuropathiák másik nagy csoportját képezik az ún. **dysimmun neuropathiák**, amelyek kóros immunválasz vagy az immunrendszer egyéb betegségeinek következményei.

A **Guillain–Barré-szindróma** akut immunmediált polyneuropathia, amely a leggyakoribb akut gyulladá-

sos demyelinisatiós polyneuropathia (AIDP) mellett akut motoros axonalis (AMAN), illetve akut motoros és sensoros axonalis (AMSAN) formában is megjelenhet, valamint ide tartozik az agyidegeket és a cerebellumot érintő Miller-Fisher-szindróma is. A GBS különböző formái a molekuláris mimikri mechanizmusával magyarázhatók, az egyes betegségek meghatározott ellenanyagokkal asszociálódhatnak. A klinikai tünetek jellegzetesek, általában felső légúti vagy gastrointestinalis fertőzést követően alakul ki mkét alsó végtagban zsibbadás, majd felszálló jellegű flaccid paresis alakul ki, areflexiával. Miller Fisher-szindrómában ophthalmoplegia, ataxia, areflexia jellemző. A betegség ún. „self-limited” kórkép, a progresszív fázist (kb. két hét) a plato fázis követi, amely kb. 2–4 hét, majd a javulás időszaka, ami 2 évig is tarthat. EMG vizsgálat során segmentalis demyelinisatio, a liquorban sejt-fehérje disszociáció észlelhető. Kezelésében plazmaferezis, illetve IVIG kezelés jön szóba, figyelmet kell szentelni a légzési funkciók, cardialis paraméterek monitorozására, az autonóm zavar kialakulására.

A krónikus immunmediált neuropathiák közé tartozik a motoros és érző tünetekkel is járó **CIDP**, a distalis tünetekkel járó **DADS**, a multifokális neuropathiával jellemzett **MADSAM**, illetve a kizárólag motoros tünetekkel járó **MMN**. A CIDP klinikuma hasonló a Guillain-Barré-szindrómaéhoz, azonban a kórlefordulás, a prognózis, a kezelés eltér attól, mindezek miatt elkülönítésük fontos feladat.

Paraproteinaemiák, pl. benignus monoclonalis gammopathia (anti-MAG IgM), cryoglobulinaemia (pl. HCV asszociált), Waldenström-betegség, myeloma gyakori velejárója a polyneuropathia, amely általában demyelinisatiós jellegű.

A vasculitis által okozott neuropathiák mononeuritis multiplex, illetve aszimmetrikus polyneuropathia formájában jelentkeznek. A *szisztémás* vasculitisek (polyarteritis nodosa, Churg-Strauss-szindróma, SLE, RA, Sjögren-szindróma stb.), illetve kötőszöveti betegségek többszervi manifesztációval járnak, de a perifériás idegrendszer is igen gyakran érintett. Általában a betegség egyéb tünetei megelőzik a polyneuropathia kialakulását, de ritkán pl. polyarteritis nodosában bevezető tünet lehet. A *nem szisztémás* vasculitisek csak idegizom érintettséggel járnak.

A számos hereditár polyneuropathia közül a Charcot-Marie-Tooth-betegség a leggyakoribb. Számos genetikai válfaja van. Egyik leggyakoribb formája a demyelinisatióval járó I. típus, ahol a perifériás myelinhüvelyért felelős PMP 22-es génben van mutáció (duplikáció). A penetrancia igen változó. A betegség lassan progrediál, jellemző a kifejezett kislábizom és lábszárizom atrophia. Az érzékszavar nem kifejezett. A HNPP (kompressziós neuropathiákra való hajlam) betegségben szintén a PMP 22-es génben van a mutáció, de nem duplikáció, hanem delécio. EMG-vel itt is

generalisált demyelinisatiós neuropathia mutatható ki, azonban a klinikai kép teljesen különbözik. Ezen betegeknél már kis külső nyomásra is ideglaesio alakulhat ki, amely azonban spontán hetek alatt regrediál.

Az infectiosus eredetű polyneuropathiák jelentősége hazánkban elenyésző. Világviszonylatban a HIV fertőzés és a lepra okozta neuropathia igen nagy számban fordul elő. HIV fertőzés esetén a korai stádiumban akut és krónikus inflammatoros demyelinisatiós polyneuropathiák, a késői stádiumban sensoros túlsúlyú axonalis polyneuropathia, illetve mononeuropathia multiplex alakul ki. A Lyme-kór leggyakoribb perifériás idegrendszeri manifesztációja a n. facialis paresis, az esetek 50%-ában kétoldali. Ritkábban észlelhető distalis túlsúlyú sensoros dominanciájú polyneuropathia.

A vitaminhiány eredetű polyneuropathiák közül első helyen említendő a B₁-vitamin-hiány, amely Magyarországon elsősorban alkoholizmussal hozható összefüggésbe. Természetesen malnutritio, malabsorptio is hasonlóképpen B₁-vitamin-hiányhoz vezethet. A klinikai kép általában típusos, krónikus axonalis szimmetrikus sensoros túlsúlyú polyneuropathia alakul ki. B₁₂ vitaminhiány myelopathia (funicularis myelosis) mellett axonalis típusú polyneuropathiát is okozhat. A B₆ vitamin hiánya és túladagolása is lehet oka polyneuropathiának.

A toxikus anyagok és gyógyszerek krónikus axonalis polyneuropathiákat okoznak. Az ipari mérgek közül a szerves oldószereket (pl. n-hexán), illetve a nehézfémeket (pl. ólom, higany) említjük. A gyógyszerek közül phenytoin, INH, vincristin, ciszplatin, nitrofurantoin, chloroquin, thalidomid, disulfiram, metronidazol mellékhatásaként alakulhat ki polyneuropathia. Feltételezik továbbá, hogy az alkoholizmusban kialakuló polyneuropathiáért nem csak a B₁ vitamin hiány, hanem az alkohol közvetlen toxikus hatása is felelős.

Paraneoplasziás polyneuropathiák alatt a tumorokhoz társuló, immunológiai eredetű polyneuropathiákat értjük. A polyneuropathia a tumor felismerését megelőzheti. Leggyakrabban kissejtes bronchus carcinomához társul polyneuropathia, amelyre klinikailag jellemző, hogy tisztán sensoros tüneteket, kellemetlen, nehezen befolyásolható paraesthesiákat és neuropathiás fájdalmat okoz.

Egyéb polyneuropathiák. A **critical illness polyneuropathy**, intenzív osztályon kezelt, általában szep-tikus, lélegeztetett, többszervi elégtelenségben szenvedő betegekben alakul ki, kb. a betegek 70%-ában. A generalizált izomatropiával, tetraparesissel járó sensoros axonalis polyneuropathia megnehezíti a lélegeztető gépről való leszoktatást, illetve a beteg rehabilitációját. Megemlítendő még a nem trópusi sprue (gluténérzékenység), amely sensoros polyneuropathiát okoz és a sarcoidosis, amely mononeuropathia multiplexet, illetve n. facialis paresist okozhat. Az amyloidosis okozta polyneuropathia autonóm tünetekkel, illetve fokális neuropathiákkal (pl. carpalis alagút szind-

róma) jár. A vékonyrost („small-fiber”) sensoros neuropathiában csak a legkisebb átmérőjű, myelinizált vagy nem myelinizált, hő- és fájdalmat vezető rostok (C és A δ) betegszenek meg. A betegek a lábfejen jelentkező égő fájdalomról, kellemetlen zsibbadásról panaszkodnak. Fizikális vizsgálattal kevés eltérés észlelhető, az EMG negatív. A bőrbioptia az egyetlen objektív módszer, amellyel a vékony rost neuropathia kimutatható. Vékonyrost neuropathia lehet diabeteses neuropathia bevezető stádiuma, kialakulhat amyloidosisban is. Idiopathiás formáját idősebb nöbetegeken észlelik.

Polyneuropathiák diagnóza

A diagnóza az anamnesztikus adatok, klinikai tünetek (a tünetek időbeli lefolyása, eloszlása, rosttípusok érintettsége) és az elektrodiagnosztikai adatok együttes értékelésén alapul. Az ENG/EMG vizsgálat választ adhat, hogy a neuropathia primeren demyelinisatios, illetve axonalis-e, szimmetrikus vagy aszimmetrikus folyamatról van-e szó. Demyelinisatios neuropathia esetében elkülöníti az uniform, illetve nem uniform típusokat. Az EMG lehetőséget nyújt az akut és a krónikus formák elkülönítésére. Laborvizsgálatok közül érdemes elvégezni a süllyedés, vércukor, vese és májfunkció, se electrophoresis vizsgálatokat. Cukorterheléses vizsgálat legtöbbször javasolt, ha nincs más nyilvánvaló ok és a tünetek megfelelnek diabeteses neuropathiának. A feltételezett diagnózistól függően autoantitestek, serológiai vizsgálatok, toxikológiai vizsgálatok, B₁₂-vitamin szint mérés jöhet még szóba. Paraneoplasia gyanúja esetén tumorkeresést kell végezni. Liquorvizsgálat: emelkedett az összefehérje normális sejtszám mellett Guillain-Barré szindómában a 2. héttől valamint CIDP-ben. Fontos tudni, hogy diabeteses neuropathiában is lehet emelkedett összefehérje, akár jelentős mértékű is. Pleocytosis észlelhető Lyme-kórban, sarcoidosisban és HIV fertőzésben. N. suralis biopsia elsősorban vasculitis szövettani igazolására hasznos. Genetikai vizsgálatok Magyarországon még nem lehetségesek.

Terápia

Legfontosabb az ok kezelése, illetve megszüntetése. Diabetesben a vércukorszint beállításától várható javulás, illetve a progresszió megállítása. Demyelinisatios polyneuropathiák hetek alatt javulnak, míg az axonalis neuropathiákban hónapok, vagy 1-2 év múlva várható gyógyulás. Mivel a betegek jelentős hányadá-

ban a polyneuropathiát kiváltó ok ismeretlen marad, fontos a tüneti kezelés, elsősorban a paraesthesiák, a neuropathiás fájdalom enyhítése. Hatékony gyógyszer-csoportok: antiepileptikumok, triciklikus antidepresszánsok és opioidok.

A vitaminok (B₁, B₁₂) csak valódi vitaminhiányos állapotokban hatnak, ún. alkoholizmus, felszívódási zavar, illetve malnutritio esetén. A dysimmun polyneuropathiák közül a Guillain-Barré-szindróma, illetve a CIDP plazmaferezissel vagy immunglobulinnal kezelhető. A CIDP krónikus szteroid kezelésre reagál, hasonlóan a systemas vasculitisben, és kötőszöveti betegségekben előforduló polyneuropathiához. Súlyos paresis esetén fontos a gyógytorna, az ízületek passzív mozgatása, a kontraktúrák megelőzése céljából. A beteg szteppelő járását javítja a talp emelők alkalmazása. Érzéskiesés esetén (főként diabetesben) különösen fontos a bőr megfelelő ápolása, a sérülések megelőzése és a tartós külső nyomás kerülése.

Irodalom

- Peripheral neuropathy. Continuum, American academy of Neurology. Vol 9, Nr 6, 2003 November*
- Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders. Oxford University Press, 2001 (CNS)*
- Dyck PJ, Dyck JB, Grant A, Fealey RD. *Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. Neurology (1996) 47: 10-17.*
- England JD, Ashbury AK. *Peripheral neuropathy. The Lancet 2004, 363:2151-2161.*
- Gordon A. Irving. *Contemporary assessment and management of neuropathic pain. Neurology 2005; 64: S21-27.*
- Ho TW, McKhann GM, Griffin JW. *Human autoimmune neuropathies. Annu Rev Neurosci (1998) 21: 187-226.*
- Krurup C. *An update on electrophysiological studies in neuropathy. Curr Opin Neurol 2003, 16:603-612.*
- Léger J. *Diagnosis of chronic neuropathy. J Neurol (1999) 246: 156-161.*
- McLeod JG. *Investigation of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1995) 58: 274-283.*
- McLeod JG, Tuck RR, Pollard JD, Cameron J, Walsh JC. *Chronic polyneuropathy of undetermined cause. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1984) 47: 530-535.*
- Mitsumoto H, Wilbourn AJ. *Causes and diagnosis of sensory neuropathies: a review. J Clin Neurophysiol (1994) 11: 552-567.*
- 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.*
- Notermans NC, Wokke JHJ, Franssen H. *Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1993) 56: 1066-1071.*
- Said G. *Small fiber involvement in peripheral neuropathies. Curr Opin Neurol 2003, 16:601-602.*

Alagút szindrómák – kompressziós neuropathiák

Dr. Arányi Zsuzsanna
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A körülírt (fokális) perifériás idegkárosodás leggyakoribb okai közé tartozik az ideg kompressziója, amely lehet külső, illetve az ideg lefutása mentén, csontos-kötőszövetes területeken való áthaladás közben kialakuló kompresszió (alagút szindróma) következménye.

A körülírt idegkárosodásnak súlyossági szempontból három formája van:

1. *Fokális (segmentalis) demyelinisatio* (neurapraxia). A demyelinisatio az idegvezetési sebesség lassulását okozza, amely azonban önmagában nem jár klinikai tünetekkel. Amennyiben a fokális demyelinisatio olyan súlyos fokú, hogy vezetési blokkot eredményez, akkor a laesiótól distalisán funkciókiesés jön létre (paresis, érzészavar). Jelentősebb izomatrophia azonban nem társul, mivel az izom nem denerválódik, az axon ép marad.
2. *Axonkárosodás* (axonotmesis). Tartósabb kompresszió már nem csak a myelinhüvelyt, hanem az axont is károsítja, megszakad az axon folytonossága. A laesiótól distalisán az axon degenerálódik (ún. Waller-féle degeneráció) és az izom denerválódik. Ennek következtében a laesiótól distalisán ellátott területen funkciókiesés és izomatrophia jön létre.
3. *Teljes idegkárosodás* (neurotmesis). Elsősorban traumás eredetű roncsolódás vezethet az ideg teljes károsodásához, beleértve a külső kötőszövetes burrok (epineurium) megszakadását. Ez a forma ugyanolyan tüneteket okoz mint az axonotmesis, fennállására elsősorban a sérülés körülményeiből lehet következtetni.

A sérült ideg regenerációja, gyógyulása természetesen függ a sérülés típusától; általuk meghatározható a prognózis. Demyelinisatio esetén a remyelinisatio néhány héten, 1-2 hónapon belül várható, teljes klinikai restitutioval. Az újonnan kialakult myelinhüvely területén kisebbek az internodális távolságok, amely miatt lassabb az idegvezetési sebesség, de ez nem jár tünettel. Axonkárosodás esetén két típusú regeneráció lehetséges. Amennyiben az axonok túlnyomó része károsodik, akkor a *proximodistalis axonregeneratio* uralkodik. Ez

esetben a laesio helyétől, az axoncsontból axonnyúlványok kezdenek kinőni a denervált területek felé, az axonok megmaradt basalis laminájának/endoneuriumának „útmutatásával”. A folyamat lassú, sebessége átlagosan 1 mm/nap. Ezen érték és a távolság ismeretében kiszámítható, hogy kb. mennyi idő múlva várható reinnervatio, illetve klinikai javulás. A klinikai restitutio közel teljes lehet, de előfordulhat ún. aberráns reinnervatio, amikor az axonok nem találják meg a helyes utat és olyan struktúrát reinnerválnak, amely eredetileg nem tartozott hozzájuk. Ezt leggyakrabban n. facialis laesio után látjuk (pl. szemzáráskor a száj is elhúzódik), feltételezhetően azért, mert a n. facialisban nem fasciculusokba rendeződtek az axonok. Inkomplett idegkárosodás esetén nagyobb szerepet kap a *kollateralis reinnervatio*. Ez azt jelenti, hogy a denervált izomrostokhoz a környezetükben levő épen maradt motoneuronok axonjai kollaterálisokat kezdenek növesztetni és azokat reinnerválják. Ez a folyamat 4-6 héten belül elindul. A kollateralis reinnervatio következtében az ép motoneuronhoz tartozó izomrostok száma megnő, nagyobb lesz a motoros egység, amely EMG-vel kimutatható. A kompresszió okozta demyelinisatio-axonkárosodás kategóriájának elkülönítése didaktikai szempontból fontos, azonban ritka az izolált sérülés. Fokális demyelinisatio miatt kialakuló vezetési blokkhoz szinte mindig társul valamennyi axonlaesio és a gyógyulás időtartama attól függ, hogy milyen arányban. Jelentősebb fokú axonlaesio társulásakor a gyógyulás két-fázisú: a remyelinisatioval párhuzamosan néhány héten belül részleges javulás észlelhető, majd több hónap elteltével, a reinnervatio következtében további javulás jön létre. Neurotmesis esetén regeneratio csak akkor várható, ha idegvarrat révén megteremtik az összeköttetést a proximális és a distális csont között, utat biztosítva a regenerálódó axonoknak.

Nervus medianus

A n. medianus distalis kompressziója következtében kialakuló *carpalis alagút szindróma* egyértelműen a leggyakoribb fokális neuropathia. Ez egyben a leggyakoribb alagút szindróma is és az egyik leggyakoribb neurológiai tünet/betegség. Incidenciája 200–500/100

000/év. Kb. háromszor gyakrabban fordul elő nőkben. Első tünete a kéz fájdalmas éjszakai zsibbadása, amely az alvást is megzavarja. A betegek sokszor az egész kar fájdmáról, illetve az alkar zsibbadásáról is beszámolnak, ritkán csak a n. medianus által ellátott I-III. ujjak érintettek. Jellegzetes tünet még ébredéskor az ujjak merevsége, illetve sokszor úgy érzik, mintha az ujjak dagadtak lennének. Később nappal is jelentkeznek tünetek, főként a kéz használatakor, terhelésekor. Ilyen jellegzetes tevékenység a burgonyahámzás, kerékpározás, autóvezetés. Később a zsibbadás állandósul és érzéskiesés is kialakul az ujjakon, amely már ügyetlenségben, a kéz finom funkciójának romlásában nyilvánul meg. Legsúlyosabb esetben a motoros rostok is károsodnak és a thenar elsovad, a kéz csipeszfunkciója is károsodik. A carpalis alagút szindróma leggyakrabban idiopathiás, amely feltehetően alkatilag szűkebb carpalis alagutat jelent. Ez elsősorban nőkben, 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 demyelinistit 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 elmentése 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.

A n. medianus proximalis károsodása, kompressziója jóval ritkább (pl. alvás alatt vagy compartment szindróma következtében). Az ideg teljes károsodása esetén a distalis tünetek mellett (ujjakon érzéskiesés, thenar atrophia) az ujjflexorok is pareticusak lesznek, amely következtében a kéz ökölbe szorításakor ún. eskükéz tartás jön létre (az I-III. ujj extenziós tartásban). A n. medianus tisztán motoros, az alkaron leváló ágának, a n. *interosseus anterior* érintettsége esetén jellegzetes tünetek alakulnak ki: a beteg nem tudja flektálni az I-II. ujj distalis ujjpercét (nem tud gyűrűt képezni ezzel a két ujjal), amely jelentős hátrányt okoz a kéz napi használatában. Az ideg direkt kompressziója ritka, előfordulhat azonban az, hogy a felkaron, a n. medianus fő törzsének károsodása n. *interosseus anterior* tüneteket

eredményez (a tünetek alapján distalisabbnak tűnik a laesio). Ez az ideg fascicularis elrendeződésével magyarázható: a részleges proximalis károsodás csak egy fasciculust érint.

Nervus ulnaris

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 laesiot okoz ('tardív ulnaris laesio'). Emellett gyakori ok még az arthrosis, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus és a külső, sokszor iatrogén kompresszió. Elsősorban műtét alatt, altatót betegben 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 zsibbadása. Érdekes módon a IV-V. ujj flexiós ereje sokszor megtartott, de előfordul olyan is, hogy az interosseusok súlyosabban érintettek mint a hypothenar. Mindkét jelenség valószínűleg fascicularis károsodással magyarázható, ez esetben a tünetek distalisabb idegkárosodásra engednek következtetni. Szintén jellemző, hogy az érzészavar kezdetben nem az egész ulnaris területen, hanem csak az ujjbegyeken jelentkezik. Feltételezik, hogy a hosszabb axonok érzékenyebbek a kompresszióra.

A csuklótáji n. ulnaris laesio jóval ritkább mint a könyöktáji laesio. *Guyon-alagútnak* hívjuk azt a területet, ahol a n. ulnaris áthalad a tenyérre. A valódi Guyon alagút szindróma azonban ritka és kérdéses entitás és nem szinonimája a distalis, csuklótáji n. ulnaris laesionak. A klinikai gyakorlatban sokkal gyakrabban látjuk az ideg distalisabb ágainak, elsősorban a mély tenyéri, tisztán motoros ágának kompressziós károsodását. Ez az ág a hypothenart ellátó ágtól distalisán ered, ellátja a hypothenar kivételével az összes ulnaris innervált kiskézizmot és ennek megfelelő paresist és atrophiat okoz, érzészavar nélkül. Ezen tüneteket motoneuron betegséggel, cervicalis myelopathiával szokták összetéveszteni. Egyes foglalkozások, pl. asztalosok, légkalapáccsal dolgozók körében valamint sporttevékenységek, pl. kerékpározás során alakulhat ki.

Thoracic outlet syndrome (TOS)

A valódi neurogén TOS – a közhiedelemmel ellentétben – igen ritka betegség, incidenciája körülbelül 1/1 000 000/év. A csökevényes nyaki bordától az 1. bordáig húzódnó fibrosus köteg okozza, amely komprimálja a plexus brachialis alsó részét, ezen belül is elsősorban a Th1 ventrális ágát. A tünetek fokozatosan alakulnak ki, a döntően Th1 segmentalis innervációt kapó thenar elsovrad és a kéz ügyetlenné válik. Ritkábban az alkar és a kéz ulnaris szélének zsibbadásáról (C8-Th1), illetve karfájdalomról számolnak be a betegek. A thenar sovradása miatt a TOS n. medianus laesioval, carpalis alagút szindómával téveszthető össze, itt azonban nincs a jellegzetes kézzsibbadás és a medianus sensoros ágak épek. Fordított irányban is gyakori a tévedés, nem ritka, hogy carpalis alagút szindómában szenvedő betegnek eltávolítják az 1. bordáját TOS-ra gondolva. A tünetek és az elektrofiziológiai vizsgálat irányadók.

Nervus radialis

Igen gyakori a n. radialis a humerus magasságában kialakuló kompressziós károsodása, következményes lógó kézfejjel (csukló és ujjextenzorok paresise, megtartott triceps mellett). Legtöbbször alvás alatt, a fej vagy a partner fejének nyomása következtében jön létre, különösen akkor, ha nagyfokú kimerülés, alkohol, illetve gyógyszerfogyasztás miatt a szokottnál mélyebb az alvás. „Szombat esti bénulásnak” is hívják. Ritkább, de nehezebben felismerhető a n. radialis distalis, tisztán motoros ágának, a n. *interosseus posterior* kompressziós károsodása. Az ideg a m. supinator fúrja keresztül, ahol kompresszió alakulhat ki, ezért *supinator alagút szindómának* is hívják. Hajlamosító tényező a gyakori supinatio-pronatioval járó tevékenység, illetve munkafolyamat. Érzészavar nincs és csak az ujjfesztők pareticusak, a csukló extenzió nagyrészt megtartott. Jellemző, hogy az extenziós gyengeség a IV-V. ujjon kezdődik, amely következtében a IV-V. ujj flektált helyzetben van (lóg), míg a többi nem. Ez felületes szemléléskor a n. ulnaris laesio karomtartására emlékeztet, ahol azonban a metacarpophalangealis ízületben extenzió van.

Nervus ischiadicus

A n. ischiadicus egy ritka kompressziós betegsége a *piriformis szindróma*. Az ideg a m. piriformis alatt lép ki a kismedencéből, ahol nyomás alá kerülhet. Jellemző tünet az erős glutealis, lábba sugárzó fájdalom, amelyet Lasegue próba, illetve a csípő befelé rotálása fokoz (ekkor ráfeszül a m. piriformis az idegre), kifelé rotálása enyhít. Erre a betegek sokszor maguktól rájönnek és

előszeretettel ülnek törökülésben, a csípő kifelé rotált helyzetében. A fájdalomhoz legtöbbször nem társul számottevő neurológiai deficit. A piriformis szindróma kizárásos diagnózis, elsősorban lumbalis radiculopathiától kell elkülöníteni. Kezelése műteti dekompresszióból, a m. piriformis átvágásából áll.

Nervus peroneus

Az ideg felületes helyzete miatt rendkívül gyakori a fibulafejecs magasságában kialakuló n. *peroneus kompressziós neuropathia*. Ez kialakulhat tartós oldalfekvéskor (pl. comatosus állapotban, ágyhoz kötött betegekben, kemény fekhelyen való alvás alatt), a láb tartós keresztbe tétele, illetve hosszan tartó guggolás (eperszedés, csempézés) során. Nagyon gyakori a iatrogén ok, pl. a műtét alatt kialakuló kompresszió (a beteget túl szorosan rögzítik a térdnél) és a túl szoros térdig érő gipsz. A fibulafejecs magasságában a m. peroneus longus eredő feje egy ínas alagutat képez, amelyen áthalad a n. peroneus. Az itt kialakuló kompresszió, a valódi *peroneus alagút szindróma* azonban nagyon ritka és elsősorban akkor kell gondolni rá, ha a tünetek fokozatosan romlanak és más ok nem jön szóba.

A n. peroneus laesio jellegzetes lógó lábfejet, sztepelő járást okoz, érzészavarral a lábszár lateralis oldalán és a lábfej dorsalis felszínén. Figyelembe kell venni, hogy a lógó lábfejnek egyéb oka is lehet. A differenciáldiagnózisban segít a paresis eloszlása. Pl. L5 radiculopathiában a lábfej dorsalflexiós gyengesége mellett a lábfej inversiója (m. tibialis posterior) is gyenge. Az elsősorban a n. peroneus köteget érintő glutealis vagy combtáji n. ischiadicus laesioiban pedig a m. biceps femoris rövid feje is érintett, de ezt EMG-vel lehet kimutatni.

Nervus tibialis

A n. tibialis a belbokánál, a retinaculum flexorum alatt, a tarsalis alagútban éri el a talpat. Az itt kialakuló kompresszió, a valódi *tarsalis alagút szindróma* ritka. Leírják, hogy a lúdtalp hajlamosító tényező. Gyakoribb az ezen a tájékon kialakuló külső kompresszió, amelyet pl. rossz cipő vagy szoros gipsz okozhat. Jellemző tünet a boka és talpfájdalom, valamint érzészavar a talpon. A kislábizmokat nehéz vizsgálni, de az ellenoldalhoz képest gyengébb a lábujjak flexiója, illetve nem tudja a beteg a lábujjait terpeszteni.

Irodalom

- John D. Stewart: *Focal Peripheral Neuropathies*. 3rd Ed. 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
Kómár J. *Alagút szindrómák és egyéb kompressziós mononeuropathiák*. Golden Book 2001.

A neuromuscularis transzmisszió zavarai

Dr. Rózsa Csilla
Jahn Ferenc Dél-pesti
Kórház Neurológiai Osztály

Autoimmun kórképek

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

Epidemiológia. A betegség prevalenciája 10/100 000 körüli, bár egy közelmúltban végzett prospektív epidemiológiai tanulmány szerint az Egyesült Királyságban a betegség prevalenciája 40/100 000. Az irodalmi adatok szerint az időskori myasthenia gyakorisága nő.

Patogenezis, patomechanizmus. „Szeropozitív” (generalizált betegek 85%-a) MG-ban az AChR-ok működését IgG típusú, döntően a receptor α -alegységeinek „fő immunogén régiója” (MIR) ellen termelődő ellenanyagok gátolják. Az AChR ellenanyag negatív (régebben „szeronegatív” – 15%) betegek 20–50%-ában az izom specifikus tirozin-kináz (MusK) ellen termelődik IgG típusú ellenanyag, ami közvetetten gátolja az AChR működést. A thymus diszfunkciója fontos, de még nem teljesen tisztázott szerepet játszik a betegség kialakulásában. Fiatalkori myastheniában a hyperplasiás thymusokból tenyésztett thymus sejtek spontán termelnek AChR-ellenes ellenanyagokat, és a hyperplasiás thymusban sok az AChR-reaktív T-sejt. Vélhetően a thymus myoid sejtjeiben expresszálandó AChR epitópok válnak az AChR-reaktív T-sejtek célpontjaivá. Mindez nem igaz az idős korra jellemző atrófiás 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) metastasisokat adnak.

MG tünetei és klinikai formái. A betegség a harántcsíkolt izmok fájdalomtalan, kóros fáradékonyságával jár, bármelyik izmot érintheti. 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 elkent beszéd). Rágás közben elfáradnak a rágóizmok, az áll „leesik”, nem ritka a nyakizomzat gyengesége (a beteg nem tudja tartani a fejét), a

mimikai izmok érintettsége. A skeletalis izomzat is érintett lehet (a felső végtagok proximális és distalis, az alsó végtagok proximális izomgyengesége), a légzőizomzat, rekeszizom érintettsége súlyos légzészavart eredményezhet (myastheniás krízis!). *A betegség kezdetén rövidebb-hosszabb spontán tüneti remissziók is kialakulhatnak.* Jellegzetes a kóros fáradékonyság: az izomgyengeség fizikai terhelésre fokozódik, pihenésre csökken, vagy átmenetileg megszűnik. A napszaki ingadozás nem obligát tünet. A MG klinikai formáinak jelenleg leginkább elfogadott felosztása látható 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.

Diagnózis. Anamnézis, neurológiai vizsgálat: a részletes, célzott anamnézis felvételt általános, neurológiai vizsgálat követi. Ezt célszerű kiegészíteni ún. fárasztási tesztekkel.

1. táblázat

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

- | | |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I: | izolált ocularis tünetek |
| II: | enyhe generalizált + bármilyen mértékű ocularis tünetek |
| IIa: | döntően skeletalis gyengeség |
| IIb: | döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség |
| III: | közepes fokú generalizált gyengeség + bármilyen mértékű ocularis tünetek |
| IIIa: | döntően skeletalis érintettség |
| IIIb: | döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség |
| IV: | súlyos generalizált gyengeség + bármilyen mértékű ocularis tünetek |
| IVa: | döntően skeletalis 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. |

Edrophonium-teszt (Tensilon-próba): rövid hatású, iv beadott kolinszteráz-gátló 2 mg, majd szükség esetén 8mg 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 ellenanyag-titer magassága és a myasthenia súlyossága között nincs közvetlen összefüggés: magas ellenanyagszinttel lehet a beteg tünetmentes, és alacsony ellenanyag szinttel kerülhet myastheniás krízisbe. AchR negatív MG-ban a MuSK ellenes ellenanyag megléte vizsgálható (erre nemzetközi kooperációban van ma Magyarországon lehetőség).

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

Mellkas-CT – esetleges thymus patológia kimutatására szolgál (negatív CT természetesen nem zárja ki a MG – sőt, kisméretű thymus-persistens-szövetszigetek – fennállását sem).

Terápia. Tüneti kezelés: Kolinszteráz-gátlók: pyridostigmin 4-5 x 30 mg, 4-5 x 60 mg-ig emelve, jelentős tüneti javulást eredményezhet. Magasabb adagoknál a gastrointestinalis mellékhatások, és trachealis váladék-képződés, esetleg nyáltermelés fokozódik. Ha a beteg tüneti, kolinszteráz-gátló kezeléssel nem tartható egyensúlyban, *tartós immunmoduláló (IM) kezelés* beállítása indokolt.

Rövid hatású IM kezelések: plazmaferezis (PE): myastheniás krízis, vagy annak veszélye, thymectomy 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 is azonos. *Tartós hatású IM-kezelések:* Thymectomy: a thymoma műtéti eltávolítása minden operábilis esetben indokolt. Egyéb esetekben (thymus persistens, thymus hyperplasia) a thymectomy indikációja relatív, a műtét hatékonyságát prospektív, randomizált vizsgálattal ezideig nem bizonyították. Szakértői ajánlások (EFNS ajánlás, 2006) szerint indokolt a műtét AchR pozitív myastheniában, lehetőség szerint a betegség kezdetéhez képest egy éven belül. A műtét előtt a beteg állapotát stabilizálni kell. A műtét utáni potenciális javulás hónapok-évek múlva várható. Hazánkban a transthoracalis feltárásból végzett thymectomy terjedt el. Gyakorlott sebész esetén, azokban a centrumokban, ahol kellő számú thymectomy történik, műtéti szövödmény igen ritkán fordul elő. *Kortikoszteroidok* (prednizolon, methylprednizolon) az IM kezelés bázisszerei. Hosszú távú kezelésre *azathioprin*

(AZA) kombináltan javasolt beállítani. A szteroidot alacsony dózissal (8-16mg) célszerű kezdeni, amit fokozatosan 1-1,5mg/ttkg dóziséig emelünk, másnaponként adagoljuk. Az AZA (Imuran) szokásos dózisa naponta 2-2,5mg/tskg. Tekintettel arra, hogy a magas dózissal indított szteroid kezelés akár myastheniás krízisbe torkolló rosszabbodást is provokálhat, a szteroid kezelést nagy dózissal indítani nem javasolt. A tüneti remisszióba került beteg szteroid dózisa két-három hónap után csökkenthető, kéthetente, majd 34 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. Az AZA kezelést nem toleráló, vagy arra nem reagáló betegeknél a legújabb terápiás ajánlás szerint (EFNS 2006) második-, illetve harmadik vonalbeli szerek: mycophenolat mofetil, ciclosporin, metothrexat, tacrolimus, cyclophosphamid adása mérlegelhető.

2. Lambert–Eaton-féle myasthenia szindróma (LEMS). Hússzor ritkább, mint a MG. A perifériás idegek P/Q-típusú feszültségfüggő Ca-csatornai (VGCC) ellen termelő ellenanyagok kimutathatók a LEMS betegek 85%-ában.

Tünetek. Az alsó végtagok proximalis gyengeségével kezdődik rendszerint (~90%-ban), majd ascendáló sorrendben érinthet más izmokat is. Ptosis és szemmozgászavar általában kevésbé hangsúlyos, mint MG-ban, ritkán okoz légzési elégtelenséget. Sensoros tünetek és autonóm diszfunkcióra utaló enyhe, esetleg mérsékelt súlyos tünetek: szájszárazság, szemszárazság, homályos látás, impotencia, obstipatio, gátolt izzadás, orthostaticus hypotonia jellegzetes társuló tünetek.

Diagnózis felállítása: EMG-vel történik. 3Hz-es repetitív ingerlésre alacsony amplitúdójú akciós potenciálok, 10%-ot meghaladó decrement, 15 sec maximális akaratlagos innervációt követően 100%-ot meghaladó amplitúdó növekedés 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 kisseszes 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) Ivlg ugyancsak hatékonyak bizonyult. Ha tartós immunmoduláló kezelés szükséges: AZA + prednizolon javasolt. Második vonalbeli szerek – cyclosporin, mycophenolat mofetil megkísérrelhetők. Paraneoplasziás eredet esetén a specifikus tumor terápia az elsődleges, kemoterápiát követően a neurológiai tünetek is javulhatnak.

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

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

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

Terápia: tüneti kezelés: carbamazepin, phenytoin, lamotrigin, valproát. Tumor esetén annak célzott kezelése szükséges. PE, Ivlg, hosszú távú kezelés: prednizolon + AZA, methotrexat ugyancsak szóba jön.

Genetikailag determinált neuromuscularis transzmissziózávarral járó kórképek:

Congenitalis myasthenia (CMS) szindrómák. Öröklődő, nagyon ritka kórképek, a neuromuscularis transzmisszióban szerepet játszó proteinek működése

genetikai hiba következtében károsodik, s így MG-hoz hasonló tünetek alakulnak ki. 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 epizodikus apnoékkal, mutációk a kolin-acetiltransferáz (CHAT) génen.
4. *Egyéb,* eddig nem tisztázott genetikai defektus által okozott szindrómák.

Irodalom

Csepány T, Illés Zs. *Myasthenia gravis (MG); Klinikai neuroimmunológia. Matyus-BENTEN 2005; 225.-260.*
 EFNS Task Force Article Evoli A, Tonali PA, et al. *Clinical correlates with anti-MuS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders; Eur J Neurol 2006, 13:691-699*
 Horváth R. *Congenitalis myasthenia szindrómák; Betegség enciklopédia; Neurológiai fejezet, szer. Komoly S., Springer Hungarica, 2002.*
 Kas J, Kiss D, Simon V, Svastics E, Major L, Szobor A. *Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectomies. Ann Thorac Surg. 2001; 72: 1691-7;*
 Keeseey JC. *Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2004; 29:484-505.*
 Komoly S, Rózsa Cs. *Myasthenia gravis etiológia és epidemiológia, diagnózis és terápia. Medical Digest Orvostudományi Válogatás 2004/1*
 Newsom-Davis J, Beeson D. *Myasthenia gravis and myasthenic syndromes; in: Disorders of Voluntary Muscles 665-675; 7th edition, edited by Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC. Cambridge University Press 2001*
 Newsom-Davis J. *Therapy in Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Sem in Neurol 2003; 23/2:191-198.*
 Rózsa Cs. *Myasthenia gravis; Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; Betegség enciklopédia; Neurológiai fejezet, szerk. Komoly S., Springer Hingarica, 2002.*
 Vincent A, Jackie Palace, David Hilton-Jones. *Myasthenia gravis. Lancet 2001; 357:2122-28.*

Akut disseminált encephalomyelitis (ADEM)

Dr. Debreczeni Róbert
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

Az ADEM eseteket a parainfekciós és posztvakcinációs gyulladásos-allergiás idegrendszeri betegségek közé soroljuk. A lyssa, typhus, tetanus és himlő elleni védőoltások szövödményei a neuroallergiát okozó fehérjék elvétele után nem jelentkeztek. Leírtak azonban ADEM eseteket pertussis, kanyaró, difteria vaccinato után is. Ezek szövettanilag nagymértékben hasonlóak voltak a vírus- és baktériuminfekciókat (úm. rubeola, mumps, herpes I- és II, influenza, Epstein-Barr, coxackie, borrelia burgdorferi és Leptospira) követő encephalomyelitisekhez. Az ADEM esetek közös szövettani jellemzője az agyi vénák körül kialakuló kereksejtes és macrophag-infiltratio, ezek környezetében pedig velőshüvely pusztulás. A macrophagok cytoplasmájukban Luxol fast blue pozitív myelin fragmentumok és neutrális lipidek halmozódnak fel. A demyelinisatio 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 tüntetjük fel. Klinikailag a két kórképet elkülöníteni nem mindig lehetséges. A központi idegrendszer demyelinisatiós ártalmának Adams-féle csoportosítását a 2. táblázatban kö-

1. táblázat

Az ADEM és az akut sclerosis multiplex közötti hisztomorfológiai különbségek

ADEM

1. Perivenás demyelinisatio
2. A laesiók azonos korúak
3. A reaktív astrocyták száma csekély
4. Néha az érfalban fibrinoid necrosis, neurophil granulocytás infiltratio

AKUT SCLEROSIS MULTIPLEX

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

zöljük. 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 kórszövettani elváltozások súlyossága és elhelyezkedése, mind a kórlefolyás tekintetében igen változatos, ezért inkább tünetani és nem betegség-egységnek tekinthető. A viszonylag kisszámú gyermek- és felnőttkori betegről szóló tanulmányokban a kórképek meghatározása és csoportosítása nem egységes. A diagnosztikus kritériumok meghatározását nehezíti, hogy az akut és monofázisosnak tartott ADEM ismétlődhet (multifázisos demyelinisatiós encephalomyelitis, MDEM), de sclerosis multiplex első shubja is keltheti ADEM gyanúját. Tisztá-

2. táblázat

Demyelinisatiós betegségek

Viralis

- ▶ Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)
- ▶ Szubakut sclerotizáló panencephalitis (SSPE)
- ▶ HIV-encephalopathia
- ▶ HIV-myelopathia
- ▶ HTLV-hez társuló myelopathia I, II típusa

Genetikai

- ▶ Leukodystrophiák

Autoimmun vagy valószínűen autoimmun

- ▶ Akut és krónikus sclerosis multiplex és variánsai
- ▶ Perivenás encephalomyelitis
- ▶ Rabies postvaccinációs encephalomyelitis
- ▶ Akut haemorrhagiás encephalomyelitis (Hurst)

Nutritív-metabolikus

- ▶ Marchiafava-Bignami
- ▶ B₁₂-vitamin-hiány
- ▶ Centrális pontin myelinolysis

Toxikus

- ▶ Hexachlorophene
- ▶ Periventricularis leukoencephalopathia kemoterápia és radioterápia
- ▶ Oldószerek

Egyéb

- ▶ Elhúzódó agyoedema
- ▶ Hypoxiás-ischaemiás encephalopathia
- ▶ Multifokális necrotizáló leukoencephalopathia

zatlan a két betegség kórszarmazásának rokonsága és az, hogy átalakulhatnak-e egymásba. A patológiai leletek ismeretében valószínű, hogy nem, a demyelinisációs kórképek közti határ azonban klinikailag nem éles.

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 parainfekciós időszakban jelennek meg, de a felnőttkori formákban a megelőző lázas állapot gyakran hiányzik. A szakirodalomban Streptococcus, Cryptococcus, typhus abdominalis, Japán-B encephalitis, HIV, HSV, hepatitis-B, coxsackie, Epstein-Barr-vírus infekciók, csontvelő- és veséátültetés után, influenza, meningococcus ellenes oltások, gyógynövénykivonatok, kemikáliák (arany, streptomycin) alkalmazását követően kialakult esetekről számoltak be, az etiológia tehát nem kórokozóhoz kötött, a megbetegedések patomechanizmusa 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. Gyermekekben a fiúk felnőttkorban a nők betegszenek meg gyakrabban. Idős korban a kórjelek rendszerint enyhébbek, ezzel szemben maradványtünetek sokkal gyakrabban mutatkoznak. A gyermek- és felnőttkori ADEM tünetei eltérőek. Gyermekeknél a következő kórjelek észlelhetők a gyakoriság sorrendjében: a mozgatópálya károsodása (bénulások=71%), tudatzavar (69%), fejfájás (58%), cerebellaris tünetek (50%), agyidegbántalmak (50%), láz (43%), meningismus (31%), epilepszia (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 kiállítását 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 liquor nyomás rendszerint emelkedett, a fehérjertartalom ritkán több 100 mg%-nál. Pleocytosis (50/3 sejt-szám), 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 talá-

lunk 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, amelyet herpes simplex encephalitistól és infiltratív gliomától kell elkülöníteni. T2 szekvencián jelintenzív szimmetrikus fehérállományi eltérések leukodystrophiára gyanúsak. Jellemző, hogy a sclerosis multiplexben a demyelinizációs góccok jelmenete eltérő és típusos esetben periventricularisan helyezkednek el, ezzel szemben ADEM-ben a periventricularis fehér- és szürkeállomány többnyire megkímélt. Gyakran található kóros jelet a basalis ganglionokban, főként gyermekkori betegekben. A thalamusban és a basalis ganglionokban 40%-ban jelenik meg kóros jel, rendszerint mindkét oldalon. A hiperakut szakaszban a vér-agy gát károsodására utal, hogy a károsodott területek halmozzák 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, fokális vagy generalizált lassulást, ritkán gócos izgalmi jelet. Az EEG eltérések és a klinikai állapot súlyossága jól egyezett, ezért az EEG az idegrendszer állapotának műszeres követésében értékes módszer.

Kezelés. Az ADEM rendszerint életkortól, és a laesio súlyosságától függően spontán is javul, a gyermekek 70%-a, felnőttek 50%-a tünetmentesen gyógyul, de a parenteralisan alkalmazott kortikoszteroid (methylprednisolon 500 mg/naponta 5 napon át) mellett a progresszió megáll, a betegségtartam rövidül. Az immunszuppresszió ellenére romló esetekben plazmaferezis vagy intravenás immunglobulin (IVIG) adása segíthet. Recidiváló ADEM esetén legtöbbször a plazmaferezist vagy az IVIG kezelést választják.

Irodalom

- John W. Prineas, W. Ian McDonald, Robin J-M. Franklin. *Demyelinating diseases Chapter 8. 471-550 in Greenfield's Neuropathology, 7th ed. Edited by: David I. Graham and Peter Lantos published in 2002 by Arnold, ISBN 0 340 74231 3*
- McDonald et al. *Recommended Diagnostic Criteria for MS. Ann Neurol 2001; 50:121-127*
- Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. *Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology. 2002; 59(8):1224-1231.*
- 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(10):1313-8. Comment in: Neurology. 2001; 56(10):1257-1260.*
- Hartung HP, Grossman RI. *ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? Neurology. 2001 May 22; 56(10):1257-60. 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(3):320-329.*

Sclerosis multiplex

Dr. Simó Magdolna
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

A *sclerosis multiplex* (SM) a központi idegrendszer leggyakoribb neurimmunológiai betegsége. Prevalenciája a mérsékelt égvön 30–70/100 000 (Európában az elmúlt három évtizedre vonatkozó prevalencia érték 83/100 000, az átlagos éves incidencia 4,3/100 000). Az Egyenlítőnél a sarkok felé haladva a betegség gyakorisága növekszik. Világszerte kb. 2–3 millió sclerosis multiplexes beteg él, Magyarországon 7–10 000-re tehető a betegek száma.

Etiológia. Az SM multifaktoriális betegség, genetikai és környezeti tényezők együttes hatása valószínű. A genetikai faktorok szerepére utal az SM családi halmozódása; az ikertanulmányokból ismert tény, hogy a monozigóta ikrek konkordanciája többszöröse a dizigótáéknak. A környezeti tényezők szerepét bizonyítják a migrációs tanulmányok (*Pugliatti et al, 2006*), valamint a betegség társulása fertőzésekkel, vírusokkal, bár specifikus ágens meghatározása ezidáig nem volt sikeres.

Patológia, patomechanizmus. A betegség alapja a központi idegrendszerben zajló autoimmun gyulladás, amelynek során a periférián aktiválódó T-sejtek keresztreatágnak a myelin egyes komponenseivel. Az autoimmun gyulladás következménye a myelin károsodása, majd az axonok szekunder degenerációja. A myelinhiányos területeket nevezük plakknak. Az aktív plakokban (gócban) vér-agy gát zavar, perivascularis lymphocytás-plasmasejtes infiltráció, primer segmentális demyelinatio észlelhető. A krónikus plakokban az astrocyta proliferáció miatt hegeképződés (sclerosis) alakul ki. A demyelinatio során a Ranvier-beveződésekben található feszültségfüggő Na-csatornák szétterjedése felelős a vezetési sebesség csökkenéséért, a konduktív blokkok kialakulásáért. A betegség folyamán kialakuló axonlaesio már az akut gyulladásos plakokban (a betegség korai fázisában) is kimutatható, a krónikus degeneráció klinikai tüneteit a betegség második (szekunder krónikus) fázisában lehet észlelni. Az SM patomechanizmusa nem homogén, a legutóbbi évek vizsgálatai alapján négy altípus különíthető el.

A négy altípus a következő:

1. típus: T-sejtek és macrophagok által mediált gyulladás,
2. típus: plazmasejtek, komplement által mediált,
3. típus: oligodendrocyta pusztulás,
4. típus: primer oligodendrocyta dystrophia.

A különböző altípusok definiálása a későbbiekben a megfelelő, specifikus terápia megválasztása szempontjából alapvető fontosságú lehet.

Kórlefolyás. A betegek 65–80%-a az ún. relapszó-ló-remittáló (RR-SM) altípusba tartozik, a kórlefolyás hullámzó, rosszabbodások, javulások váltakoznak. A relapszus kritériuma, hogy a tünetek (új neurológiai góctünet, illetve régi tünet rosszabbodása) 24 órán keresztül fennálljanak, láz ne kíséresse, illetve a relapszust követő remisszió legalább egy hónapig tartson. A betegek nagy részénél évek, illetve egy-két évtizeden belül kialakul a szekunder krónikus forma (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, a betegek többsége férfi, a betegség általában későbbi életkorban kezdődik (35 éves kor felett). Ritka, mindössze a betegek 5–6%-át érinti a relapszó-ló-progresszív kórforma (RP-SM), amikor a progresszív betegséglefolyás mellett relapszusok is kialakulnak. Kb. a betegek 20%-ában a betegség enyhe, jóindulatú, oligosymptomás, retrospective ezeket az eseteket benignus SM-nek tartjuk.

Diagnózis. 2001. óta a *McDonald* és munkatársai által kidolgozott diagnosztikai kritériumrendszert alkalmazzuk, 2005. decembere óta ennek módosított változata használható. Eszerint a sclerosis multiplex diagnózisának felállításához igazolni kell a tünetek (relapszusok) időbeli, valamint a góccok térbeli disszeminációját. Az időbeli disszemináció egymástól legalább egy hónapos időintervallummal elválasztott két relapszust jelent. A térbeli disszemináció akkor teljesül, ha a betegnek két, különböző góccra utaló tünete (relapszusa) van, vagy meghatározott MR-kritériumok teljesülnek.

Öt alcsoport különíthető el a kritériumok teljesülésének megfelelően:

1. Min. két relapszus, két góccra utaló tünetegyüttessel (*Klinikailag bizonyított SM*), ekkor a térbeli, és időbeli disszemináció is bizonyított.
2. Két, ugyanazzal a góccal magyarázható relapszusa van a betegnek (*Fókális betegség*), ebben az esetben a térbeli disszeminációt kell igazolni
3. Egy relapszus során több góccra jellemző tünetei vannak a betegnek (*Multifokális attack*), ebben az esetben az időbeli disszeminációt kell igazolni.
4. Egy góccra utaló egy relapszusa van a betegnek (*Klinikailag izolált szindróma, Clinically Isolated Syndrome – CIS*), ekkor mind az időbeli, mind a térbeli kiterjedést igazolni kell a diagnózis felállításához.
5. *Primer progresszív SM*-ben a betegség kezdetől fogva folyamatosan előre halad, amely meghatározott MR eltérésekkel társul.

A betegség gyanúja esetén **MR** vizsgálatot kell végezni. A demyelinisatiós gócok jellegzetes eloszlásban, a kamrák körüli fehérállományban, juxtacorticalisan és a corpus callosumban oszlanak el. Az SM-es gócok T2 képeken világos, jelintensív laesio képében jelentkeznek. T1 képeken az axonlaesiot reprezentáló ún. fekete lyukak láthatók, ugyancsak T1 képeken vizsgálják a kontrasztanyag halmozást, ami akut-szubakut stádiumú laesióra utal. Kamraközeli gócok kimutatására alkalmasak a FLAIR képek.

Szubklinikus laesiók kimutatására alkalmasak a **kiváltott válasz** vizsgálatok. A vizuális kiváltott válasz vizsgálat (VEP) a látópálya igen érzékeny vizsgáló módszere, a McDonalds kritériumrendszer szerint pozitívítás esetén egy góc igazolására alkalmas.

A n. tibialis somatosensoros kiváltott válasz vizsgálat (SSEP) a somatosensoros rendszer hosszú szakaszát képes vizsgálni, szintén érzékeny módszer. A motoros kiváltott válasz a corticospinalis pályarendszer laesióinak detektálására alkalmas.

Liquor cerebrospinalis. A primer progresszív SM diagnózisának kimondásához az eredeti kritériumrendszer szerint a liquor immunológiai vizsgálat pozitívítása szükséges feltétel volt, a revideált (*McDonalds*) feltételrendszer szerint ez nem szükséges.

Az SM mind az öt alcsoportjának diagnózisa felállítható a klinikum, valamint az MR-vizsgálat eredménye alapján. Ha ezek a feltételek nem teljesülnek, akkor vagy az emelkedett IgG-index vagy az oligoclonalis gammopathia (OGP) tekinthető pozitív, a diagnózist alátámasztó leletnek.

A SM-től elkülönítendőek azok a betegségek, amelyek körlefolysa, ill. az MR-felvételeken látható eltérések (fehérállományi gócok) hasonlóak: egyéb autoimmun kórképek (Sjögren, SLE, CIDP), vascularis betegségek, vasculitisek, tumor, funicularis myelosis stb.

Klinikai tünetek. A betegség a központi idegrendszer összes pályarendszerét érinti. A neuritis retrobulbaris gyakran első tünet, a felszálló pályák közül elsősorban a somatosensoros rendszer érintett. Motoros tünetek közül leggyakoribb a paraparesis, agytörzsi tünetek közül megemlítendő a gyakori internuclearis ophtalmoplegia. A cerebellaris tünetek változatosak: törzs-végtagataxia, tremor. Az autonóm tünetek közül a detrusor hyperreflexia, illetve a detrusor-sphincter dyssinergia dominál. Kóros fáradékonyság (fatigue), gondolkodászavar, subcorticalis dementia, depresszió színezhetik a klinikai képet. Előfordulnak ún. paroxismalis tünetek is, amelyek fél-egy percig tartanak, naponta többször is ismétlődnek. Paroxismalis tünet a Lhermitte jel, trigeminus neuralgia, dystonia, hemiataxia stb. A betegek állapota az ún. EDSS (Expanded Disability Status Scale) skálával mérhető, illetve követhető.

Kezelés. A relapszusokat nagy dóziséjú iv. szteroiddal kezeljük (1000 mg metilprednisolon/nap), 3-5 napon keresztül. Fulminans, súlyos esetekben plazmaferesis szobajön. A **tüneti kezelés** során a spasticitás csökkentését baclofennel, tizanidinnel kezdjük. Detrusor hyperreflexiában antikolinerg szereket adunk, detrusor-sphincter dyssinergiában emellett intermittáló önkátérezés válhat szükségessé. A fatigue-ot amantadinnal kezeljük. A paroxismalis tüneteket carbamazepin, gabapentin adása mérsékelheti. A hosszú távú kezelés az utóbbi 15 év során bevezetett ún. **immunmoduláns szerekkel** történik. Magyarországon 1996 óta van lehetőség a kezelés alkalmazására, a nálunk is törzskönyvezett készítmények az interferon-béta-1a (Avonex, Rebif), interferon-béta-1b (Betaferon), glatiramer acetat (Copaxone). Ezeket a szereket a betegek maguknak adják be injekciós formájában (Avonex heti egy alkalommal im., Rebif hetente háromszor sc., Betaferon másnaponta sc, Copaxone naponta sc.). A közelmúltban került a gyógyszerpiacra az USA-ban és Európa egyes országaiban is az első monoklonális antitest, a natalizumab (Tysabri), amit havonta egyszer infúzióban kell adni. A klinikai vizsgálatok alapján a három interferon készítmény valamint a glatiramer acetat klinikai hatása számottevően nem különbözik. Mind-egyik szert a relapszáló-remittáló betegségfázisban adják, a relapszusrátát mintegy 30%-kal képesek csökkenteni. Relapszusokkal járó progresszív lefolyás esetén az interferon béta-1b hatékony lehet. A primer progresszív forma lefolyásra nem hatnak. Az interferonok leggyakoribb influenzaszerű tünetekhez okoznak, amely citokinek indukciójával állhat összefüggésben. A kezelés folytatása során ezek intenzitása csökken, a tünetek NSAID-k alkalmazásával enyhíthetők. Glatiramer acetat mellett a betegek kisebb százalékában figyelhető meg akut injekciós mellékhatás, ez – az interferonokkal ellentétben – nem feltétlenül a kezelés kezdetén jelentkezik. Helyi reakció, hegesedés, bőrszíneződés az

összes készítménynél megfigyelhető, elkerülése az injectios helyek váltogatásával lehetséges. Vértkép, májfunctios paraméterek monitorozása javasolt először három hónap múlva, majd fél évente interferonkezelés mellett. Interferonok mellett neutralizáló ellenanyagok (NAB) termelődnek a betegek 10–40%-ában. Klinikai vizsgálatok alapján javasolt a NAB titer mérése, s ha a klinikai hatásvesztés (pl. fokozódó relapszusráta) mellett a NAB titer pozitív, javasolt egyéb, kevésbé immunogen (Copaxone, Avonex) készítményre áttérni. Magyarországon jelenleg nem lehetséges NAB mérés, így a klinikai kép, a körlefolys alapján kell az esetleges gyógyszerváltásról dönteni. Számos klinikai vizsgálat volt, illetve zajlik jelenleg is, ami az immunmoduláns szerek hatékonyságát, a dózis-hatás összefüggést, valamint a különböző szerek kombinációinak hatását vizsgálják.

Az egyik legérdekesebb kérdés jelenleg a kezelés elkezdésének időpontja, valamint a CIS-es betegek kezelése szükségességének eldöntése. A korai kezelés elkezdése mellett szól, hogy a mozgáskorlátozottság, a rokkantság (disability) mértékét meghatározó degeneratív folyamatok a betegség kezdetén, a gyulladással párhuzamosan kezdődnek. A nagyszámú klinikai vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a CIS jelentkezésekor már elkülöníthető a rosszabb prognózisú, magas rizikójú betegcsoport (klinikai tünetek, illetve MR eltérések alapján), akiknél az immunmoduláns kezelés elkezdése előnyt jelenthet. Ezt az ajánlást a CIS-es betegek kezelésére vonatkozóan az SM centrumok vezetői Magyarországon is kidolgozták, illetve elfogadták. Relapszusokkal járó progresszív SM kezelésében jön szóba a

mitoxantron (Novantrone), amit három havonta infúzióban lehet adni. Alkalmazhatóságát cardiotoxicitása korlátozhatja, rendszeres kardiológiai kontroll, ECHO vizsgálat szükséges. Progresszív SM-ben szteroid-lökéskezelés nyújthat átmeneti, illetve legújabb tanulmányok szerint akár hosszútávú javulást is.

Speciális kérdések. Terhesség során a relapszusok gyakorisága csökken, a szülést követő első hat hónap során azonban növekedhet a relapszus ráta. A terhesség előtt alkalmazott immunmoduláns szerek visszaállítása javasolt ekkor. Miután az infekciók fokozhatják az exacerbációk kialakulását, javasolt az influenza elleni **vakcinálás**, ugyancsak javasolható a veszélyeztetettek számára a hepatitis-B védőoltás.

Irodalom

- Comi G. Early treatment. *Neurol Sci* 2006; 27:S8-S12.
- Csepány T, Illés Zs. *Klinikai neuroimmunológia, Matyus-BENTEN*, 2005.
- McDonald WI, Compston A, Edan G 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.
- Multiple Sclerosis. *Continuum*, Vol 10, Nr 6, Dec 2004.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58:840-846.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:700-722.
- Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C et al: Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005; 65:33-39.
- Vécsei L, Komoly S. *Sclerosis multiplex. Therapia*, 2003.

Paraneoplasziás eredetű neurológiai betegségek

Dr. Lovas Gábor
Semmelweis Egyetem
Neurológiai Klinika

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

Paraneoplasziás jelenségek a három formában jöhetnek létre:

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

A PND a központi és a 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 gyulladási eltéréseket pl. oligoklonális gammopathiát.
5. A diagnózis felállítását a specifikus, ún. paraneoplasziás antitestek sérumból történő kimutatása segíti (1, 3).

Patogenezis. Ismert, hogy KIR immunológiai szempontból egyfajta „védett” hely. Azaz olyan antigének expresszálódnak benne, amelyek más szervrendszerekben nem, normális körülmények között mégsem lép fel autoimmun válasz. A PND-k esetében a tumorokban ún. *onko-*

neurális antigének jelennek meg és ellenük immunválasz alakul ki. Az idegrendszeri struktúrák ennek az aktív autoimmun folyamatnak esnek áldozatul.

Daganatos megbetegedésekben tumorelleses antitestek képződnek (pl. ovariumtumorok esetében 80%) ennek ellenére ritkán alakul ki PND. Az a megfigyelés, miszerint

1. táblázat

Központi Idegrendszeri paraneoplasziás betegségek

Agyvelő

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------------|
| ▶ Encephalomyelitis | Agytörzsi encephalitis |
| ▶ Limbicus encephalitis (1. ábra) | Cancer / Melanoma associated retinopathy |
| ▶ Cerebellaris degeneráció | Chorea |
| ▶ Opsoclonus-myoclonus | Parkinsonismus |

Gerincvelő

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| ▶ Szubakut motoros neuronopathia | Nekrotizáló myelopathia |
| | Motoneuron betegség |
| | Stiff person syndrome |

Hátsó gyöki ganglion

- ▶ Sensoros neuronopathia

Perifériás idegrendszer

- ▶ Autonóm – Krónikus gastrointestinalis pseudoobstructio
- ▶ Poliradiculoneuropathia (Guillain–Barre)
- ▶ Brachialis neuropathia
- ▶ Krónikus sensomotoros neuropathia
- ▶ Vasculitises neuropathia
- ▶ Neuromyotonia

Neuromuscularis junctio

- ▶ Lambert–Eaton-szindróma
- ▶ Myasthenia gravis

Izom

- ▶ Dermatomyositis
- ▶ Polymyositis
- ▶ Nekrotizáló myopathia
- ▶ Myotonia

klasszikus paraneoplasziás antitestek izolálhatók olyan betegeknek, akiknél nem alakul ki PND arra utal, hogy neurológiai deficit csak erős immunválasz, magas antitest titer esetében jön létre. 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, immunszuppresszió (pl. kortikoszteroid, plazmaferezis, intravénás immunglobulin, tacrolimus) kedvező hatású lehet (3, 4).

Specifikus paraneoplasziás szindrómák

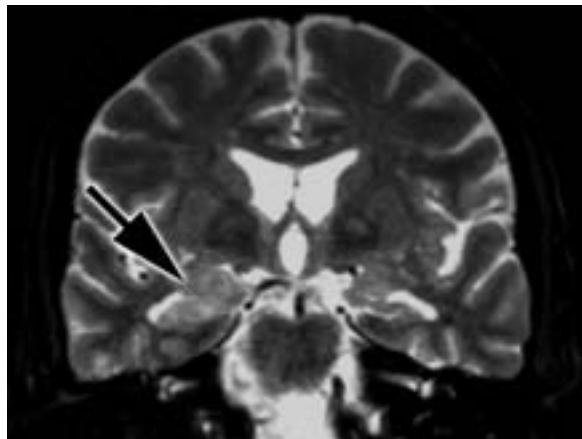
Paraneoplasziás cerebellum degeneráció. Szubakut kezdetű, súlyos cerebellaris deficit alakul ki a betegekben. Jellemzőnek tartják a lefelé irányuló nystagmus megjelenését. A betegség hetekig progrediál, majd megállapodik. Súlyos deficit tünetek maradnak vissza (beteg nem tud menni, nem tud ülni, dysarthriás). A háttérben leggyakrabban ovárium tumor, 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) cerebellitist 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 személyiség változás és a rövid távú memória zavar alakul ki. A betegek gyakran zavartak, agitáltak. Komplex partialis vagy generalizált epilepsziás rohamok jelentkezhet. A liquorban gyulladásos eltérések vannak. Az MR a limbicus régiókban mutathat ki T2 jelfokozódást, néha kontrasztalmozást (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. Herpes simplex encephalitistól és a nem paraneoplasziás limbicus encephalitistól kell elkülöníteni (ez utóbbit feszültségfüggő káliumszorongás-ellenes antitest okozza).

A limbicus 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



1. ábra

Limbicus encephalitis MRI képe. Jól demonstrálható a T2 jelintenz hipocampalis regio

kettőslátás, vertigo, opsoclonus, dysarthria, hallászavar szokott kialakulni. Sokféle tumor okozhat agytörzsi paraneoplasziás képet, ezek közül a leggyakrabbak: 1. kissejtes tüdőrák (anti-Hu), 2. heretumor (anti-Ma2), 3. thymoma (CRMP5 antitestekkel).

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

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

Sensoros neuropathia (az érző ganglionok paraneoplasziás degenerációja). Gyakran aszimmetrikus eloszlású, minden sensoros modalitást érint. Az anti-Hu antitest mellett kialakult neurológiai betegségek mintegy 60%-ában észlelik. A liquor csak akkor mutat gyulladásos eltérést, ha a neuropathiához encephalomyelitis is társul.

Opsoclonus/myoclonus/ataxia. Jellemzően kisgyermekkorban megjelenő betegség (a gyakoriság másfél éves kor körül a legnagyobb). Klinikailag opsoclonus, fokális vagy diffúz myoclonus, titubatio és más cerebellaris tünet jelentkeznek. Általában vírus infekció 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, plazmaferezis 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 transzkripciós faktorhoz kötődik, amely faktor a GABA A és a Glycin receptor gének promotert szabályozza. Immunszuppresszív medikáció

és onkoterápia együttes alkalmazása mellett számolnak be javulásról.

Necrotizáló myelopathia. 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, fájdalom izom kontrakciók észlelhetőek. A paravertebralis és az abdominalis izomzat szinte mindig érintett. EMG folyamatos motorosegység-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 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 spinalis érző ganglionok degenerációjának következményei. Leggyakrabban kissejtes tüdőrákban szenvedőknél alakul ki. Tüneti javulást a primer tumor kezelése mellett alkalmazott plazmaferezis vagy IVIG adása eredményezhet.

Kevert neuropathia. A paraneoplasziás eredetű polyneuropathiák többsége szenzomotoros jellegű. Ilyen a Hodgkin-kór mellett fellépő Guillain–Barre-szindróma. Plazmaferezis vagy IVIG adása mellett cytotostatikum adása kísérhető meg.

Plazmasejt dyscrasiával asszociált neuropathiák. 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 zsidbadás mellett autonóm idegrendszeri zavarok is je-

lentkeznek (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 axonalis neuropathia vasculitis következtében alakul ki. Kevesebb, mint 2%-ban paraneoplasziás eredetű, elsősorban kissejtes tüdőrák, prostatarák, méhnyakrák, illetve lymphoma mellett írták le.

Lambert–Eaton-féle myastheniás szindróma (LEMS). A leggyakoribb paraneoplasziás neurológiai betegség. A kissejtes tüdőrák miatt kezelt beteg között kb. 1,6% a gyakorisága. Az igazolt LEMS-es esetek kb. 50% paraneoplasziás. A családi halmozódást mutató nem paraneoplasziás esetek HLA-B8 haplotípussal társulnak.

A klinikai tünetekben az alsó végtag proximális gyengesége dominál. Ha agyideg tünetek 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 Kalcium ionok beáramlását a praesynapticus terminálba. 3-4-diaminopyridin adása, plazmaferezis kezelés vagy IVIG adása javasolható.

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. Thy-moma áll leggyakrabban a paraneoplasziás eredetű neuromyotonia hátterében. Plazmaferezis és phenytoin vagy carbamazepin adása eredményezhet javulást.

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

Ajánlott irodalom

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol.* 2006 Jun; 33(3):270-98.
2. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006; 183:64-8.
3. de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist.* 2006 Mar; 11(3):292-305.
4. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol.* 2005 Oct; 18(5):598-603.

Neuroonkológia

Dr. Banczerowski Péter
Országos Idegsebészeti
Tudományos Intézet

Az összhalálozás kb. 20%-áért felelős daganatos megbetegedések mintegy 2%-át teszik ki a központi idegrendszer elsődleges daganatai, ebből 85% intracranialisan, 15% intraspinalisan helyezkedik el. Az intracranialis daganatok előfordulása 6/100 000 fő/év. Az agydaganatok több mint 50%-át a neuroepithelialis tumorok alkotják. A felnőttkorú lakosság leggyakoribb elsődleges központi idegrendszerei daganata a malignus glioma. Incidenciája a hatodik évtizedben a legmagasabb, előfordulása évente 100 000 lakosra vetítve 7,3. A rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedők mintegy 15–20%-ában alakul ki intracranialis, 10%-ában spinalis metastasis.

A központi idegrendszerei daganatok felosztása a WHO szövettani osztályozása alapján történik (*Kleihues* és mtsai). A daganatok prognózisa alapvetően biológiai természetüktől és elhelyezkedésüktől függ. Diagnosztikai szempontból a CT-, valamint az MR-vizsgálatnak van kiemelkedő szerepe.

Agydaganatok

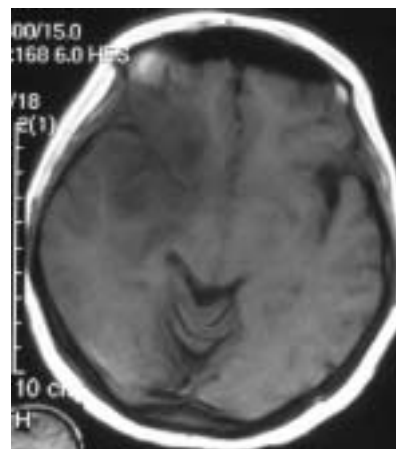
Az agydaganatok megközelítő százalékos előfordulása:

▶ Neuroepithelialis	52%
▶ Astrocytomák	44%
▶ Ependymoma	3%
▶ Oligodendroglioma	2%
▶ Medulloblastoma	3%
▶ Metastasis	15%
▶ Meningeoma	15%
▶ Hypophysis tumor	8%
▶ Acusticus neurinoma	8%

Az agydaganatok leggyakrabban progresszív kórfolyást mutatnak. Fejfájás az esetek 54%-ában, paresis 45%-ában észlelhető, epilepsziás rosszullét 26%-ban jelentkezik. Felnőttekben az agydaganatok mintegy 75%-a supratentorialis elhelyezkedésű, gyermekekben ez az arány fordított, a daganatok többsége infratentorialisan helyezkedik el. A leggyakrabban előforduló daganatok a következők.

Astrocytomák. A leggyakoribb primer agydaganat. Kernohan szerint szövettani jellemzőik és a betegség prognózisa alapján 4 fő csoportba oszthatóak. A Grade I. besorolású astrocytomákat döntően a pilocytás formák alkotják (A1). A Grade II. astrocytomákat (A2) (*1. ábra*) több alcsoport képezi (fibrillaris, gemistocytás, protoplazmás). A Grade I.-II. csoportba tartozó daganatok alkotják az astrocytomák benignus csoportját (low grade gliomák). A Grade III. daganatok közé az anaplasticus astrocytoma (A3), a Grade IV. csoportba a glioblastoma multiforme (GBL) tartozik. A Grade III.-IV. daganatok együtt alkotják az astrocytomák malignus csoportját (high grade gliomák). Az átlagos túlélés: Gr. I. 8-15 év, II. 5-8 év, III. 2-3 év, IV. 8,5-12 hónap. Előfordulási gyakoriságuk aránya: GBL/A3/A2 = 5:3:2.

Kezelés: low grade astrocytomák esetében – a szakirodalom nem egységes – amennyiben a folyamat nem térszűkítő, műtéti eltávolítás vagy szoros klinikai és radiológiai nyomonkövetés („wait and see”) választható (utóbbi esetben biopsia fontos, mivel nem halmozó tumor is lehet malignus folyamat). Térszűkület esetén, vagy ha a nyomonkövetés során progresszió, malignizálódás alakul ki műtéti eltávolítás javasolt. Malignus



1. ábra

Frontotemporalis, insularis benignus glioma
MR-felvételen

astrocytomák esetében műtéti eltávolítás és sugárkezelés ajánlott. A kezelésben fontos szerepe van a kemoterápiának (BCNU, CCNU, prokarbazin, temozolamid). Inoperábilis folyamatok esetében szövettani mintavétel javasolt a kezelés meghatározása céljából (palliatív sugárkezelés, kemoterápia).

Oligodendrogliomák. Leggyakrabban epilepsziás rohamot követően kerül felismerésre, gyakran kalcifikált, predilekciós helye a frontális lebeny. Benignus (O2), valamint malignus formái is ismertek (O3, oligodendroglioma talaján kialakult GBL).

Kezelés: térszűkületet nem okozó benignus folyamatok esetében – a szakirodalom nem egységes – műtéti eltávolítás vagy szoros klinikai és radiológiai nyomkövetés (biopszia!) ajánlott. Amennyiben térszűkület észlelhető vagy nyomon követve malignizálódás jelei láthatóak (vagy eleve malignus) műtéti eltávolítás ajánlott. Malignus formákban postoperatív sugárkezelés, valamint kemoterápiás kezelés javasolt (a daganat kemoterápiára érzékeny, elsősorban PCV – prokarbazin, CCNU, vincristin – kezelés alkalmazott). Inoperábilis elhelyezkedés esetén sugárkezelés és/vagy kemoterápia jön szóba. Gyakran astrocyta elemeket tartalmazó kevert formák is előfordulnak (OA2, OA3), melyek kezelése az oligodendrogliomáknak megfelelő.

Ependymomák. Gyermekkorban 70%-ban intracranialisan fordul elő, felnőttkorban a spinalis megjelenés a gyakoribb. Meszesedésre hajlamos. Leggyakrabban az oldalkamrában vagy a IV. kamrában helyezkedik el (60–70%-ban infratentorialis). A liquor téren keresztül metastasis adására hajlamos („drop mets”). Hisztológiailag benignus, valamint malignus formái is előfordulnak.

Kezelés: sebészi eltávolítás, malignus formák esetén sugárkezelés is javasolt. A daganat sugárérzékeny, a tumorágy, valamint „drop” metastasisok észlelésekor a spinalis axis besugárzása is ajánlott.

Medulloblastomák. A leggyakoribb gyermekkori malignus agydaganat, a vermisből indul ki, a IV. kamrába, a cisternákba terjedő invazív tumor. A leginkább sugárérzékeny daganat, liquoron át metastasis képzésre hajlamos.

Kezelés: radikális műtéti eltávolítás, sugárterápia (gyermekekben 3 év felett teljes neuroaxis besugárzás) szükséges. Kemoterápia (elsősorban gyermekeknél) a kezelés része.

Meningeomák. Az arachnoidea endothelialis rétegéből indul ki, többnyire kalcifikált, gyakran okoz hyperostosis vagy érinti a szomszédos csontállományt. A leggyakoribb intracranialis elhelyezkedés a convexitás, a falx és a koponyaalap. Neurofibromatosis részjelenségeként is előfordul. Benignus természetű daganat, de van malignus (1,7%) formája is.

Kezelés: térszűkületet nem okozó, oedemával nem övezett, tünetmentes meningeomák klinikai és radiológiai nyomkövetése ajánlott. Térszűkületet, tünetet okozó vagy oedemával övezett akár kisméretű meningeomák sebészi eltávolítását javasoljuk. Malignus formák sugárkezelése ajánlott. Inoperábilis bázis meningeomáknál sugársebészet jön szóba. A recidívák aránya 15-20 %, az 5 éves túlélés 91,3%.

Acusticus neurinomák. Másnéven vestibularis schwannomák a VIII-as agyideg vestibularis részéből indulnak ki. Leggyakoribb tünete a hallásvesztés, a fülzúgás és a szédülés. A daganat méretétől függően okozhat facialis, trigeminus, alsó agyideg, valamint agytörzsi és cerebellaris tüneteket. Neurofibromatosisnak is lehet részjelensége. A képpalkotók mellett fontos szerepet játszik a diagnosztikában az otoneurológiai, valamint az agytörzsi kiváltott válasz vizsgálat.

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 (4 cm fölötti tumorméret esetén a n. facialis sérülés valószínűsége 70%). Kisméretű vagy intrameatalis folyamatok esetében klinikai és radiológiai nyomkövetés is szóba jön. A 2,5 cm alatti daganatok kezelésében a sugársebészeti beavatkozás is fontos szerepet játszik.

Hypophysis adenomák. Elsősorban az adenohipophysisből indulnak ki. Legjellemzőbb tüneteik a hormonális zavarok és a fejfájás. A suprasellaris terjedés a n. opticusok, illetve a chiasma érintettsége következtében látótérkiesést (bitemporalis), visuscsökkenést váltthat ki, parasellarisan terjedő folyamatok a szemmozgató agyidegek érintettségét, fissura orbitalis superior tünetcsoportot okozhatnak. A diagnosztikában a képpalkotók mellett az ophthalmoneurológiai vizsgálat fontos szerepet játszik. A szövettani beosztás alapján a daganatsejtek hormontermelése szolgál.

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

Craniopharyngeomák. Rathke-tasak squamosus epithelialis rétegéből indul ki. 50%-ban gyermekkorban fordul elő. Többnyire n. opticus, illetve chiasma laesiót és endocrinológiai eltéréseket okoz.

Kezelés: radikális sebészi eltávolítás javasolt, recidíva esetén reoperáció, valamint lokális izotópkezelés jön szóba.

Kolloid cysták. Az intracranialis daganatok kb. 0,5–1%-át alkotják. Leggyakrabban a III. agykamrában helyezkednek el, lezárhatják mindkétoldali foramen Monroit, így hydrocephalust, ritkán hirtelen halált okozva. Műtéti megoldás javasolt.

Haemangioblastoma. Az agydaganatok 1,5–2,5%-a. Leggyakrabban a hátsó koponyagödörben helyezkedik el. Előfordulhat von Hippel–Lindau-betegség részjelenségeként, vagy sporadikusan. Szövettanilag benignus daganat. Hippel–Lindau-betegségben retinalis angiomatosis, vese carcinomával, pancreas cystás vagy daganatos elváltozásokkal gyakran együtt fordul elő. Polycytaemiát okoz (10–40%).

Sebészi eltávolítása javasolt.

Pinealis régió daganatai. Önálló entitást képezve számos daganattípus helyezkedhet el ebben a régióban. Leggyakrabban germinomák, gliomák, pineocytomák és teratomák fordulnak elő. A germinomák, az ependymomák és a pineocytomák adhatnak liquor áttéteket. Ezen régió daganatai leggyakrabban tekintésparesist és hydrocephalust okoznak. A tumormarkereknek fontos szerepük van a daganat típusának meghatározásában (β -HCG, AFP, CEA). A régióban előforduló germinomák kifejezetten sugárérzékenyek.

Kezelés: germinoma gyanúja esetén próba-besugárzás javasolt, amennyiben regresszió észlelhető, a sugárkezelés komplettálása ajánlott. E mellett direkt vagy palliatív műtéti megoldási lehetőségek jönnek szóba (tumor eltávolítás, shunt beültetés, III. kamra fenestratio), valamint kiegészítő sugárkezelés, egyes esetekben kemoterápia.

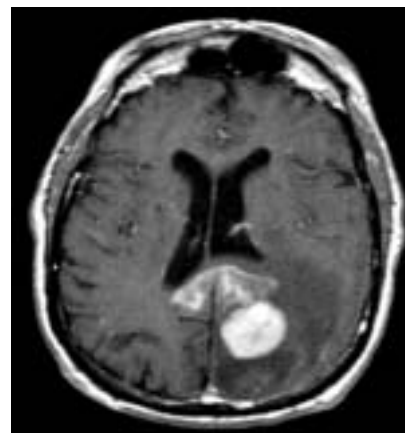
Agyi metastasisok. Az agyi metastasisok több mint 50%-át a tüdő- és az emlőcarcinoma adja. Agyi áttét ezen kívül leggyakrabban a prostata, a vese, a gyomor-bél tractus, a pajzsmirigy, a vérképzőszervi rendszer (lymphomák, leukaemiák) daganataiból és a bőr malignus melanomájából származik. Primer központi idegrendszeri daganatok is adhatnak áttétet a központi idegrendszer más területére, így a malignus gliomák (15–25%), a PNET, a medulloblastoma, az ependymoma (11%), a germinomák, a pineocytomák. Meningitis carcinomatosa esetén többszörös agyidegérzékenység, fájdalmas radikulopathiák észlelhetők (liquorvizsgálat szerepe). Az agyi metastasisok az esetek 50–60%-ában soliterek, ezért intracranialis metastasis észlelése esetén multiplicitás kizárására MRI javasolt.

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

vételt egyes készítmények jelentenek csak (pl. carboplatin – etopozid).

A primer **agyi lymphomák** (PCNSL) (2. ábra) ritkán fordulnak elő, a primer agydaganatok 1–2%-át, a malignus lymphomák 0,2–2%-át képezik. Gyakoriságuk egyre nő részben az immunhiányos kórképek gyakoribb előfordulása miatt (HIV, transzplantáción átesett betegek immunszuppresszív kezelése). Ezen kívül magasabb kockázatot jelentenek az autoimmun megbetegedések és az Epstein-Barr vírus-fertőzés. Radiológiailag (CT, MRI) jellemzőek a homogénen (70%) halmozó (90%) elváltozások, melyek a törzsdúcok környékén, periventricularisan vagy a corpus callosumban helyezkednek el. Társulhat többszörös agyideg érintettséggel, uveitissel. Az agyi lymphomák lehetnek szisztémás non-Hodgkin-, Hodgkin-kór agyi manifestációi is. 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, liquor disszemináció esetén intrathecalisan is. Emellett sugárkezelés jön szóba (HIV, immunszupprimált esetekben elsőként választandó).



2. ábra

Lymphoma

Gerindaganatok

A gerindaganatokat 3 fő csoportba lehet osztani elhelyezkedésük alapján:

1. Extraduralis folyamatok (55%)

Az extraduralis daganatok közé elsősorban a **metastasisok** (3. ábra) tartoznak, melyek leggyakrabban a csigolyákat érintik, patológiás csigolya összeroppanást okozhatnak, paravertebrális, epiduralis terjedést mutatnak, következményes myelon vagy gyöki kompressziót



3. ábra

Multiplex
csigolyametastasis



4. ábra

Intramedullaris ependymoma syrinxképződéssel

okozva. Az áttét lehet soliter vagy lehetnek multiplexek. A gerinc áttétek 80%-ának primer forrása a tüdő-, az emlő-, a gastrointestinalis tractus, a prostata carcinoma, továbbá a melanoma malignum, a lymphomák és a myeloma multiplex. Az esetek mintegy 95%-ában a fájdalom az első tünet, amely általában nyugalomban sem szűnik. A kórok felismerésekor – statisztikai adatok szerint – a betegek 76%-ánál paraparesis észlelhető. Gerincáttét esetén neurológiai tünet 20-40%-ban alakul ki. A neurológiai állapot súlyosságával párhuzamosan a műtéti beavatkozás eredménye is rosszabb, kisebb az esély az elvesztett funkciók visszatérére. 48 órán túl fennálló harántlaesio esetén idegsebészeti beavatkozástól eredmény nem várható. Röntgenvizsgálattal a patológiás csontfolyamat 67–85%-ban azonosítható. A diagnosztikában az MRI, a CT és a csontscintigráfia szerepe fontos.

A sebészi kezelés célja a neurogén kompresszió és az instabilitás megszüntetése, ezáltal az életminőség javítása. A sebészi kezelés a túlélést nem növeli. Emellett a gerincáttét sugárkezelése jön szóba (elsőként választandó kissejtes tüdőcc. áttétnél, amennyiben patológiás csigolyatest összeroppanás, gerincvelő kompresszió nem észlelhető). Kemoterápia az alapbetegségnek megfelelően történik. Inoperábilis, multiplex csigolya-érintettség járó esetekben a lokális fájdalom csillapítására a csigolyatestek csontcementtel történő feltöltése lehetséges (vertebroplasztika).

Az extraduralis daganatok kisebb részét az **osteoid osteomák, osteoblastomák, chordomák, neurofibromák** (homokóratumor), **haemangiomák** képezik.

2. Intraduralis-extramedullaris folyamatok (40%)

Ezen daganatok döntő többsége **meningeoma** vagy **neurofibroma**. Az extramedullaris tumorok sorában említésre szorulnak a filum terminaléból kiinduló

ependymomák. Ritkán egyéb kórfolyamatok is előfordulhatnak, pl. metastasisok, lipomák. Az extramedullaris folyamatok jellemzője a gyöki vagy lokális fájdalom, mely általában megelőzi a neurológiai tünetek kialakulását.

A kórfolyamatok általában műtéti megoldást igényelnek. Malignus folyamatoknál, a liquor metastasisok egy részénél (pl. medulloblastoma, ependymoma) sugárkezelés ajánlott. Egyes esetekben kemoterápia alkalmazható (pl. lymphomában liquor disszemináció).

3. Intramedullaris daganatok (5%)

Ezen daganatok mintegy 30%-a **astrocytoma**, 30%-a **ependyoma** (4. ábra) és mintegy 30% egyéb folyamat, pl. dermoid, epidermoid, teratoma, lipoma, hemangioblastoma, lymphoma, metastasis. Az intramedullaris kórfolyamatok általában műtéti megoldást igényelnek. Malignus folyamatoknál sugárkezelés ajánlott. Egyes esetekben kemoterápia is alkalmazható (pl. malignus glioma).

A központi idegrendszer daganatos megbetegedéseiben a betegek kezelése, utánkötése során a neurológus, az idegsebész és az onkológus szoros együttműködése szükséges.

Irodalom

- Berstein M, Berger MS. (eds). *Neuro-Oncology: The Essentials*. New York, Thieme, 2000
- Greenberg MS (ed). *Handbook of Neurosurgery*. Greenberg Graphics, Inc, Lakeland, Florida, 1997, pp 240-360
- Lang FF, Gilbert MR. Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 10; 24(8):1236-45. Review.
- 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 Aug-Sep; 69(1-3):291-318. Review.
- Pásztor E, Vajda J. (eds). *Idegsebészet*. Medicina, Budapest, 1995 pp 106-183.

Útmutatás szerzőinknek

Az ORVOSKÉPZÉS – több mint kilencven éves hagyományai szerint – a posztgraduális oktatás folyóirata, bár szolgálni kívánja a medikusképzést is. 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.

A szűkebben vett orvostudomány területéről alapvetően referáló jellegű közleményeket várunk, a lap a szerző eredeti kutatási-vizsgálati eredményeit csak mint az irodalom részét fogadja el. A lap sokszínűségének elősegítése céljából a közlemények többféle formában is beadhatók. Ezek:

- fiatal doktoraink (PhD) tudományos beszámolóit (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 egy szűkebb vagy tágabb szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása.

A kéziratokat az Orvostudományi Szervezet Szerkesztősége címére kérjük:

Krompholz Katalin
Semmelweis Egyetem
1085 Budapest, Üllői út 26.
Telefon: 459-1500/5234, 267-0674
e-mail: krompkati@rekhiv.sote.hu

A kéziratokat Word dokumentum formátumban (doc, illetve rtf kiterjesztésű), floppy-n, CD-n, esetleg e-mailen, valamint két nyomtatott példányban is kérjük.

Helyesírás: 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 közlemény felépítése:

Címoldal (sorrendben): cím, angol cím, a szerzők neve doktor nélkül, munkahely, levelezési cím, e-mail cím.

Összefoglalás: magyarul és angolul, külön-külön lapon. Angol nyelvű cím is szükséges! Az összefoglalók *terjedelme ne haladja meg a 150–150 szót!*

Kulcsszavak: a dolgozat témájához kapcsolódó maximum 5 kulcsszó, magyar és angol nyelven.

A közlemény szerkezete: referáló jellegéből adódóan altémákra osztható, amelyeket alcímek vezessenek be. Az irodal-

mi előzmények összefoglalása legyen tömör, a szerzők a témát a legújabb irodalmi ismeretek szintjén foglalják össze. A tárgyalási rész terjedelme lehetőleg ne haladja meg a 20 gépelt oldalt.

Irodalom: a hivatkozásokat (*maximum 50*) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás cikkre: 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.

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, fényképeket küldjenek be. Az ábrák hátoldalán puha ceruzával jelöljék a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát. Az ábrák címeit és ábramagyarázatokat külön lapon kell feltüntetni. Digitális fényképeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük. Elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat, de feltétlen kérjük azokat nyomtatott formában is leadni. Semmi esetben nem kell az ábrákat a Word, PowerPoint dokumentumba beépíteni.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot kérjük megadni.

A kéziratokat kísérő 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 megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.