

CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2019. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Papp Mátvás (1927–2019) emlékére (Hungarian)

Kovács Tibor

A bevacizumab-monoterápia hatása a progressziómentes túlélésre rekurrens glioblastomában szenvedő betegek esetében (Hungarian)

Czigléczki Gábor, Sinkó Dániel, Benkő Zsolt, Bagó Attila, Fedorcsák Imre, Sipos László

Az orális isotretinoinkezelés mellékhatásként elsődlegesen szenzoros demielinációt okoz (English)

Yasar Altun, Esra Inan

Somatosensory amplification absorption contribute to electrosensitivity (English)

Köteles Ferenc, Simor Péter, Szemerszky Renáta

A sarcopenia és a dynapenia prevalenciája a különböző stádiumú alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek körében (English)

Tamer Yazar, Hülya Olgun Yazar

Az NKCC1 és KCC2 gének metilációs státusza refrakter temporalis epilepsziában (English)

Yasemin Unal, Murat Kara, Fatma Genc, Dilek Aslan Ozturk, Yasemin Bicer Gomceli, Taner Kaynar, Kursad Tosun, Gulnihal Kutlu

A dopaminagonisták jelentősége a Parkinson-kór kezelésében a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában – keresztmetszeti vizsgálat (Hungarian)

Szász József Attila, Constantin Viorelia, Mihály István, Biró István, Péter Csongor, Orbán-Kis Károly, Szatmári Szabolcs

Lakossági stroke-szűrőnap Budapest XII. kerületében 2011-ben és 2016-ban. Mi változott és mi nem? (English)

Folyovich András, Botos Nóra, Balogh Erzsébet, Bakos Mária, Hertelendy Anna, Béres-Molnár Katalin Anna

Hyperhomocysteinaemia fogamzó korú migrénes nőbetegek esetén (English)

Murat Alemdar, Hamit Macit Selekler

F-DOPA jelzett PET/CT–PET/MR alapú modern 3D besugárzástervezés glioblastoma multiformis (GBM-) betegek komplex kezelésében.

Az első magyarországi tapasztalatok (Hungarian)

Sipos Dávid, Tóth Zoltán, Lukács Gábor, Bajzik Gábor, Hadjiev Janaki, Cselik Zsolt, Repa Imre, Kovács Árpád

In Memoriam Mátvás Papp (Hungarian)

Kovács Tibor

The effect of bevacizumab monotherapy on progression free survival in recurrent glioblastoma (Hungarian)

Gábor Czigléczki, Dániel Sinkó, Zsolt Benkő, Attila Bagó, Imre Fedorcsák, László Sipos

Mid-term oral isotretinoin therapy causes a predominantly sensory demyelinating neuropathy (English)

Yasar Altun, Esra Inan

Szomatosenzoros amplifikáció, abszorpció és elektromágneses hiperszenzitivitás (English)

Ferenc Köteles, Péter Simor, Renáta Szemerszky

The prevalence of sarcopenia and dynapenia according to stage among Alzheimer-type dementia patients (English)

Tamer Yazar, Hülya Olgun Yazar

The methylation status of NKCC1 and KCC2 in the patients with refractory temporal lobe epilepsy (English)

Yasemin Unal, Murat Kara, Fatma Genc, Dilek Aslan Ozturk, Yasemin Bicer Gomceli, Taner Kaynar, Kursad Tosun, Gulnihal Kutlu

Dopamine agonists in Parkinson's disease therapy – 15 years of experience of the neurological clinics from Tîrgu Mureş.

A cross-sectional study (Hungarian)

József Attila Szász, Constantin Viorelia, István Mihály, István Biró, Csongor Péter, Károly Orbán-Kis, Szabolcs Szatmári

Population-based stroke screening days in the 12th district of Budapest in 2011 and 2016 – What did and what did not change? (English)

András Folyovich, Nóra Botos, Erzsébet Balogh, Mária Bakos, Anna Hertelendy, Katalin Anna Béres-Molnár

Hyperhomocysteinaemia in female migraineurs of childbearing ages (English)

Murat Alemdar, Hamit Macit Selekler

F-DOPA PET/MR based target definition in the 3D based radiotherapy treatment of glioblastoma multiforme patients.

First hungarian experiences (Hungarian)

Dávid Sipos, Zoltán Tóth, Gábor Lukács, Gábor Bajzik, Hadjiev Janaki, Zsolt Cselik, Imre Repa, Árpád Kovács

CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2019. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

A Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermekneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság
HIVATALOS LAPJA

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

Csiba László (Magyar Neurológiai Társaság)
Csepány Tünde (Magyar Neurológiai Társaság)
Banczerowski Péter (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Szabó Sándor (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Fekete István (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Kamondi Anita (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Hollódy Katalin (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Siegler Zsuzsa (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Barsi Péter (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Kozák Lajos Rudolf (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Fabó Dániel (Magyar Epilepszia Liga)
Szok Délia (Magyar Epilepszia Liga)
Béres-Molnár Katalin Anna (Horányi Béla Klinikai Ideggyógyászati Társaság)
Folyovich András (Horányi Béla Klinikai Ideggyógyászati Társaság)
Sas Katalin (Magyar Stroke Társaság)
Szapáry László (Magyar Stroke Társaság)
Réthelyi János (Magyar Ideggyógyászati Társaság)
Hájos Norbert (Magyar Ideggyógyászati Társaság)

Tanácsadói szerkesztőség

Bereczki Dániel (Budapest)
Bodosi Mihály (Szeged)
Büki András (Pécs)
Dóczi Tamás (Pécs)
Freund Tamás (Budapest)
Horváth Szatmár (Szeged)

Janka Zoltán (Szeged)
Janszky József (Pécs)
Kenéz József (Budapest)
Klauber András (Budapest)
Klivényi Péter (Szeged)
Komoly Sámuel (Pécs)
Kovács Norbert (Pécs)
Nagy Zoltán (Budapest)
Nyáry István (Budapest)
Oláh László (Debrecen)
Palkovits Miklós (Budapest)
Takács Annamária (Budapest)
Vécsei László (Szeged)

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

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

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,252 (2017)



ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD
Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika/Department of
Neurology, Semmelweis University
Telefon: 36 1 2100337; fax: 36 1 2101368;
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

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

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft + áfa/év
Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft + áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litimed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

www.eLitMed.hu

NEKROLÓG

Papp Mátyás (1927–2019) emlékére (Hungarian)150
Kovács Tibor

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A bevacizumab-monoterápia hatása a progressziómentes túlélésre rekurrens glioblastomában szenvedő betegek esetében (Hungarian)153
Czigléczki Gábor, Sinkó Dániel, Benkő Zsolt, Bagó Attila, Fedorcsák Imre, Sipos László

Az orális isotretinoinkezelés mellékhatásként elsődlegesen szenzoros demyelinációt okoz (English)159
Yasar Altun, Esra Inan

Somatosensory amplification absorption contribute to electrosensitivity (English)165
Köteles Ferenc, Simor Péter, Szemerszky Renáta

A sarcopenia és a dynapenia prevalenciája a különböző stádiumú alzheimer-típusú demenciában szenvedő betegek körében (English)171
Tamer Yazar, Hülya Olgun Yazar

Az NKCC1 és KCC2 gének metilációs státusza refrakter temporalis epilepsiában (English)181
Yasemin Unal, Murat Kara, Fatma Genc, Dilek Aslan Ozturk, Yasemin Bicer Gomceli, Taner Kaynar, Kursad Tosun, Gulnihal Kutlu

A dopaminagonisták jelentősége a Parkinson-kór kezelésében a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában – keresztmetszeti vizsgálat (Hungarian)187
Szász József Attila, Constantin Viorelia, Mihály István, Biró István, Péter Csongor, Orbán-Kis Károly, Szatmári Szabolcs

Lakossági stroke-szűrőnap Budapest XII. kerületében 2011-ben és 2016-ban. Mi változott és mi nem? (English)195
Folyovich András, Botos Nóra, Balogh Erzsébet, Bakos Mária, Hertelendy Anna, Béres-Molnár Katalin Anna

Hyperhomocysteinaemia fogamzó korú migrénes nőbetegek esetén (English)201
Murat Alemdar, Hamit Macit Selekler

ESETISMERTETÉS

F-DOPA jelzett PET/CT–PET/MR alapú modern 3D besugárzástervezés glioblastoma multiformés (GBM-) betegek komplex kezelésében. Az első magyarországi tapasztalatok (Hungarian)209
Sipos Dávid, Tóth Zoltán, Lukács Gábor, Bajzik Gábor, Hadjiev Janaki, Cselik Zsolt, Repa Imre, Kovács Árpád

NECROLOG

In Memoriam Mátyás Papp (Hungarian)150
Kovács Tibor

ORIGINAL ARTICLES

The effect of bevacizumab monotherapy on progression free survival in recurrent glioblastoma (Hungarian)153
Gábor Czigléczki, Dániel Sinkó, Zsolt Benkő, Attila Bagó, Imre Fedorcsák, László Sipos

Mid-term oral isotretinoin therapy causes a predominantly sensory demyelinating neuropathy (English)159
Yasar Altun, Esra Inan

Szomatoszenzoros amplifikáció, abszorpció és elektromágneses hiperszenzitivitás (English)165
Ferenc Köteles, Péter Simor, Renáta Szemerszky

The prevalence of sarcopenia and dynapenia according to stage among Alzheimer-type dementia patients (English)171
Tamer Yazar, Hülya Olgun Yazar

The methylation status of NKCC1 and KCC2 in the patients with refractory temporal lobe epilepsy (English)181
Yasemin Unal, Murat Kara, Fatma Genc, Dilek Aslan Ozturk, Yasemin Bicer Gomceli, Taner Kaynar, Kursad Tosun, Gulnihal Kutlu

Dopamine agonists in Parkinson's disease therapy – 15 years of experience of the neurological clinics from Tîrgu Mureş. A cross-sectional studyt (Hungarian)187
József Attila Szász, Constantin Viorelia, István Mihály, István Biró, Csongor Péter, Károly Orbán-Kis, Szabolcs Szatmári

Population-based stroke screening days in the 12th district of Budapest in 2011 and 2016 – What did and what did not change? (English)195
András Folyovich, Nóra Botos, Erzsébet Balogh, Mária Bakos, Anna Hertelendy, Katalin Anna Béres-Molnár

Hyperhomocysteinemia in female migraineurs of childbearing ages (English)201
Murat Alemdar, Hamit Macit Selekler

CASE REPORT

F-DOPA PET/MR based target definon in the 3D based radiotherapy treatment of glioblastoma multiforme patients. first hungarian experiences (Hungarian)209
Dávid Sipos, Zoltán Tóth, Gábor Lukács, Gábor Bajzik, Hadjiev Janaki, Zsolt Cselik, Imre Repa, Árpád Kovács



A folyóirat tartalma a www.eLitMed.hu portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Merck Kft. (2. borítóoldal), Novartis Hungária Kft. (148. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (180. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (194. oldal), Roche Magyarország Kft. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

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

PAPP MÁTYÁS (1927–2019) EMLÉKÉRE

KOVÁCS Tibor

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0150> | www.elitmed.hu

IN MEMORIAM MÁTYÁS PAPP

Kovács T, MD

Idegyogy Sz 2019;72(5–6):150–152.

Papp Mátyás 2019. április 4-én, 92 évesen, hosszú betegség után hunyt el. Közel 60 éven át dolgozott a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján (illetve annak jogelődjein). A multiszisztémás atrophia zárványtestjeinek (Papp–Lantos-testek) leírójaként szerzett magának világirodalmi ismertséget, az International Society of Neuropathology tiszteletbeli tagja volt.

Kulcsszavak: multiszisztémás atrophia, gliális citoplazmatikus inclusio, Papp–Lantos-teszt

Mátyás Papp died on 4th of April, 2019, at the age of 92, following a long disease. He was working for nearly 60 years in the Department of Neurology, Semmelweis University. He was known about his works on the inclusion bodies in multiple system atrophy (Papp-Lantos bodies). He was a honorary member of the International Society of Neuropathology.

Keywords: multiple system atrophy, glial cytoplasmic inclusion, Papp-Lantos bodies

Levellezési cím (correspondence): Dr. KOVÁCS Tibor,
Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika; 1083 Budapest, Balassa u. 6.
Telefon: (06-1) 210-0337, fax: (06-1) 210-1368. E-mail: kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu
<https://orcid.org/0000-0002-8603-8848>

Érkezett: 2019. április 29.

Elfogadva: 2019. április 29.

Keveseknek adatik meg, illetve kevesen érdemlik ki, hogy nevük már életükben egy felismeréshez kötődjön, szerzői névként váljon ismertté a tudományos irodalomban. A magyar klinikai neurológia erősen összefonódott a neuropatológiával, az iskolateremtő professzorok a klinikum művelése mellett tudományos munkájukat leginkább a neuropatológia területén végezték. Schaffer Károly neve a hippocampus Schaffer-féle kollaterálisaiként marad fenn, de Környey és Horányi is nemzetközi híru neuropatológus és neuropatológus volt.

Az utolsó nemzetközi elismerést szerzett dualista neuropatológus-neuropatológus, Papp Mátyás (**1. ábra**) 2019. április 4-én, hosszú betegség után hunyt el. Közel 92 évet élt.

1927-ben született Vajdácskán, ahonnan korán Budapestre költözött szüleivel. 1949-ben vették fel a Budapesti Orvostudományi Egyetemre, majd még abban az évben ösztöndíjat nyert Leningrádba, a Pavlov Egyetem orvosi karára, ahol 1955-ben végzett. 1955-től dolgozott folyamatosan a Semmel-

weis Egyetemen (illetve jogelődjein), két évig a Nyíró vezette Elme- és Idegkórtani Klinikán, majd megalakulása után, 1957-től a Neurológiai Klinikán; 2014-ig közel hatvan aktív évig a Neuropatológiai Laboratóriumban, 1970-től 2012-ig vezette azt. 1992–93-ban a klinika megbízott vezetője volt. Egyetlen évet töltött távol külföldön, 1981–82-ben, Wellcome Trust ösztöndíjasként a Department of Neuropathology, Institute of Psychiatry vendégkutatója volt, Peter Lantossal dolgozva.

A Neuropatológiai Laboratóriumban Pohl Ödön mellett dolgozott, mindig szeretettel említette „Dönci bácsiként” a nevét. A klinikumot Bekény, a neuropatológiát Bozsik mellett tanulta. Saját szavai jellemzik legjobban Horányihoz fűződő emlékeit: „A legnagyobb ajándéknak Horányitól a magam számára azt tartom, hogy megtanított racionálisan kételkedni.”

Kandidátusi értekezését 1974-ben védte meg, az agy extracelluláris tereinek vizsgálatáról. Nagy jártasságot szerzett a kolinészterázok hisztokémiájá-

ban. Már az 1980-as évek elején felismerte a limbicus rendszer kiemelt szerepét és jelentőségét a degeneratív idegrendszeri betegségekben, a szelektív vulnerabilitás elméletét már az 1987-ben megjelent absztraktban is említi², négy évvel a Braak-féle stádiumok Alzheimer-kórban való leírását megelőzően. Sajnos a munkából készült közleményt akkor a *Neuroscience* folyóirat visszautasította (a közlemény 164 gépelt oldalból állt), a Tanár Úr (nem szerette, ha professzornak szólítják) pedig nem a szavak embere volt, nem volt hajlandó újra nekikezdeni a munkának, majd a nyúlón végzett kísérletes munka metszeteinek nagy részét egy nehezebb időszakban kidobta. A következő évtizedek megfigyelései azonban nem hagyták nyugodni, így 2003-ban egy ebéd utáni beszélgetésen a laborban igen körülményesen és nehezen mutatta meg a metszeteiket és kezdtünk el beszélgetni a munkáról, ami végül 2006-ban jelent meg³, közel 30 évvel a kísérletes munka elkészülte után.

Az ebéd utáni beszélgetések különösen jelentősek voltak a Tanár Úr életében. Az ebédet követő kötelező alvás után a laborban készített és erősen cukrozott kávé, majd annak csészéjében valamiféle gyümölcslel elfogyasztását követően érezte úgy, hogy a legjobban tud gondolkodni.

Egy ilyen ebéd utáni pihenő alatti felismerés vezetett a multiszisztémás atrophia (MSA) jellemző elváltozásának leírásához. Az 1980-as évek elején a Gallyas-féle ezüstimpregnációs módszer igen modern eljárásnak számított, rendkívül érzékenyen mutatta ki a konformációs változást szenvedett fehérjéket az idegsejtek zárványtestjeiben. Egy Shy-Drager-szindrómában elhunyt beteg Gallyas-festett metszeteit nézve először Alzheimer-féle neurofibrillaris kötegnek vélte a zárványokat, majd felismerte, hogy gliadegenerációt lát. Abban az időben ez úgymond eretnek elképzelésnek számított, hiszen az akkoriban elfogadott nézet szerint az idegsejtek uralkodó szerepe mellett a gliasejtek csak „térkitöltő”, segéd szereppel bírtak. A kezdeti intézeti és hazai beszámolók során sem sikerült elfogadtatnia eredményeit a szakmával, végül az első nemzetközi közlés 1988-ban történt meg⁴ absztraktként, majd 1989-ben jelent meg az erről szóló közlemény⁵. A gliális citoplazma inklúzióknak (GCI) elnevezett zárvány a Shy-Drager-szindrómát, az olivopontocerebellaris atrophíát és a striatonigralis degenerációt végérvényesen MSA-ként egyesítette (bár az elnevezés nem volt szerencsés, hiszen a zárványtestek nemcsak az oligodendrogliaiban, hanem – jóval kisebb számban – az idegsejtekben is előfordultak, illetve a citoplazma mellett a sejtmagban is kimutathatóak). A zárványtestek karakterizációja és immunhisztokémiai jellem-



1. ábra. Pap Máttyás Imre (1927–2019)

zése Peter Lantossal együttműködésben valósult meg. Ennek elismeréseként az MSA második konszenzus diagnosztikai kritériumrendszere⁶ már „Papp–Lantos body” néven említi ezeket, a betegség definitív diagnosztikai feltételének tartva azt. A felismerés ma már nemcsak szakkönyvi, hanem tankönyvi adat is.

Az MSA neuropatológiai entitásának meghatározása mellett ez az első olyan leírás volt, ami a gliazárványokat elsődlegesnek tartotta az addig kizárólag neuronális eredetűnek vélt degeneratív idegrendszeri betegségben. Ez a felismerés vezetett oda, hogy más betegségekben is a glia patológiájára irányult a figyelem, és ma már a progresszív supranuclearis bénulás és a corticobasalis degeneráció diagnózisának definitív feltétele is a gliazárványok kimutatása, illetve szinte minden degeneratív idegrendszeri betegségben leírták már azokat.

A felismerés jelentőségét mutatja, hogy az International Society of Neuropathology 2000-ben tiszteletbeli tagjának választotta Papp Máttyást.

Papp Tanár Úr közel hatvan évet látott át a klinikai idegtudományokban, utolsó éveiben is követte a szakirodalmat. Óriási ismeretanyagot szintetizált, az elektronikus adatbázisokban el nem érhető, német nyelvű, a harmincas évekből származó közleményeket is ismerte. Neve a Papp–Lantos-testek leírójaként a neurológiai, neuropatológiai tankönyvekben is fennmarad. Nyugodjék békében.

IRODALOM

1. Papp MI. Horányi és a Balassa utcai klinikák (Emlékek az Ideg és Elme Klinikákon eltöltött ötven évemből). In: Baran B, Gazdag G, Ungvári G (eds.) A mi Klinikánk. Emlékek a Balassa utcából. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2012. p. 157-64.
2. Papp MI, Komoly S. Preferential transfer of ambenonium chloride to limbic structures from cerebrospinal fluid and its significance for selective vulnerability. *Neurosci* 1987;22:S458.
3. Papp MI, Komoly S, Szirmai IG, Kovács T. Similarities between CSF-brain extracellular transfer and neurofibrillary tangle invasion in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006;27:402-12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.023>
4. Papp MI, Komoly S. Filamentous glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with various combinations of striatonigral degeneration (snd) olivopontocerebellar atrophy (opca), and Shy-Drager syndrome (sds). *Clin Neuropathol* 1988;7:195.
5. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989;94:79-100. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(89\)90219-0](https://doi.org/10.1016/0022-510x(89)90219-0)
6. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71:670-6.

AZ IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE SZERKESZTŐI KÖSZÖNETET MONDANAK AZOKNAK A KOLLÉGÁKNAK, AKIK 2018-BAN LEKTORI MUNKÁJUKKAL SEGÍTETTÉK A FOLYÓIRAT MEGJELENÉSÉT:

Ács Péter	Fekete Klára	Kerényi Levente	Purebl György
Áfra Judit	Fogarasi András	Kincses Zsigmond Tamás	Puskár Zita
Annus Ádám	Fricska-Nagy Zsanett	Kiss Gábor	Puskás Szilvia
Arányi Zsuzsanna	Füvesi Judit	Kiss Máté	Rajda Cecília
Aschermann Zsuzsanna	Gárdián Gabriella	Klivényi Péter	Rásonyi György
Balás István	Gáti Ágnes	Komoly Sámuel	Rihmer Zoltán
Banczerowski Péter	Gonda Xénia	Kondákor István	Sas Katalin
Barabás Katalin	Gyimesi Csilla	Kondé Zoltán	Simó Magdolna
Barsi Péter	Hadzsiev Kinga	Kopniczky Zsolt	Simon Mária
Bene Judit	Hajnal András	Kovács Gábor	Szabó György
Beniczky Sándor	Halász Péter	Kovács Norbert	Szabó Nikoletta
Bereczkei Tamás	Herold Róbert	Kovács Tibor	Szakács Réka
Bereczki Dániel	Hertelendy Péter	Köves Ágnes	Szapáry László
Bitter István	Hidasi Eszter	Kuncz Ádám	Szegedi Norbert
Bodosi Mihály	Hideghéthy Katalin	Laczó Bence	Szekeres György
Bóné Beáta	Hortobágyi Tibor	Lukács Melina	†Szirmai Imre
Clemens Béla	Horváth Sándor	Magyar Tünde	Szok Délia
Czakó Márta	Horváth Szatmár	Manhalter Nóra	Szolnoki Zoltán
Császár Noémi	Horváth Zoltán	Martos János	Szpisják László
Csepány Tünde	Illés Zsolt	Mike Andrea	Sztriha László
Dézi Lívია	Janka Zoltán	Molnár Mária Judit	Szűcs Anna
Dibó György	Janszky József	Németh Attila	Takáts Annamária
Diószeghy Péter	Jarabin János András	Németh Viola Luca	Tasnádi Emese
Dóczi Tamás	Jóri Birkás Adrienn	Nikl János	Tényi Tamás
Dömötör Johanna	Juhász Gabriella	Oláh László	Tiszlavicz László
Engelhardt József	Juhász Zoltán	Pákáski Magdolna	Tóth Kálmán
Ertl Tibor	Juhos Vera	Pál Endre	Tuboly Gábor
Ertsey Csaba	Kamondi Anita	Pánczél Gyula	Tunyogi-Csapó Miklós
Fabó Dániel	Katona Ferenc	Párdutz Árpád	Varga Edina Tímea
Faludi Béla	Kelemen Anna	Paulik Edig	Vastagh Ildikó
Fazekas Gábor	Kelemen Oguz	Pávics László	Vida Zsuzsanna
Fekete István	Kellermann Péter	Pfund Zoltán	Zádori Dénes

A BEVACIZUMAB-MONOTERÁPIA HATÁSA A PROGRESSZIÓMENTES TÚLÉLÉSRE REKURRENS GLIOBLASTOMÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK ESETÉBEN

CZIGLÉCZKI Gábor^{1,2}, SINKÓ Dániel³, BENKŐ Zsolt², BAGÓ Attila¹, FEDORCSÁK Imre¹, SIPOS László¹

¹Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

³Uzsoki Utcai Oktató Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0153> | www.elitmed.hu

THE EFFECT OF BEVACIZUMAB MONOTHERAPY ON PROGRESSION FREE SURVIVAL IN RECURRENT GLIOBLASTOMA

Czigléczi G, MD; Sinkó D, MD; Benkő Zs, MD; Bagó A, MD; Fedorcsák I, MD; Sipos L, MD
Ideggyogy Sz 2019;72(5–6):153–158.

Bevezetés, célkitűzés – A glioblastoma, WHO grade IV. napjaink leggyakrabban diagnosztizált primer, malignus agydaganata felnőttekben. A rekurrens glioblastomák kezelésében a bevacizumabmal kapcsolatban korlátozott számú eredmény és publikáció áll rendelkezésre. Közleményünk célja, hogy a bevacizumab-monoterápia rekurrens glioblastomában szenvedő betegek progressziómentes és teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgáljuk kibővített betegadatbázison.

Betegek és módszer – Retrospektív vizsgálatot terveztünk, melybe Stupp-protokoll szerinti kezelést követő kiújulás miatt olyan bevacizumabterápiát is kapott betegeket gyűjtöttünk, akiknek elsődleges szövettani diagnózisa primer vagy szekunder glioblastoma. A primer és szekunder glioblastomában szenvedő betegcsoportok eltérő prognosztikai jellemzőit statisztikailag elemeztük.

Eredmények – A retrospektív vizsgálatba 86, rekurrens glioblastomában szenvedő beteget válogattunk be. A 86 betegből 65 betegnek (75,6%) primer glioblastoma, 21 betegnek (24,4%) szekunder glioblastoma volt az elsődleges szövettani diagnózisa. Az átlagos beteg-utánkövetési idő 36,5 hónap volt. A második progressziómentes túlélés bevacizumabterápia mellett primer glioblastoma esetén átlagosan 6,59 hónap, a teljes túlélés 24,55 hónap, szekunder glioblastoma esetén a második progressziómentes túlélés átlagosan 6,16 hónap, az átlagos teljes túlélés 91,94 hónap volt.

Következtetések – A bevacizumab-monoterápia biztonságosan alkalmazható rekurrens glioblastomás betegek esetében. A bevacizumab megnöveli a progressziómentes túlélést és a magyar betegpopuláció eredményei az irodalmi adatokkal megegyeznek. A glioblastoma primer és szekunder klinikai szubtypusainál megfigyelt második progressziómentes túlélési adatok szignifikánsan nem különböznek egymástól.

Kulcsszavak: bevacizumab, rekurrens glioblastoma, progressziómentes túlélés, teljes túlélés

Introduction, the aim of study – Glioblastoma, WHO grade IV is the most frequent primary malignant brain tumor in adults. There are few articles and result about the efficacy of bevacizumab monotherapy. The aim of our paper is to examine the effect of bevacizumab therapy on progression free and overall survival in an extended database of recurrent glioblastoma patients.

Patients and methods – In our retrospective study, patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab had been collected. All of our patients received first line chemo-irradiation according the Stupp protocol treatment. The histological diagnosis was primary or secondary glioblastoma in every patient. The prognostic features of primary and secondary glioblastomas were statistically analyzed.

Results – Eighty-six patients were selected into the retrospective analysis. The histological diagnosis was primary glioblastoma in 65 patients (75.6%) and secondary glioblastoma in 21 patients (24.4%). The mean follow up period was 36.5 months. The mean second progression free survival beside bevacizumab therapy was 6.59 months and the mean overall survival was 24.55 months. In secunder glioblastoma cases, the mean second progression free survival was 6.16 months and the mean overall survival was 91.94 months.

Conclusion – The bevacizumab therapy is a safe option in recurrent glioblastoma patients. Bevacizumab therapy has a positive effect both on progression free and overall survival and our results confirm the findings in the literature. There is no statistically significant difference in the second progression free survival between glioblastoma subtypes.

Keywords: bevacizumab, recurrent glioblastoma, progression free survival, overall survival

Levelező szerző (correspondent): Dr. SIPOS László PhD, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet; 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 467-9300, e-mail: lksipos@gmail.com

Érkezett: 2017. december 19. Elfogadva: 2018. március 23.

Aglioblastoma, WHO grade IV. (GBM) napjaink leggyakrabban diagnosztizált primer, malignus agydaganata felnőttekben. Minden évben 100 000 lakosból 5-6 esetben kerül felismerésre primer malignus agydaganat, melyek 80%-a malignus glioma^{1,2}. A GBM esetében alapvetően két klinikai altípus különíthető el: primer és szekunder GBM³. Az esetek 95%-ában primer GBM a diagnózis, ami de novo alakul ki, ellentétben a low-grade astrocytomákból 10-15 év alatt kialakuló szekunder GBM típussal. Bár a két altípus hordoz molekuláris eltéréseket, a standard kezelési protokollokra adott terápiás válaszokban szignifikánsan nem különböznek. A Cancer Genome Atlas (TCGA) projekt keretében a GBM további, molekuláris felosztását kezdeményezték a tumorsejtek genetikai módosulását és expressziós profilját (EGFR, NF1, IDH1 stb.) alapul véve. Az így megismert genetikai és epigenetikai jellemzők az elsődleges és másodlagos glioblastomák elkülönítésében nyújtanak segítséget^{4,5}.

A Nemzeti Rákregiszter és a Biostatistikai Központ adatai szerint Magyarországon 2014-ben 1915 esetben volt primer agydaganat a diagnózis (a 2013-as statisztikákhoz képest 32 esettel több). Bár a szakirodalom szerint a férfiak között másfélszer gyakoribb a primer, malignus agydaganatok előfordulása⁶, ezen esetek mégis közel megegyező arányban fordultak elő férfiak (50,18%) és nők (49,82%) esetében. Mindkét nemben az esetek legnagyobb hányadát 55 és 74 éves kor közötti betegek teszik ki. A nemzetközi szakirodalom vonatkozó becslései alapján (az elsődleges, rosszindulatú agytumorkok 36-42%-a grade IV. glioblastoma⁷) a Magyarországon 2014-ben regisztrált betegek közül 670-800 esetben fordult elő glioblastoma. A statisztikák az irodalmi adatok alapján a betegség emelkedő incidenciáját támasztják alá.

A rekurrens glioblastomák kezelésében a bevacizumabmal kapcsolatban limitált számú eredmény és publikáció áll rendelkezésre (beleértve az optimális terápiás dózis meghatározását, a kezelhető betegek szelekcióját és a terápia hosszát)⁸⁻¹⁰. Irodalmi adatokból ismert, hogy standard sugárterápia és temozolomid (TMZ) -kezelés után adva a bevacizumab meghosszabbítja a progressziómentes túlélést (PFS), de a teljes túlélés (OS) hosszára nincs hatással¹¹. Sinkó és munkatársai 2016-os tanulmányukban a bevacizumab-monoterápia biztonságáról számoltak be rekurrens glioblastomás betegek kezelése kapcsán. Eredményeik szerint a bevacizumab-monoterápia javítja a progressziómentes túlélést kiújult glioblastomás betegekben, és a bevacizumabterápia teljes túlélésre gyakorolt hatásának tekintetében is az irodalmi adatokkal megegyező eredményeket kaptak.

RÖVIDÍTÉSEK

GBM: glioblastoma, WHO grade IV.

OKITI: Országos Klinikai Idegtudományi Intézet

OS: teljes túlélés

PFS: progressziómentes túlélés

TMZ: temozolomid

Közleményünk célja, hogy a bevacizumab-monoterápia rekurrens glioblastomában szenvedő betegek progressziómentes és teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgáljuk saját, kibővített beteganyagunkon az újabb molekuláris klasszifikáció alapján, a korábbi Sinkó és munkatársai cikk¹² betegpopulációját is felhasználva. Jelen cikkünkben nem célunk a fázis I-III. tanulmányban vizsgált szerek kezelésének ismertetése és értékelése.

Betegek és módszer

Retrospektív, kohorsz alapú vizsgálatot terveztünk, melybe a betegeket az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet és az Uzsoki Utcai Kórház, Onkoraadiológiai Központ beteganyagából válogattuk. A vizsgálatba Stupp-protokoll¹³ szerinti kombinált temozolomid-radiokemoterápiát követő rekurrencia miatt bevacizumabterápiát is kapott betegeket gyűjtöttünk, akiknek elsődleges szövettani diagnózisa primer vagy szekunder glioblastoma volt. Összesen 86 beteg került kiválasztásra, akik egyedi méltányossági kérelme bevacizumab (Avastin) -kezelésre 2012. szeptember 11. és 2016. október 5. között lett benyújtva. Minden betegnél előzetesen műtét vagy biopszia, majd konkomitáns radioke-moterápia és adjuváns temozolomidkezelés történt.

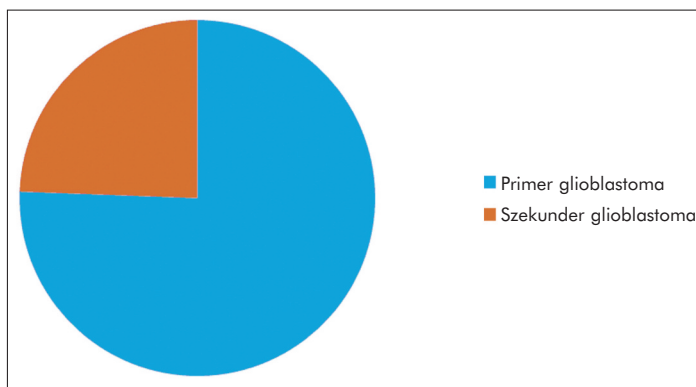
A bevacizumabkezelés OKITI onkoteam döntése alapján lett kezdeményezve, TMZ-kezelés alatt megfigyelt vagy a TMZ-kezelés befejezése után három hónapon belül felismert klinikoradiológiai progresszió alapján. A bevacizumabot kéthetente 10 mg/kg dózissal kapták az újabb neuroradiológiai és/vagy klinikai progresszióig. Radiológiai utánkövetés háromhavonta történt.

A 86 kiválasztott beteg rendelkezésre álló adataiból adatbázist készítettünk, amit egyszerű, leíró statisztikai módszerekkel elemeztünk. A betegek bevacizumabmal elért progressziómentes túlélését a bevacizumabterápia indulásától a terápia alatt jelentkező neuroradiológiai vagy klinikai progresszióig számítottuk. A teljes túlélést a diagnózistól a beteg haláláig tartó időszakra számoltuk. A primer

és szekunder glioblastomában szenvedő betegcsoportok eltérő prognosztikai jellemzőit kétoldalas, homoszedasztikus t-próbával hasonlítottuk össze, 5%-os szignifikanciaszint mellett ($p = 0,05$).

Eredmények

A retrospektív vizsgálatba 86, rekurrens glioblastomában szenvedő beteget válogattunk be. A 86 betegből 65 beteg esetében (75,6%) primer glioblastoma, 21 beteg esetében (24,4%) low-grade vagy high-grade glioma volt az elsődleges szövettani diagnózis (1. ábra). Amennyiben az elsődleges szövettani diagnózis primer glioblastoma volt, rekurrencia esetén nem történt újabb szövettani mintavételezés, de 22, primer glioblastomával diagnosztizált beteg esetében a betegség klinikai és radiológiai progressziója miatt reoperáció történt. Azokban az esetekben (21 eset: oligoastrocytoma gr. II: négy eset, oligoastrocytoma gr. III: öt eset, oligodendroglioma gr. II: hét eset, oligodendroglioma gr. III: két eset, astrocytoma gr. II: 1 eset, astrocytoma gr. III: két eset), amelyekben nem a Stupp-protokoll szerinti kezelés megkezdéséhez szükséges glioblastoma volt az elsődleges szövettani diagnózis, a műtétet követően először frakcionált irradiáció, majd temozolomidkezelés történt. Rekurrencia esetén 12 esetben reoperáció, míg kilenc esetben sztereotaxiás mintavétel révén nyertünk újabb szövettant, ami igazolta a glioblastoma kialakulását; a Stupp-protokoll szerinti kezelés ezután kezdődhetett meg. Az átlagos beteg-utánkövetési idő 36,5 hónapnak adódott (tartomány: 2–228 hónap). A 86 beteg közül 53 férfi (61,6%), 33 nő volt (38,4%). Átlagos életkoruk 50,2 év (tartomány: 22–73 év), a primer glioblastomában szenvedőknek 54,8 év (tartomány: 31–73 év), szekunder glioblastomával kezelt betegeknek 36,0 év (tartomány: 22–56 év) volt. A betegek közül a vizsgálat lezárásakor 67-en haltak meg, kilencen jelenleg is élnek, és 10 személyről nincs információ, mivel a rendszeres kontrollvizsgálatokon nem jelentek meg. A kiválasztott betegek közül végül 70 esetben indult bevacizumabterápia a TMZ adjuváns terápia alatt vagy annak befejezése után három hónapon belül megfigyelt klinikoradiológiai progresszió miatt, a többi beteg kórlefolásának gyorsasága miatt a bevacizumabkezelés nem tudott elindulni. A betegek 39,54%-ában diagnosztizáltak multifokális betegséget. A daganatok 27,91%-a frontális elhelyezkedésű, 24,42%-a temporalis, 6,98%-a frontotemporalis, 10,47%-a parietalis, 4,65%-a occipitalis, 25,58%-a pedig kevert elrendezésű volt.

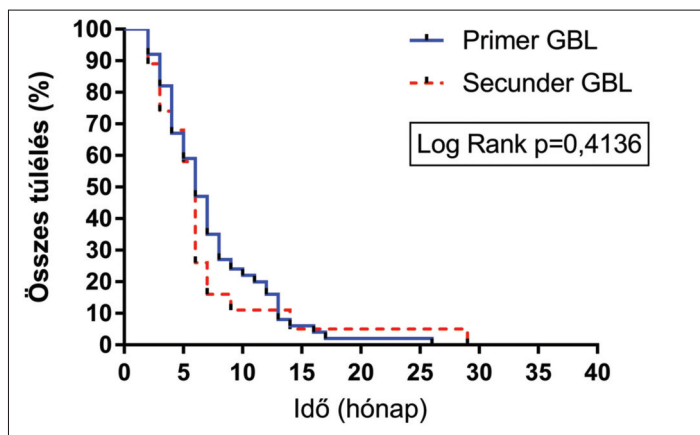


1. ábra. Rekurrens glioblastomás betegek megoszlása

Minden beteg esetében szövettanilag igazolást nyert a glioblastoma, WHO grade IV., 82 beteg esetében (95,4%) történt radikális műtét, négy betegnél (4,6%) inoperabilitás miatt csak szövettani mintavétel volt lehetséges. Harminckét beteg esetében reoperáció, 10 beteg esetében pedig csak sztereotaxiás biopszia történt a glioblastomadiagnózis felállításához, mivel az utóbbi betegcsoportban a betegség progressziója miatt műtéti kezelés nem volt indikált.

Betegeink IDH-mutáció elemzését is elvégeztük. A WHO-klasszifikáció alapján IDH-mutáns esetek csak szekunder glioblastomákban fordulnak elő, ezt saját betegpopulációkon is szeretnénk volna vizsgálni. Az 54 év alatti betegeinket vizsgáltuk, mivel efelett elhanyagolható az IDH-mutáns esetek száma. Tizenkilenc beteg esetében a rutin R132H antitestvizsgálattal kimutatható volt IDH-1-mutáció. Két beteg esetében rutinvizsgálatokkal IDH-1-negatív eredményt kaptunk, de további génszekvenálással R132G-mutációt sikerült kimutatni az IDH-1 génben. Az összesen 21 IDH-1-mutáns beteg szövettanilag mind szekunder glioblastomának bizonyult, így eredményeink az irodalmi adatokkal összhangban vannak. IDH-2-mutációt egyik betegünk esetében sem sikerült azonosítani. 1p19q kodeléciót egy esetben (1,16%) sikerült kimutatni. ATRX-expresszióvesztést vagy -mutációt 15 esetben (17,44%) találtunk.

Minden beteg részesült sugárterápiában, ez 83 betegnél Stupp-protokoll szerinti kombinált radio-kemoterápiával és adjuváns temozolomidkezeléssel egészült ki. Három beteg a kemoterápiát elutasította. A Stupp-protokoll szerinti kezelt betegeknek medián 10 ciklus TMZ-kezelés történt (a finanszírozott hat ciklus TMZ-kezelésen felüli kezelések a bizonytalan kontroll képalkotó eredmények miatt történtek az egyes betegek esetében). A temozolomidkezelés kezdete és a képalkotóval igazolt progresszió között átlagosan 16,3 hónap telt el (tartomány: 0–84 hónap). Bevacizumab-monoterápiában 70 beteg részesült, a többi esetben a betegség gyors

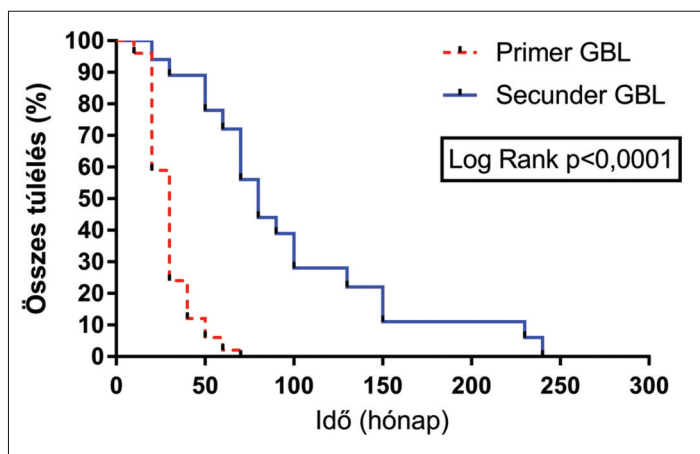


2. ábra. Második progressziómentes túlélési adatok Kaplan–Meier-görbéje bevacizumabterápia esetén

lefolyása miatt a kezelés nem valósult meg, habár az engedélyeztetés megtörtént. A bevacizumabterápiában részesülő betegek medián nyolc ciklus kezelést kaptak (tartomány: 1–53 ciklus).

A primer glioblastomával diagnosztizált betegek közül 51-en (primer glioblastomák 78,5%-a) kaptak bevacizumab-monoterápiát temozolomidkezelést követően. A progressziómentes túlélés bevacizumabterápia mellett átlagosan 6,59 hónapnak adódott (tartomány: 1,5–25 hónap) (2. ábra). Összesen a betegek 47,06%-a mutatott hat hónavnál hosszabb progressziómentes túlélést. Bevacizumabkezelés mellett minimum hat hónapos teljes túlélést a primer glioblastomában szenvedők 78,05%-ában figyeltünk meg, az átlagos teljes túlélés 24,55 hónap volt (3. ábra).

A szekunder glioblastomával kezelt betegek közül 19-en részesültek bevacizumab-monoterápiában (90,5%). Ebben a betegcsoportban a bevacizumabkezelés melletti átlagos progressziómentes túlélés 6,16 hónap volt (tartomány: 1,5–28,5 hónap)



3. ábra. Teljes túlélési adatok Kaplan–Meier-görbéje bevacizumabterápia esetén

(2. ábra). A betegek 26,32%-a esetén figyeltünk meg hat hónavnál hosszabb progressziómentes túlélést. A terápia melletti minimum hat hónapos teljes túlélés a betegek 71,43%-a esetén megfigyelhető volt, az átlagos teljes túlélés 91,94 hónap volt (3. ábra).

A teljes bevacizumabmal kezelt betegpopulációban az átlagos progressziómentes túlélés 6,47 hónap volt (tartomány: 1,5–28,5 hónap). A betegek 41,43%-nál volt hat hónapon túli progressziómentes túlélés. A rendelkezésre álló adatok alapján mindössze 53 betegnek lehetett meghatározni a teljes túlélést bevacizumabterápiát követően. Ezeknek az eseteknek a 79,25%-ában volt a teljes túlélés hat hónavnál hosszabb. A teljes betegpopulációra számított teljes túlélés átlagosan 41,6 hónapnak adódott (primer GBM-ben 24,55 hónap, szekunder GBM-ben 91,94 hónap). A teljes túlélés a vizsgálat informatív markere, értékelését mégis megnehezíti a heterogén betegcsoport, illetve, hogy számos esetben a bevacizumabterápia ellenére fellépő progresszió után további ellátás is történt a daganat lokalizációjától függően (reoperáció, reirradiáció vagy TMZ-reindukció), így a teljes túlélés átlagos számértéke jelen formájában evidenciaként nem használható. A primer és szekunder glioblastomában szenvedő betegcsoportok progressziómentes túlélési adatait kétoldalas t-próbával összehasonlítva nincs szignifikáns különbség a túlélési adatokban (95%-os konfidenciaintervallum mellett, $p = 0,76$).

Megbeszélés

A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a glioblastoma incidenciája évről évre emelkedik, ami összhangban van az irodalmi adatokkal. Fisher és munkatársai⁶ megállapításai szerint az emelkedő incidencia az egyre szélesebb körben elérhető és javuló minőségű képalkotó módszereknek köszönhető. A GBM diagnózisában és terápiás követésében továbbra is a mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI) a vezető modalitás¹⁴.

A temozolomid 1999-ben vált engedélyezett szerre a rosszindulatú gliomák kezelésében^{15, 16}. Napjainkban a maximális radikalitású műtét és az azt követő Stupp-protokoll szerinti kezelés képezi a GBM 1-es szintű terápiás ajánlását (NCCN – Categories of Evidence and Consensus). A Stupp-protokoll szerinti kezelés konkomitáns radiokemoterápiát és adjuváns kemoterápiát jelent¹³. A konkomitáns radiokemoterápia alatt a betegek sugárterápia során hat hétig (5 nap/hét) 60 Gy osszdózisban részesülnek, amit frakcionáltan 2 Gy/nap dózisokban kapnak meg. A sugárterápia első napjától az utolsóig a kezelés temozolomiddal egészül ki, 75 mg/testfelszín-m²

dózisban. Az adjuváns kemoterápia temozolomiddal történik 28 napos ciklusokban, az első ciklusban 150 mg/testfelszín-m², majd a 2. ciklustól 200 mg/testfelszín-m² dózisban (függően a hematológiai mellékhatásoktól!). A citosztatikus kezelés mellett a terápia általában kiterjed a fellépő agyi oedema, epilepsziás rohamok, fertőzések, vascularis események és egyéb, a tumort kísérő állapotok kezelésére is¹⁷.

A Stupp-protokoll szerinti kezelés hatására a betegek medián teljes túlélése 14,6 hónapra nyúlik a csak radioterápiában részesült csoporthoz képest; a hároméves túlélés 16%, az ötéves túlélés pedig 9,8%¹³. Az átlagos 14,6 hónapos túlélés mellett a betegcsoportok további RPA analízisével hosszabb túlélést is megfigyeltek bizonyos, kedvezőbb prognosztikai tényezőkkel rendelkező betegek esetében¹⁸. A kezelést azonban számos, az irodalomban már közölt tényező (például elsődleges vagy másodlagos (szerzett) temozolomidrezisztencia, O6-metilguanin-DNS-metiltranszferáz gén promotérének metilációja) is megnehezítheti¹⁹.

Kiújult high-grade gliomák, illetve kemoterápiarezisztens GBM esetén használatosak egyéb, hagyományos kemoterapeutikumok is: ezek közé tartoznak a nitrozurea-származékok (carmustin, lomustin), platinaszármazékok (carboplatin), vinca alkaloidák (vincristin). Ezek a kemoterápiás szerek terápiás hatásban elmaradnak a gold standard temozolomid által nyújtott eredményektől (2B ajánlási kategóriát képeznek)^{20, 21}.

A hagyományos kemoterápiák limitált eredményei vezettek a célzott terápiák szélesebb körű alkalmazásához, amit elősegített a GBM molekuláris patogenezisének egyre mélyrehatóbb megismerése. Különböző jelátviteli utak, többek között tirozinkináz-receptorok (PDGFR, VEGFR, IGFR stb.), mTOR, AKT/PI3K és számos egyéb szignáltranszdukciós folyamat gátlóit kutatják és tesztelik, mint a glioblastoma új terápiás lehetőségeit²². Ezek közül kell kiemelni az neoangiogenezist gátló szereket, melyek a VEGFR-család tagjaihoz kapcsolódva gátolják az új, magas permeabilitású erek létrejöttét²³. Az anti-VEGFR hatású szerek közé tartozó bevacizumabot 2009-ben törzskönyvezték rekurrens glioblastoma kezelésére.

A glioblastoma kezelésében a jövőben a molekuláris célpontok gátlása mellett egyéb kezelési módszerek is előtérbe kerülhetnek. Az immunterápiás megközelítések közül a tumorkinázok, az oncolyticus vírusterápia és a T-sejtekre ható kimérikus antitestek fejlesztése emelhető ki, de a génterápia is intenzív kutatások tárgyát képezi²⁴. A kutatások jelenleg kísérleti fázisban vannak, így egyelőre a Stupp-protokoll szerinti radiokemoterápia után a bevacizumab jön szóba a glioblastomás betegek további kezelésében.

A vizsgálatunkba bevont betegek alapvető epidemiológiai-patológiai jellemzői megfelelnek az irodalmi adatoknak. Eredményeink alapján a rekurrens glioblastomában szenvedő betegek esetében a Stupp-protokollt követő bevacizumab-monoterápia 6,47 hónappal meghosszabbítja a progressziómentes túlélést. Eredményeink az irodalmi adatokkal összhangban vannak (miszerint a bevacizumab-monoterápia a PFS-t több mint 4,4 hónappal nyújtja meg)^{8, 11}, azonban fontos kiemelni, hogy mindkét betegcsoportban (primer és szekunder GBM) a progressziómentes túlélési adatok tág határok között mozogtak (tartomány: 1,5–28,5 hónap), és emiatt a teljes túlélési adatok is széles határok között változtak.

Következtetés

Összefoglalva elmondható, hogy a bevacizumab-monoterápia biztonsággal alkalmazható rekurrens glioblastomás betegek esetében. A bevacizumab növeli a progressziómentes túlélést; a magyar betegpopuláció eredményei az irodalmi adatokkal megegyeznek. A glioblastoma primer és szekunder klinikai szubtypusainál megfigyelt második progressziómentes túlélési adatok szignifikánsan nem különböznek egymástól. Eredményünk a jövőben a bevacizumab progressziómentes túlélésre gyakorolt hatásának pontosabb megismerése érdekében további, többcentrumos klinikai vizsgálatok alapja lehet.

ÉRDEKELTSÉGEK

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

IRODALOM

1. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature clinical practice Neurology* 2006;2(9):494-503; quiz 491 p following 516.
2. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(5):492-507. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708126>
3. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncology* 1999;1(1):44-51. <https://doi.org/10.1215/15228517-1-1-44>
<https://doi.org/10.1093/neuonc/1.1.44>
4. Louis DN. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annual review of pathology* 2006;1:97-117. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100043>

5. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010;17(1):98-110. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.020>
6. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic Clinics* 2007;25(4):867-90, vii. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.07.002>
7. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology* 2013;15 Suppl 2:ii1-56. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not151>
8. Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *Clinical Medicine Insights Oncology* 2011;5:117-29. <https://doi.org/10.4137/CMO.S7232>
9. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(28):4733-40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8721>
10. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(30):4722-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2440>
11. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* 2014;370(8):709-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
12. Sinko D, Nemeskeri C. Treatment of recurrent glioblastoma with single-agent bevacizumab. *Orvosi Hetilap* 2016;157(13):500-3. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30395>
13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* 2005;352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
14. Davis ME. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2016;20(5):S2-8. <https://doi.org/10.1188/16.CJON.S1.2-8>
15. Lovey J, Fedorcsak I, Bajcsay A, Sipos L, Mangel L, Kasler M, Bago A. Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme. *Magyar Onkológia* 2013;57(4):232-9.
16. Sipos L, Vitanovics D, Afra D. Treatment of recidive malignant gliomas with temozolomide. *Orvosi Hetilap* 2002;143(21):1201-1204.
17. Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Doherty L. Medical management of patients with brain tumors. *Journal of Neuro-oncology* 2006;80(3):313-32. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9193-2>
18. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(16):2563-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5963>
19. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* 2005;352(10):997-1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>
20. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, Baehring J, Brem H, Butowski N, et al. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. *JNCCN* 2017;15(11):1331-45. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0166>
21. Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Frenay M, Tosoni A, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 2004;63(5):904-6. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000137049.65631.DB>
22. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology & Therapeutics* 2015;152:63-82. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.005>
23. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nature reviews Neuroscience* 2007;8(8):610-22. <https://doi.org/10.1038/nrn2175>
24. Domingo-Musibay E, Galanis E. What next for newly diagnosed glioblastoma? *Future oncology (London, England)* 2015;11(24):3273-83. <https://doi.org/10.2217/fon.15.258>

MID-TERM ORAL ISOTRETINOIN THERAPY CAUSES A PREDOMINANTLY SENSORY DEMYELINATING NEUROPATHY

Yasar ALTUN¹, Esra INAN²

¹Department of Neurology, Medical Faculty of Adiyaman University, Adiyaman, Turkey
²Department of Dermatology, Medical Faculty of Adiyaman University, Adiyaman, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0159> | www.elitmed.hu

AZ ORÁLIS ISOTRETINOINKEZELÉS MELLÉKHATÁSKÉNT ELSŐDLEGESEN SZENZOROS DEMYELINISATIÓT OKOZ

Altun Y, MD; Inan E, MD

Idegyogy Sz 2019;72(5-6):159-164.

Aim – The purpose of this prospective study was to investigate whether mid-term treatment with oral isotretinoin may impact peripheral nerve function.

Methods – In this study, we included 28 patients with no apparent neurological or neurophysiological findings. The patients received treatment with oral isotretinoin for papulopustular or nodulocystic acne. The patients with normal findings in the first examination were given 1 mg/kg/day oral isotretinoin. Neurological examinations and electroneurographic studies were performed before and 6 months after the onset of isotretinoin treatment.

Results – Clinical examinations and electroneurographic evaluations prior to treatment revealed no abnormalities in any of the patients. However, 20 patients (72%) displayed one or more abnormal values in the tested parameters after treatment. Although the mean amplitudes of compound muscle action potential of the ulnar and median nerves did not vary, significant decreases were observed in the mean sensory conduction velocities of median, ulnar, sural, medial plantar, medial dorsal cutaneous, and dorsal sural nerves 6 months after the onset of treatment.

Conclusion – Systemic use of isotretinoin may cause electroneurographic changes. Probable electroneurographic alterations may be detected at a much earlier period via dorsal sural nerve tracing when electrophysiological methods used in routine clinical practice cannot detect these changes.

Keywords: isotretinoin, side effects, peripheral neuropathy, electroneurography

Cél – A prospektív vizsgálat célja az volt, hogy feltárja, befolyásolja-e a közepes időtartamú orális isotretinoinkezelés a perifériás idegműködést.

Módszerek – A vizsgálatba 28 olyan beteget vontunk be, akinél nem állt fenn neurológiai vagy neurofiziológiai rendellenesség. A betegek papulopustularis vagy nodulocysticus acne kezelésére orális isotretinoinkezelésben részesültek. Azok a betegek, akik az első vizsgálat során normális neurológiai és electroneurográfias eredményt produkáltak, 1 mg/kg/nap isotretinoint kaptak. A neurológiai és electroneurográfias vizsgálatokat az isotretinoinkezelés megkezdése előtt és a terápiekezdés után hat hónappal végeztük.

Eredmények – A kezelés indulása előtt végzett klinikai és electroneurográfias vizsgálatok egyik beteg esetén sem mutattak rendellenességet. A terápiekezdés után hat hónappal végzett vizsgálatok 20 beteg (72%) esetében tártak fel abnormális értékeket: habár a kombinált akcióspotenciál amplitúdójának mediánja a n. ulnaris és medianus által beidegzett izmokon nem változott, szignifikánsan csökkent a n. medianus, ulnaris, suralis, medialis plantaris, medialis dorsalis cutaneus és dorsalis suralis szenzoros vezetési sebessége.

Következtetés – Az orális isotretinoinkezelés electroneurográfias eltéréseket okozhat. Az eltérések a dorsalis suralis idegen electroneurográfias vizsgálatokkal jóval hamarabb kimutathatók, mint rutin klinikai módszerekkel.

Kulcsszavak: isotretinoin, mellékhatások, perifériás neuropathia, electroneurográfia

Correspondent: Dr. Yasar ALTUN,
Department of Neurology, Medical Faculty of Adiyaman University; Adiyaman, Turkey.
Phone: +90 505 202 66 78, fax: +90 416 214 55 99. E-mail: yasaraltun02@gmail.com

Érkezett: 2018. április 7. Elfogadva: 2018. április 25.

Oral isotretinoin, a first-generation retinoid, is currently regarded as the preferred drug for the systemic treatment of severe acne and related skin diseases¹. Acitretin is capable of binding with all classes of retinoic acid receptors, especially with those of the β and γ subtypes that are known to mediate the profound retinoid action on nerve cells²⁻⁴. Although retinoids participate in the regulatory networks that influence the physiology of peripheral nervous system^{5, 6}, surprisingly, little is known about the potential of oral acitretin to cause peripheral nerve dysfunction. Side effects involving the central nervous system (CNS) definitely or probably due to oral isotretinoin administration include headache, depression, disulfiram-like reactions (headache, flushing following alcohol consumption), pseudotumor cerebri, dizziness, oculogyric crisis and decreased hearing^{7, 8}. Other reported side effects of oral isotretinoin include stiff-person syndrome, sinus tachycardia, and urinary retention^{9, 10}. Just recently two cases of sacroileitis and polyneuropathy were reported^{11, 12}. A number of cases of peripheral neuropathy (mainly sensory) associated with short or long-term etretinate have been reported previously¹³⁻²⁰.

Although oral isotretinoin is beneficial in numerous skin conditions, its side-effects and toxicities require careful monitoring by experienced physicians. The objective of this prospective neurological and neurophysiological study was to confirm possible side effects of oral isotretinoin treatment on peripheral nerve functions.

Patients and methods

This study was approved by the ethic committee of our university and written consent was obtained from each patient. We included 28 patients (4 males, 24 females, aged 21.93 ± 3.85 years) with no apparent neurological or neurophysiological findings. Subjects older than 40 years of age, and those with a history or evidence of oral neurotoxic drug or corticosteroid intake, alcohol misuse, exposure to toxic agents, head trauma, metabolic, neurological, vascular or autoimmune disease or any systemic disease and history of diabetes mellitus, lumbar or cervical disc hernia, or entrapment neuropathies were excluded. Also, the subjects were not using concomitant drugs such as benzoyl peroxide, or antibiotics such as tetracycline. The subjects with acne did not have any endocrine abnormalities that may predispose to neuropathy. Routine laboratory investigations including hepatitis B and C, serum vitamin B12 levels, antinuclear antibodies, anti-DNA antibodies,

thyroid function tests, parathyroid hormone and pregnancy testing for women yielded no abnormalities. The control group consist of 30 healthy volunteers (5 males, 25 females, aged 21.85 ± 3.88 years) who were referred to the EMG laboratory for reasons other than neurologic symptoms and had nerve conduction studies (NCS) values within the normal ranges. Moreover, these healthy people did not have certain discomforts.

The patients were given treatment with oral isotretinoin for papulopustular and nodulocystic acne. To exclude other causes of peripheral neuropathy, all patients underwent laboratory tests prior to treatment. The patients with normal findings in the first examination were given 1 mg/kg/day oral isotretinoin. Neurological examination and electromyographic studies were performed before and 6 months after the onset of isotretinoin treatment.

NEUROLOGIC EVALUATION

Clinical evaluation of neuropathy was based on Neuropathy Symptom Score (NSS) and Neurologic Disability Score (NDS)²¹. NSS assessed symptoms such as weakness, numbness, and pain which occur in neuropathy and the items were scored as present (=1) or absent (=0). NDS assessed functions of cranial nerves, tendon reflexes, muscle strength, sensation, and the items were scored as no deficit (=0), mild deficit (=1), moderate deficit (=2), severe deficit (=3) or absence of function/ the most severe deficit (=4).

NEUROPHYSIOLOGIC EVALUATION

Conventional motor and sensory nerve conduction studies

Methods suggested by Falck et al.²² were used for routine motor and sensory NCS. In all patients, bilateral posterior tibial, and common peroneal motor nerves, bilateral sural, dorsal sural, and medial dorsal cutaneous sensory nerves, medial plantar nerve, right median nerve, and ulnar motor and sensory nerves were studied with a Medelec Synergy electromyography machine. Surface bar recording and bipolar surface recording electrodes (Teca Corp.) were used in the NCS. Standard methods were used for the sural, median and ulnar sensory NCS. In the case of suspected carpal tunnel syndrome (CTS), bilateral median motor and sensory nerve studies were performed. Compound muscle action potential (CMAP) amplitude, distal latency, conduction velocity and minimum and maximum F-response latency were calculated for the motor NCS. Minimum F-response

Table 1. Neurophysiologic findings before and 6 months after the onset of oral isotretinoin treatment

Nerve		Motor conduction			Sensory conduction		
		DML (ms)	CMAP (mV)	CV (m/s)	F-wave (ms)	SAP (μ V)	SCV (m/s)
Median	Before	2.79 \pm 0.42	9.28 \pm 2.06	62.37 \pm 5.05	23.71 \pm 1.41	36.93 \pm 12.02	57.58 \pm 6.22
	6 months	2.98 \pm 0.44	8.88 \pm 2.26	57.29 \pm 6.20	25.21 \pm 4.13	30.19 \pm 12.52	54.79 \pm 5.58
	p	0.031*	0.425	0.000*	0.058	0.017*	0.019*
Ulnar	Before	2.39 \pm 0.38	11.06 \pm 2.42	61.53 \pm 5.50		38.18 \pm 20.32	56.54 \pm 4.84
	6 months	2.33 \pm 0.39	11.44 \pm 2.36	57.55 \pm 6.12		30.27 \pm 10.84	52.80 \pm 3.19
	p	0.515	0.576	0.001*		0.060	0.001*
Peroneal	Before	3.88 \pm 0.78	5.94 \pm 1.43	53.94 \pm 5.43	33.32 \pm 6.67		
	6 months	3.72 \pm 0.86	5.28 \pm 1.17	49.67 \pm 5.03	34.86 \pm 7.75		
	p	0.211	0.005*	0.000*	0.240		
Tibial	Before	4.29 \pm 0.84	10.46 \pm 3.08	48.96 \pm 3.88			
	6 months	3.92 \pm 0.69	9.22 \pm 2.91	44.49 \pm 4.84			
	p	0.049*	0.005*	0.000*			
Sural	Before					21.67 \pm 8.16	54.35 \pm 5.85
	6 months					17.71 \pm 5.83	48.55 \pm 4.80
	p					0.004*	0.000*
Dorsal sural	Before					18.65 \pm 6.71	49.59 \pm 4.26
	6 months					14.25 \pm 6.87	45.27 \pm 3.72
	p					0.002*	0.000*
Medial plantar	Before					19.81 \pm 7.24	53.10 \pm 5.39
	6 months					13.31 \pm 6.72	45.61 \pm 2.41
	p					0.000*	0.000*
Medial dorsal cutaneous	Before					17.79 \pm 7.20	52.44 \pm 5.21
	6 months					12.35 \pm 5.40	45.80 \pm 5.12
	p					0.000*	0.000*

*: p \leq 0.005

DML: distal motor latency; CMAP: amplitude of compound muscle action potential; MCV: motor conduction velocity; F wave: minimum F wave latency; SAP: amplitude of sensory action potential; SCV: sensory conduction velocity

latency was obtained using 20 stimulations. F-wave latencies of the upper and lower extremities were measured to exclude polyneuropathy, and cervical and lumbar radiculopathy. Skin temperatures were maintained between 31 and 34 °C in all subjects. Then conventional sensory and motor conduction studies were performed in lower and upper extremities. In NCS, motor latency was measured by assessing the starting point of negative deflection and amplitude was measured by calculating the peak points of negative and positive deflections. For motor nerve investigations, filter frequency was set to 5 Hz-10 kHz, sweeping rate to 5 ms/div, stimulus time to 0.2 ms, and stimulus frequency to 1/s. For sensory nerve investigations, filter frequency was set to 20 Hz-2 kHz, sweeping rate to 1 ms/div, stimulus time to 0.2 ms, and stimulus frequency to 1/s.

Medial plantar, medial dorsal cutaneous and dorsal sural nerve recordings

a) Both medial plantar nerves were stimulated by a pad electrode at the distal part of the recording electrode and medial part of the sole, between the

metatarsal bones toward the recording electrode and recording was performed orthodromically at medial malleolus over flexor retinaculum. Nerve conduction velocity (NCV), distal latency, and amplitudes were measured²².

b) Both medial dorsal cutaneous nerves were stimulated by a pad electrode at the distal part of the recording electrode and medial part of the sole, between the 1st and 2nd metatarsal bones toward the recording electrode. Recording was performed orthodromically on a 1/3 medial part of the line joining medial and lateral malleoli²³. Furthermore, the distal latency, and sensory action potential of these nerves were measured.

c) Both dorsal sural nerves were stimulated by a pad electrode at the distal part of the recording electrode. The stimulation site was posterior to the lateral malleolus, with the cathode placed 100 mm proximal from the recording electrode. The recording electrode was antidromically placed along a line from the stimulating site to the fifth toe over the lateral aspect of the foot. NCV, distal latency and amplitudes were measured. A ground electrode was placed on the dorsum of the foot at mid-

point between the recording and the stimulating electrodes²⁴.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using the SPSS 21.0 package program (IBM Corp, Armonk, NY). To prevent data loss, data of both extremities were pooled. The normality of the data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Paired samples t-test was used to compare 2 normally distributed variables and the Wilcoxon matched-pair signed rank test was used to compare 2 non-normally distributed variables. Descriptive statistics were expressed as the mean \pm SE. $p < 0.05$ indicated statistical significance.

Results

No significant differences were found in the mean age between patients and controls (21.93 ± 3.85 and 21.85 ± 3.88 , respectively) ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference in gender distribution between the patients group (4 males/24 females) and the control group (5 males/25 females) either.

During the six-month treatment period, no patient complained of myalgia, muscle stiffness, weakness or any other neuropathic symptoms (NSS= 0). The clinical neurological examination before and 6 months after the onset of treatment showed no abnormalities in any of the patients (NDS= 0). Evaluation of the serial neurophysiologic measurements revealed no changes that met abnormality criteria according to in-house normal values in 8 patients (28%). After 6 months of treatment, 20 patients (72%) exhibited one or more abnormal values in the tested parameters. After 6 months of treatment the dorsal sural nerve conduction velocity and amplitude values were within pathological range in 7 (39%) patients who were diagnosed with neuropathy despite sural nerve conduction velocity and amplitude values were normal. Patients who were detected to have polyneuropathy stopped the treatment at their own will. A considerable decrease in the mean amplitudes of CMAP of the peroneal, tibial nerves ($p=0.005$ and $p=0.005$, respectively) and mean values SAP of the sural, dorsal sural, medial plantar, medial dorsal cutaneous nerves ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$ and $p=0.000$, respectively) and an increase in the mean distal latencies of the median and tibial nerves ($p=0.031$ and $p=0.049$, respectively) were detected 6 months after the onset of treatment compared with pretreatment values in

all patients. Prolongation of the median or peroneal F-wave minimum latency was not seen in any patients. The results of the electrophysiological measurements performed before and 6 months after the onset of treatment are summarized in **Table 1**. Patients were informed about the possible significance of these subclinical findings. All patients who demonstrated subclinical electrophysiological abnormalities were planned to be followed for six months.

Discussion

The most effective drug known to have a positive effect on the secretion of sebum is isotretinoin (13-cis-retinoic acid). Therefore, it is successfully used in the treatment of otherwise treatment-resistant acne. The exact mechanism of isotretinoin to reduce sebum secretion is not clearly known yet²⁵. The exact pathogenesis of the acitretin-related sensorimotor polyneuropathy reported here has not yet been clarified. However, the temporary nature of this neuropathy suggests a failure of conduction and/or demyelination rather than an axonal degeneration as the underlying causative process. This hypothesis is supported by the results of an elegant in vitro and in vivo study by *Latasa et al.*²⁶, who showed that retinoic acid and other retinoids were potent inhibitors of peripheral nervous system myelination. Sensory nerve fibers are more likely to be affected from oral isotretinoin than motor fibers.

A MedLine search (1966 to 2017) revealed no report of peripheral neuropathy involving distal nerves, except sural nerve, due to isotretinoin^{9, 10, 12, 14, 27, 28}. To the best of our knowledge, this prospective study is the first to identify the comprehensive electrophysiological evidence of peripheral sensory neuropathy under oral isotretinoin therapy.

Previously we showed that the sensitivity and specificity of medial dorsal cutaneous nerve and medial plantar nerve sensory conduction abnormalities were higher in the diagnosis of diabetic polyneuropathy compared to sural nerve conduction abnormalities²⁹. Thus, we examined distal end nerves assuming that distal end nerves were involved and damaged earlier than the sural nerve. Peripheral motor and sensory neurophysiological abnormalities are not generally discussed in reviews of systemic isotretinoin side effects. However, peripheral sensory, motor or sensorimotor neuropathies have been reported in several cases in association with short- and long-term oral-retinoid treatments^{9-11, 13-20, 26, 28}. In these reports, complete remission of neuropathy occurred in 10 days to 2.5 years after cessation of

oral retinoid therapy, and clinical or electrophysiological peripheral neuropathies were detected in 10 days to 4 years after the onset of therapy. In a study examining the effects of acitretin on peripheral nerves, 23% and 69% of the sensory nerves were found to be affected by 1 and 3 months of treatment, respectively¹⁸. Chroni et al.¹⁸ observed decreases in the mean amplitude of SAP of the superficial peroneal nerve after 1 and 3 months of therapy. Chroni et al.³⁰ also described a subacute sensorimotor polyneuropathy, which became clinically overt after the onset of treatment with oral acitretin. They observed mild-increased F chronodispersion. Also, they observed 1 patient who developed a sensorimotor polyneuropathy after 3 months of oral acitretin therapy and two patients who manifested a peripheral sensory neuropathy after 3 and 4 months of acitretin administration¹⁹. In our study 8 patients (28%) had no electrophysiologically proved peripheral neuropathy. In opposite, after 6 months of therapy 20 patients (72%) showed one or more abnormal values in the tested parameters.

Furthermore, there were statistically significant differences in the lower extremities between the pre- and post-treatment period. The authors demonstrated that sensory nerve conduction could have been affected before clinical features appeared¹⁸. After 6 months of treatment, dorsal sural nerve transmission and amplitude values were within pathological range in 7 (39%) of the patients diagnosed with polyneuropathy, although sural nerve transmission and amplitude values were normal. These subclinical abnormalities predominantly affect the sensory conduction parameters. In our study, significant decreases in the mean amplitudes of CMAP of the peroneal, tibial nerves and mean SAP values of all sensory nerves, and an increase in mean distal latencies of the median, and the tibial nerves were detected 6 months after the onset of treatment compared with pretreatment values in all patients. This finding implies that, in addition to the sensory fiber dysfunction, there might be an involvement of at least some of the fastest conducting large myelinated motor fibers. In recent years, toxicity and potential side-effects of isotretinoin, a drug that is gradually becoming more commonly used, has been recognized. These changes seem to be of interest for neurophysiologists rather than clinicians. The most plausible explanation for these

results is sensory nerves being more sensitive to acitretin compared to motor nerves. Thus, we suggest that sensory nerve fibers are more sensitive to isotretinoin. Also, the importance of examining the dorsal sural nerve which is a distal end nerve that is not routinely assessed in neuropathy test is revealed once more. The results being presented as case reports may indicate the significance of our study. Although this dysfunction (neuropathy) was subclinical in our patients, both patients and dermatologists should be informed about this potential side-effect of oral isotretinoin.

Two years ago, Chroni et al.²⁸ reported a case of a psoriatic patient with normal pretreatment neurologic and neurophysiologic findings, who developed a sensorimotor polyneuropathy after 1 month of oral acitretin treatment. However, in our prospective study, the number of subjects was higher and the study was more comprehensive.

Conclusions

Our study suggests that neurotoxic adverse effects observed in patients using isotretinoin require close electrophysiological monitoring. We clearly recommend that nerve conduction studies be done before and during oral isotretinoin therapy, especially as this is an effective therapy and the side-effects are subclinical. Also, our recommendation that the therapy would be stopped if abnormalities were found on nerve conduction studies (especially if the abnormalities are limited to the dorsal sural nerve as was seen in the majority of patients and the patients are asymptomatic).

Based on these results, we assumed that demyelinating neuropathy develops due to the treatment. Axonal damage might also be possible according to the electrophysiological findings of our study. We suggest that further follow up would be important to demonstrate, that the neuropathy really reversible, or not. Finally, we recommend that the duration of the isotretinoin therapy should be less than 6 months (or similar).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S150-7.
2. Hibi S, Kikuchi K, Yoshimura H, et al. Syntheses and structure-activity relationships of novel retinoid X receptor agonists. *J Med Chem* 1998;41(17):3245-52. <https://doi.org/10.1021/jm980058c>
3. Tippmann F, Hundt J, Schneider A, et al. Up-regulation of the α -secretase ADAM10 by retinoic acid receptors and acitretin. *FASEB J* 2009;23(6):1643-54. <https://doi.org/10.1096/fj.08-121392>
4. Arrieta O, Hernandez-Pedro N, Fernandez-Gonzalez-Aragon MC, et al. Retinoic acid reduces chemotherapy-induced neuropathy in an animal model and patients with lung cancer. *Neurology* 2011;77(10):987-95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822e045c>
5. Barres BA, Lazar MA, Raff MC. A novel role for thyroid hormone, glucocorticosteroids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development. *Development* 1994;210:1097-108.
6. Mey J, Schrage K, Wessels I, et al. Effects of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF α on the intracellular localization of retinoid receptors in Schwann cells. *Glia* 2007;55(2):152-64. <https://doi.org/10.1002/glia.20444>
7. Bigby M, Stern RS. Adverse reaction to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(3):543-52.
8. Griffin JP. A review of the literature on benign intracranial hypertension associated with medication. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1992;11(1):41-57.
9. Chroni E, Sakkis T, Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Paschalis C, et al. Stiff-person syndrome associated with oral isotretinoin treatment. *Neuromuscul Disord* 2002;12(9):886-88. [https://doi.org/10.1016/S0960-8966\(02\)00118-9](https://doi.org/10.1016/S0960-8966(02)00118-9)
10. Charalabopoulos K, Papalimneou V, Charalabopoulos A, Hatzis J. Two new adverse affects of isotretinoin. *British Journal of Dermatology* 2003;148(3):593. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05209_1.x
11. Eksioğlu E, Öztekin F, Unlu E, Cakci A, Keyik B, Karadavut IK. Sacroiliitis and polyneuropathy during isotretinoin treatment. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(2):122-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02532.x>
12. Çakır T, Suba ı V, Bilgili A, Demirdal ÜS, Ülker RN. A case with bilateral sacroiliitis and polyneuropathy development due to isotretinoin use. *Arch Rheumatol* 2014;29(4):304-8. <https://doi.org/10.5606/archrheumatol.2014.4515>
13. Danon MJ, Carpenter S, Weiss V, Garvin JS. Sensory neuropathy associated long-term etretinate therapy. *Neurology* 1986;36(Suppl. 1):321.
14. Aydoğan K, Karli N. Effects of oral isotretinoin therapy on peripheral nerve functions: a preliminary study. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(1):81-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02688.x>
15. Hammer CJ, Carter C, Hanifin JM. Peripheral neuropathy during etretinate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2):272-3. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)81154-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(08)81154-1)
16. Lister RK, Lecky BR, Lewis-Jones MS, Young CA. Acitretin induced myopathy. *Br J Dermatol* 1996;134(5):989-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb06350.x>
17. Chroni E, Pasmatzis E, Monastirli A, Georgiou S, Katsoulas G, Polychronopoulos P, et al. Short-term oral isotretinoin therapy does not cause clinical or subclinical peripheral neuropathy. *J Dermatolog Treat* 2006;17(1):6-8. <https://doi.org/10.1080/09546630500497249>
18. Chroni E, Georgiou S, Monastirli A, Paschalis C, Tsambaos D. Effects of short term oral acitretin therapy on peripheral nerve function: a prospective neurological and neurophysiological study. *Acta Derm Venereol* 2001;81(6):423-5. <https://doi.org/10.1080/000155501317208372>
19. Tsambaos D, Sakkis T, Chroni E, Koniavitou K, Monastirli A, Pasmatzis E, et al. Peripheral sensory neuropathy associated with short-term oral acitretin therapy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16(1):46-9. <https://doi.org/10.1159/000068287>
20. Yamaji S, Kanamori H, Mishima A, Fujisawa S, Motomura S, Mohri H. All-trans retinoic acid-induced multiple mononeuropathies. *Am J Hematol* 1999;60(4):311. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8652\(199904\)60:4<311::aid-ajh11>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8652(199904)60:4<311::aid-ajh11>3.0.co;2-r)
21. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, Service FJ, O'Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose and myoinositol related to sural nerve morphology. *Ann Neurol* 1980;8(6):590-6. <https://doi.org/10.1002/ana.410080608>
22. Falck B, Stålberg E, Bischoff C. Sensory nerve conduction studies with surface electrodes. *Methods Clin Neurophys* 1994;5:1-20.
23. Oh SJ. Clinical electromyography: nerve conduction studies. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 2003. pp. 270.
24. Oh SJ. Uncommon nerve conduction studies. In: Oh SJ (ed.). Clinical electromyography: nerve conduction studies. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 2003. pp. 290-2. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00088-3](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00088-3)
25. Kuenzli S, Saurat JH. Retinoids. In: Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Schaffer J (eds). 2nd ed. New York, NY, USA. 2008. p. 1935-48.
26. Latasa M-J, Ituero M, Moran-Gonzalez A, Aranda A, Cosqaya JM. Retinoic acid regulates myelin formation in the peripheral nervous system. *Glia* 2010;58(12):1451-64. <https://doi.org/10.1002/glia.21020>
27. Fiallo P. 1996; Severe acute myopathy induced by isotretinoin. *Arch Dermatol* 132(12):1521-2. <https://doi.org/10.1001/archderm.132.12.1521>
28. Chroni E, Monastirli A, Sophia G, Pasmatzis E, Papathanasopoulos P, Tsambaos D. Sensorimotor polyneuropathy after a 1-month treatment with oral acitretin. *Clin Neuropharm* 2014;37(5):151-3. <https://doi.org/10.1097/wnf.0000000000000043>
29. Altun Y, Demirkol A, Tumay Y, Ekmekci K, Unsal I, Koyluoglu AC, et al. The medial plantar and medial peroneal cutaneous nerve conduction studies for diabetic polyneuropathy. *Neurol Sci* 2011;32(5):849-54. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0669-2>
30. Chroni E, Monastirli A, Pasmatzis E, Sakkis Th, Georgiou S, Paschalis C, et al. Sensorimotor polyneuropathy after a three-month oral acitretin therapy. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(6):310-2. <https://doi.org/10.1097/00002826-200211000-00006>

SOMATOSENSORY AMPLIFICATION ABSORPTION CONTRIBUTE TO ELECTROSENSITIVITY

Ferenc KÖTELES¹, Péter SIMOR^{2,3}, Renáta SZEMERSZKY¹

¹Institute of Health Promotion and Sport Sciences, ELTE Eötvös Loránd University, Budapest

²Institute of Psychology, ELTE Eötvös Loránd University, Budapest

³Institute of Behavioural Sciences, Semmelweis University, Budapest



English | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0165> | www.elitmed.hu

SZOMATOSZENZOROS AMPLIFIKÁCIÓ, ABSZORPCIÓ ÉS ELEKTROMÁGNESES HIPERSZENZITIVITÁS

Köteles F; Simor P; Szemerszky R

Ideggyogy Sz 2019;72(5-6):165-170.

Background – Two trait-like characteristics, somatosensory amplification and absorption, have been associated with symptom reports and idiopathic environmental intolerances in past research.

Purpose – As the two constructs are not connected with each other, their independent contribution to symptom reports and electromagnetic hypersensitivity, as well as their interaction can be expected.

Methods – On-line questionnaire.

Patients – 506 college students completed an on-line questionnaire assessing absorption, somatosensory amplification, negative affect, somatic symptoms, and electromagnetic hypersensitivity.

Results – Somatosensory amplification ($\beta = 0.170$, $p < 0.001$) and absorption ($\beta = 0.128$, $p < 0.001$) independently contributed to somatic symptoms after controlling for gender and negative affect ($R^2 = 0.347$, $p < 0.001$). Similarly, somatosensory amplification ($OR = 1.082$, $p < 0.05$) and absorption ($OR = 1.079$, $p < 0.01$) independently contributed to electromagnetic hypersensitivity after controlling for somatic symptoms, gender, and negative affect (Nagelkerke $R^2 = 0.134$, $p < 0.001$). However, no interaction effects were found.

Discussion – Somatosensory amplification and absorption independently contribute to symptom reports and electromagnetic hypersensitivity.

Conclusion – The findings suggest that psychological mechanisms underlying symptom reports and electromagnetic hypersensitivity might be heterogeneous.

Keywords: *absorption, somatosensory amplification, electromagnetic hypersensitivity, nocebo, medically unexplained symptoms*

Célkitűzés – Korábbi kutatások alapján a tünetészleléshez és a különféle idiopathiás környezeti intoleranciákhoz két vonásjellegű jellemző, a szomatoszenzoros amplifikáció és az abszorpció is kapcsolódik.

Kérdésselvetés – Mivel a két vonás kevés átfedést mutat egymással, feltételezhető egyrészt az, hogy függetlenül járulnak hozzá mind a tünetek észleléséhez, mind az elektromágneses hiperszenzitivitáshoz, másrészt az is, hogy kölcsönhatásba léphetnek egymással.

A vizsgálat módszere – Online kérdőíves vizsgálat.

A vizsgálat alanyai – 506 egyetemi hallgató töltött ki egy kérdőívcsomagot, ami a szomatoszenzoros amplifikációs tendenciát, az abszorpciót, a negatív affektivitást, a mindennapi testi tüneteket, valamint az elektromágneses hiperszenzitivitást mérte.

Eredmények – A lineáris regressziós elemzésben mind a szomatoszenzoros amplifikáció ($\beta = 0,170$, $p < 0,001$), mind az abszorpció ($\beta = 0,128$, $p < 0,001$) kapcsolódott a mindennapi tünetekhez, a nem és a negatív affektivitás kontrollálását követően is ($R^2 = 0,347$, $p < 0,001$). Mind a szomatoszenzoros amplifikáció ($OR = 1,082$, $p < 0,05$), mind az abszorpció ($OR = 1,079$, $p < 0,01$) szignifikánsan hozzájárult az elektromágneses hiperszenzitivitáshoz a testi tünetek, a nem és a negatív affektivitás kontrollálását követően is (bináris logisztikus regressziós elemzés, Nagelkerke $R^2 = 0,134$, $p < 0,001$). Interakciós hatást egyik elemzésben sem találtunk.

Következtetések – A szomatoszenzoros amplifikáció és az abszorpció egymástól függetlenül járulnak hozzá a tünetészleléshez. A tünetriportok és az elektromágneses hiperszenzitivitás mögött többféle pszichológiai mechanizmus húzódhat meg.

Kulcsszavak: *abszorpció, szomatoszenzoros amplifikáció, elektromágneses hiperszenzitivitás, nocebo, orvosiilag megmagyarázatlan tünetek*

Correspondent: Ferenc KÖTELES, Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University; 1117 Budapest, Bogdánfy Ödön u. 10. E-mail: koteles.ferenc@ppk.elte.hu
<https://orcid.org/0000-0001-5460-5759>

Érkezett: 2018. május 8. Elfogadva: 2018. június 6.

A considerable proportion of symptoms that patients report to their physicians cannot be explained by pathophysiological processes, and thus are considered medically unexplained symptoms (MUS)^{1, 2}. For the cases when MUS show characteristic patterns and become chronic, such as chronic fatigue syndrome and fibromyalgia, the term functional somatic syndromes was proposed¹. The overlaps among these syndromes with respect to symptoms and comorbidities are so large that their integration into a single diagnostic category was also suggested³.

Idiopathic environmental intolerances (IEI) can be regarded as a facet of MUS⁴. Their most distinct feature is that symptoms are attributed to various environmental factors (e.g. chemicals or electromagnetic fields) which do not impact the majority of the population. This is why these conditions have originally been called hypersensitivities, e.g. multiple chemical hypersensitivity or electromagnetic hypersensitivity. Later, as provocation studies did not support the causal role of the suspected factors in the maintenance of the respective conditions^{5, 6}, the use of the etiologically more neutral idiopathic environmental intolerance was suggested⁷. Research in the area today focuses primarily on possible psychological (top-down) etiological factors, for example classical conditioning or expectations (nocebo phenomenon)^{8, 9}.

As the impact of psychological factors on MUS appears substantial, exploration of stable (trait-like) personality characteristics that are reliably associated with these conditions might be helpful to better understand the phenomenon. Two characteristics related to symptom reports are female gender and negative affectivity¹⁰. The former was explained on a psychobiological basis (basically as an interaction between biological features and cultural factors), while the latter was understood as a special cognitive bias^{11, 12}.

Somatosensory amplification (SSA), the proneness to experience somatic sensation as intense, noxious, and disturbing, is associated with both symptom reporting and negative affect¹³. As it is also linked to body focus, SSA was formerly conceptualized as a blend of body focused attention and negative affect (or anxiety) which leads to the enhancement and misinterpretation of body signals^{13, 14}. Recently, it has been suggested that sensitivity to threats to the integrity of the body would be a better explanation¹⁵, and SSA is not characterized by higher levels of sustained attention¹⁶. The role of SSA in nocebo related symptom reports was demonstrated¹⁷. Moreover, SSA was associated with IEI attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) and predicted symptom reports in both actual and sham electromagnetic fields^{9, 18}.

Another trait-like characteristic reliably associated with symptom reports is absorption. Absorption is the tendency to become immersed in external (sensory) and internal (memories, imagination) experiences which often leads to altered states of consciousness¹⁹. Its most important feature is “total attention”, i.e. when the available representational capacity is entirely dedicated to experiencing and modelling the object in focus¹⁹. In consequence, the experience or sensation in focus will be amplified at the expense of other representations. One can also be absorbed in neutral body sensations, such as breathing, as well as symptoms^{19, 20}. Thus, absorption tendency might play a role in experiencing and reporting of symptoms⁸. In empirical research, absorption was associated with various forms of IEI^{21, 22}.

According to the empirical findings from studies where SSA and absorption were assessed simultaneously, the two traits are not ($r = 0.15$)²³ or only weakly ($r = 0.25-0.26$, $p < 0.05$)^{21, 24} connected with each other. This raises the possibility that they might independently contribute to symptom reports. Moreover, their interaction is also possible, i.e. those with high levels on both constructs would show disproportionately more symptoms.

In the current study, six hypotheses were tested as follows. It was expected that both SSA and absorption would be independently associated with somatic symptoms (H1 and H2, respectively). Moreover, their interaction was also assumed (H3). Similarly, the independent contribution of SSA (H4) and absorption (H5) to IEI-EMF and their interaction (H6) were also hypothesized.

Method

PARTICIPANTS

The questionnaires were completed on-line in Hungarian. Participants were undergraduate university students ($N = 506$; age: 20.1 ± 1.67 yrs; 22.8% female) following studies in economics or engineering at Budapest University of Technology and Economics. They received no reward for their participation. The study was approved by the Research Ethical Committee of the university (Approval Nr.: 2016/077), participants signed an informed consent form before completing the questionnaires.

QUESTIONNAIRES

Negative affect (NA), the general dimension of subjective distress and unpleasurable engagement, was assessed using the NA scale of Positive and Negative

Table 1. Descriptive statistics (mean±standard deviation values) of and Pearson correlation coefficients between the assessed variables (n = 506)

	M±SD	Somatosensory amplification	Negative affect	Somatic symptoms
Absorption	17.14±6.770	0.26***	0.11*	0.25***
Somatosensory amplification	27.28±5.569		0.35***	0.37***
Negative affect	20.98±6.264	–		0.46***
Somatic symptoms	6.19±4.23	–	–	

Note: * : p < 0.05; ***: p < 0.001

Affect Schedule (PANAS)²⁵. The NA scale consists of ten items, which are evaluated on a 5-point Likert scale (1: *not at all* ... 5: *extremely*) with respect to the last 4 weeks. Higher total scores refer to higher levels of NA. Internal consistency (Cronbach's α) of the NA scale in the present study was 0.84.

The prevalence and intensity of subjective somatic symptoms were assessed using the Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Severity Scale (PHQ-15)². The PHQ-15 is a 15-item scale designed to measure the prevalence of the most common body symptoms on a 3-point Likert scale (0: *not bothered at all* ... 2: *bothered a lot*) with respect to the last 2 weeks; it was also proposed as a diagnostic tool for a new and broader category of somatoform disorders. The Hungarian version showed good psychometric properties in previous studies²⁴, its Cronbach's α coefficient was 0.76 in the present study.

Somatosensory amplification, i.e., the tendency to experience somatic sensation as intense, noxious, and disturbing, was measured using the Somatosensory Amplification Scale (SSAS)^{13, 26}. The SSAS is a 10-item scale, items are rated on a 5-point Likert scale (1: *not at all* ... 5: *extremely*). Higher scores refer to higher levels of amplification tendency. Internal consistency of scale was 0.67 in the present study.

Absorption, i.e. the openness to absorbing and self-altering experiences, was assessed using the Tellegen Absorption Scale (TAS)^{19, 24}. The scale consists of 34 items rated in a binary (yes or no) scale; higher scores indicate higher absorption tendency. Cronbach's α coefficient was 0.86 in the present study.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was carried out using the SPSS v21 software. Variables' associations were estimated by Pearson-correlation. To analyze their hypothesized interactions, the SSAS and TAS scores were centered (i.e. the respective mean was subtracted from the individual scores for all participants), and an interaction term was calculated as the product of the

two centered values. Hypothesis 1 and 2 were checked using multiple linear regression analysis with PHQ-15 score as criterion variable. Predictor variables were entered using the ENTER method in three steps: (Step 1) gender and negative affect as control variables, (Step 2) SSAS and TAS scores, and (Step 3) the interaction term. Hypothesis 3 and 4 were investigated with a binary logistic regression analysis with IEI-EMF score as criterion variable. Predictor variables were entered using the ENTER method in three steps: (Step 1) gender, negative affect, and PHQ-15 score as control variables, (Step 2) SSAS and TAS scores, and (Step 3) the interaction term.

Results

Descriptive statistics and correlation coefficients are presented in **Table 1**. Absorption showed weak connections with SSAS, NA, and PHQ-15 scores. Similarly, SSA was weakly associated with NA and PHQ-scores. 10.5% of participants (53 individuals) categorized themselves as being hypersensitive to electromagnetic fields.

In the multiple linear regression analysis, both SSAS and TAS scores significantly contributed to somatic symptom score even after controlling for gender and negative affect. However, their interaction term was not significant. The final equation explained 34.7% of the total variance (p < 0.001) (for details, see **Table 2**).

Concerning IEI-EMF, the significant contributions of both SSA and absorption were found in the binary logistic regression equation after controlling for gender, negative affect, and somatic symptoms. Similar to the previous analysis, the interaction term proved to be non-significant (for details, see **Table 3**).

Discussion

In a cross-sectional study with the participation of 506 young healthy adults, somatosensory amplification and absorption independently contributed to somatic

Table 2. Regression coefficients in the three steps of the multiple linear regression analysis with somatic symptom score as criterion variable

	Step 1 R ² = 0.296 p < 0.001			Step 2 ΔR ² = 0.050 p < 0.001			Step 3 ΔR ² = 0.002 p = 0.223		
	B ± SE	95% CI	Standardized β	B ± SE	95% CI	Standardized β	B ± SE	95% CI	Standardized β
Gender	2.993±0.381	2.244–3.742	0.297***	2.548±0.376	1.810–3.286	0.253***	2.545±0.375	1.807–3.282	0.252***
Negative affect	0.279±0.026	0.229–0.329	0.413***	0.234±0.026	0.182–0.285	0.346***	0.234±0.026	0.182–0.285	0.346***
Somatosensory amplification	–	–	–	0.129±0.030	0.070–0.189	0.170***	0.132±0.030	0.072–0.192	0.174***
Absorption	–	–	–	0.080±0.024	0.034–0.127	0.128**	0.079±0.024	0.033–0.125	0.126**
Somatosensory amplification x absorption	–	–	–	–	–	–	0.005±0.004	0.003–0.013	0.044

Note: ** : p < 0.01; ***: p < 0.001

symptoms and IEI-EMF. However, their interaction was not supported by the analysis in either case.

Concerning subjective somatic symptoms, both female gender and higher levels of negative affect showed a significant contribution. These findings are in accordance with previous empirical results and models of symptom perception^{10, 27}. In line with our research hypothesis, both somatosensory amplification and absorption contributed to symptom reports even after controlling for the aforementioned vari-

ables. For SSA, this finding supports the notion that, contrary to past proposals²⁸, the construct is not equal to negative affect and has additional explanatory power in the understanding of symptom reports¹⁵. Although absorption showed a weak association with negative affect, SSA, and symptom reports in the correlation analysis, its contribution to symptoms remained significant after controlling for the former two constructs. This supports the idea that the underlying psychological mechanisms are different: SSA

Table 3. Regression coefficients in the three steps of the binary logistic regression analysis with IEI-EMF as criterion variable

	Step 1 Nagelkerke R ² = 0.056 p = 0.003		Step 2 Nagelkerke R ² = 0.134 p < 0.001		Step 3 Nagelkerke R ² = 0.134 p < 0.001	
	B ± SE	OR (95% CI)	B ± SE	OR (95% CI)	B ± SE	OR (95% CI)
Gender	0.265±0.345	1.304 (.663–2.563)	0.127±0.353	1.135 (0.568–2.266)	0.128±0.353	1.136 (0.569–2.271)
Negative affect	0.032±0.025	1.033 (.983–)1.086	0.022±0.027	1.022 (0.970–1.077)	0.022±0.027	1.022 (0.970–1.077)
Somatic symptoms	0.076±0.037	1.078* (1.003–1.160)	0.031±0.039	1.031 (0.955–1.113)	0.030±0.039	1.031 (0.954–1.113)
Somatosensory amplification	–	–	0.079±0.031	1.082* (1.019–1.149)	0.076±0.032	1.079* (1.013–1.150)
Absorption	–	–	0.076±0.024	1.079** (1.030–1.131)	0.074±0.026	1.077** (1.024–1.133)
Somatosensory amplification x absorption	–	–	–	–	0.001±0.004	1.001 (0.993–1.009)

Note: IEI-EMF: idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields; * : p < 0.05; ** : p < 0.01

represents a primary (automatic) evaluation process, while absorption refers to a non-evaluative submersion in the somatic experience. The lack of interaction between the two constructs is also in accordance with this concept, as the above described psychological mechanisms are rather incompatible with each other. In our view, high levels of absorption reflect a special information-processing style favouring emotionally- and perceptually-driven, associative processes over conventional, verbally structured evaluative processes. This way, absorption can similarly amplify positive and negative experiences depending on the content of the representation. On the other hand, SSA reflects “categorical” interpretations of mainly adverse, bodily sensations. In this sense, the content of the representation (i.e. bodily sensations) is fundamental and determines the adverse experiences that are measured by SSA.

As hypothesized, SSA and absorption also contributed to IEI-EMF even after controlling for symptoms, the most salient feature of the condition. IEI-EMF refers to a functional somatic syndrome (i.e. a characteristic pattern of symptoms that is attributed to a well-defined environmental factor), which appears to be more serious and threatening than individual symptoms. Therefore, its association with SSA after partialling out symptoms can be explained by the threat perception approach¹⁵. Concerning absorption, it was proposed that electromagnetic hypersensitivity can be considered as an overvalued idea, i.e. a strong preoccupation (still not a delusion) that is not supported by available evidence²⁹. As attention can be occupied with internal images and fantasies, the overvalued idea approach can explain the finding that absorption remains connected with IEI-EMF even after controlling for symptoms.

Understanding the psychological factors underlying symptom reports and electromagnetic hypersensitivity might also contribute to the development of treatment protocols. For instance, the identification of the role of somatosensory amplification in relation to adverse experiences and false beliefs could be crucial to the development of personalized cogni-

tive behavior therapies that focus on the correction of maladaptive schemas and automatic negative evaluations. Similarly, a patient prone to absorption might benefit from treatments using guided imagery and positive suggestions.

The current study has shortcomings that limit its generalizability. Most importantly, a non-representative and special sample (university students) was used. Second, no conclusions can be drawn about causality due to its cross-sectional design. Finally, the assessment of IEI-EMF with only a single yes-or-no question is also criticized³⁰.

Keeping these limitations in mind, this is the first study that assesses SSA and absorption simultaneously in the context of symptom reports and IEI-EMF. The findings indicate that very different psychological mechanisms can lie behind both phenomena. Thus, their etiology and phenomenology can be heterogeneous as well.

Conclusion

Somatosensory amplification and absorption independently contribute to symptom reports and electromagnetic hypersensitivity. This suggests that the underlying psychological mechanisms might also be heterogeneous.

Declaration of interest: none.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by the Hungarian National Scientific Research Fund (K 109549, K 124132) and the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (for R. Szemerszky). Péter Simor was supported by the Hungarian Scientific Research Fund (NKFI FK 128100) of the National Research, Development and Innovation Office and by the UNKP-18-4 (Bolyai +) New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities and by the Bolyai János Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences.

REFERENCES

1. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999;130:910-21. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016>
2. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med* 2002;64:258-66. <https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008>
3. Kanaan RAA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* 2007; 69:855-9. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e31815b001a>
4. Bailer J, Witthöft M, Paul C, Bayerl C, Rist F. Evidence for overlap between idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychosom Med* 2005;67:921-9. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000174170.66109.b7>

5. Rubin GJ, Das Munshi J, Wessely S. Electromagnetic hypersensitivity: a systematic review of provocation studies. *Psychosom Med* 2005;67:224-32. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000155664.13300.64>
6. Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S. Idiopathic environmental intolerance: Part 2: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the psychogenic theory. *Toxicol Rev* 2003;22:247-61. <https://doi.org/10.2165/00139709-200322040-00006>
7. WHO. Electromagnetic Hypersensitivity. editors, Kjell Hanson Mild, Mike Repacholi, Emilie van Deventer and Paolo Ravazzani. Prague, Czech Republic: proceedings, International Workshop on Electromagnetic Field Hypersensitivity; 2006.
8. van den Bergh O, Brown RJ, Petersen S, Withhöft M. Idiopathic Environmental Intolerance: A Comprehensive Model. *Clinical Psychological Science* 2017;5:551-67. <https://doi.org/10.1177/2167702617693327>
9. Dömötör Z, Doering BK, Köteles F. Dispositional aspects of body focus and idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *Scand J Psychol* 2016;57:136-43. <https://doi.org/10.1111/sjop.12271>
10. Pennebaker JW. Psychological bases of symptom reporting: perceptual and emotional aspects of chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1994;10:497-511.
11. Aronson KR, Barrett LF, Quigley KS. Emotional reactivity and the overreport of somatic symptoms: Somatic sensitivity or negative reporting style? *J Psychosom Res* 2006;60:521-30. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.09.001>
12. Watson D, Pennebaker JW. Health complaints, stress, and distress: exploring the central role of negative affectivity. *Psychol Rev* 1989;96:234-54. <https://doi.org/10.1037//0033-295x.96.2.234>
13. Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL. The Somatosensory Amplification Scale and its relationship to hypochondriasis. *J Psy Res* 1990;24:323-34. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(90\)90004-a](https://doi.org/10.1016/0022-3956(90)90004-a)
14. Köteles F, Doering BK. The many faces of somatosensory amplification: The relative contribution of body awareness, symptom labeling, and anxiety. *J Health Psychol* 2016;21:2903-11. <https://doi.org/10.1177/1359105315588216>
15. Köteles F, Withhöft M. Somatosensory amplification - An old construct from a new perspective. *Journal of Psychosomatic Research* [online serial]. 2017;0. Accessed at: [http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999\(17\)30713-4/abstract](http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999(17)30713-4/abstract). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.07.011>
16. Tihanyi BT, Ferentzi E, Köteles F. Characteristics of attention-related body sensations. Temporal stability and associations with measures of body focus, affect, sustained attention, and heart rate variability. *Somatosensory & Motor Research* 2017;34:179-84. <https://doi.org/10.1080/08990220.2017.1384720>
17. Doering BK, Szécsi J, Bárdos G, Köteles F. Somatosensory amplification is a predictor of self-reported side effects in the treatment of primary hypertension: a pilot study. *Int J Behav Med Epub* 2016 Jan 15:1-6. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9536-0>
18. Szemerszky R, Gubányi M, Árvai D, Dömötör Z, Köteles F. Is There a Connection Between Electrosensitivity and Electrosensibility? A Replication Study. *Int J Behav Med* 2015;22:755-63. <https://doi.org/10.1007/s12529-015-9477-z>
19. Tellegen A, Atkinson G. Openness to absorbing and self-altering experiences ("absorption"), a trait related to hypnotic susceptibility. *J Abnorm Psychol*. 1974;83:268-77. <https://doi.org/10.1037/h0036681>
20. Rosen C, Jones N, Chase KA, Melbourne JK, Grossman LS, Sharma RP. Immersion in altered experience: An investigation of the relationship between absorption and psychopathology. *Conscious Cogn* 2017;49:215-26. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2017.01.015>
21. Skovbjerg S, Zachariae R, Rasmussen A, Johansen JD, Elberling J. Attention to bodily sensations and symptom perception in individuals with idiopathic environmental intolerance. *Environ Health Prev Med* 2010;15:141-50. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0120-y>
22. Withhöft M, Rist F, Bailer J. Evidence for a specific link between the personality trait of absorption and idiopathic environmental intolerance. *J Toxicol Environ Health Part A* 2008;71:795-802. <https://doi.org/10.1080/15287390801985687>
23. Zachariae R, Paulsen K, Mehlsen M, Jensen AB, Johanson A, von der Maase H. Anticipatory nausea: the role of individual differences related to sensory perception and autonomic reactivity. *Ann Behav Med* 2007;33:69-79. https://doi.org/10.1207/s15324796abm3301_8
24. Simor P, Köteles F, Bódizs R. Submersion in the experience: The examination of the Tellegen Absorption Scale in an undergraduate university sample. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2011;12:101-23. <https://doi.org/10.1556/mental.12.2011.2.1>
25. Gyollai Á, Simor P, Köteles F, Demetrovics Z. The Psychometric properties of the Hungarian version of the original and short form of Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2011;13:73-9.
26. Köteles F, Bárdos G. Nil nocere? A nocebo-jelenség. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2009;64:697-727. <https://doi.org/10.1556/mpszle.64.2009.4.5>
27. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic symptom reporting in women and men. *J Gen Intern Med* 2001; 16:266-75. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016004266.x>
28. Aronson KR, Barrett LF, Quigley KS. Feeling your body or feeling badly: evidence for the limited validity of the Somatosensory Amplification Scale as an index of somatic sensitivity. *J Psychosom Res* 2001;51:387-94. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00216-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00216-1)
29. Hausteiner C, Bornschein S, Zilker T, Henningsen P, Förstl H. Dysfunctional cognitions in idiopathic environmental intolerances (IEI)—an integrative psychiatric perspective. *Toxicol Lett* 2007;171:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.04.010>
30. Baliatsas C, Kamp IV, Lebreit E, Rubin GJ. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): A systematic review of identifying criteria. *BMC Public Health* 2012;12:643. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-643>

THE PREVALENCE OF SARCOPENIA AND DYNAPENIA ACCORDING TO STAGE AMONG ALZHEIMER-TYPE DEMENTIA PATIENTS

Tamer YAZAR¹, Hülya OLGUN YAZAR²

¹Ordu State Hospital, Neurology, Ordu, Turkey

²Ordu University Education and Research Hospital, Neurology, Ordu, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0171> | www.elitmed.hu

A SARCOPENIA ÉS A DYNAPENIA PREVALENCIÁJA A KÜLÖNBÖZŐ STÁDIUMÚ ALZHEIMER-TÍPUSÚ DEMENTIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK KÖRÉBEN

Yazar T, MD; Olgun Yazar H, MD

Ideggyogy Sz 2019;72(5-6):171-179.

Aim – In this study, the aim was to identify the prevalence of sarcopenia and dynapenia according to disease stage among Alzheimer-type dementia (AD) patients and collect data to suggest precautions related to reducing the disease load.

Method – The study was completed with 127 patients separated into stages according to Clinical Dementia Rating Scale (CDR) criteria and 279 healthy volunteers aged 18-39 years and 70-80 years abiding by the exclusion criteria who agreed to participate in the research. Our prospective and cross-sectional study applied the CDR and mini mental test (MMSE) to patients with disorder in more than one cognitive area and possible AD diagnosis according to NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) diagnostic criteria. The patient and control groups had skeletal muscle mass index (SMMI), muscle strength and physical performance assessed with sarcopenia diagnosis according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) diagnostic criteria.

Results – In our study, in parallel with the increase in disease stage of AD patients, the prevalence of sarcopenia (led by severe sarcopenia) and dynapenia was higher compared to a control group of similar age.

Conclusion – In chronic, progressive diseases, like AD, identification of changes in parameters, like muscle mass and strength and reductions in physical performance in the early period, is important for identification and to take precautions in the initial stages considering the limitations of the preventive effects of treatment applied after diagnosis of AD.

Keywords: *Alzheimer-type dementia, sarcopenia, dynapenia*

Cél – A vizsgálat célja a sarcopenia és a dynapenia prevalenciájának megállapítása a különböző stádiumú Alzheimer-típusú dementiában (AD) szenvedő betegek körében, továbbá adatgyűjtés annak érdekében, hogy javaslatokat tehesünk a betegségteher csökkentése érdekében.

Módszer – A prospektív és keresztmetszeti vizsgálatban 127, különböző stádiumú AD-beteg és 279, a beválasztási kritériumoknak megfelelő, egészséges kontrollszemély vett részt; a stádiumbeosztás a Clinical Dementia Rating Scale/CDR alapján történt, a kontrollszemélyek 18-39 és 70-80 év közöttiek voltak. A beválasztott AD-betegek a NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) diagnosztikai kritériumai alapján nagy valószínűséggel minősültek AD-betegnek, továbbá a mini-mentál teszt (MMSE) szerint több mint egy kognitív területen kórosan teljesítettek. Mértük a betegek és kontrollok vázizomtömeg-indexét (skeletal muscle mass index/SMMI), izomerejét, fizikai teljesítőképességét; a sarcopenia diagnózisát a European Working Group on Sarcopenia in Older People/EWGSOP kritériumai alapján állapítottuk meg.

Eredmények – A korban illesztett, egészséges kontrollszemélyekkel összehasonlítva, az AD stádiumának emelkedésével párhuzamosan nőtt a sarcopenia és a dynapenia prevalenciája.

Következtetés – A krónikus, progresszív betegségek esetén, amilyen az AD is, fontos a különböző élettani paraméterek – például izomtömeg, izomerő, fizikai teljesítőképesség – romlásának korai stádiumban való azonosítása, és a szekunder prevenció mielőbbi elkezdése.

Kulcsszavak: *Alzheimer-típusú dementia, sarcopenia, dynapenia*

Correspondent: Dr. Tamer YAZAR, Ordu State Hospital, Neurology; Ordu, Turkey. E-mail: tamer.yazar@yahoo.com.tr

Érkezett: 2018. március 6. Elfogadva: 2018. május 9.

Dementia is a slow and continuously progressive disease through the years with insidious onset. Clinical appearance according to variations in daily life activities may vary from tableau like age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI) to mild, moderate and severe dementia stages¹. According to 2014 data, there are nearly 47 million dementia patients globally and this number is expected to reach 131 million by the year 2050². The continuing increase in the elderly population has led clinicians to encounter dementia more often. Considering that Alzheimer's Disease (AD) is responsible for 60-70% of dementia cases, it is not surprising the disease has become one of the most significant problems in public health and neurology³.

Sarcopenia was a term first used in 1989 by *Irwin Rosenberg* to describe the reduction in muscle mass associated with age^{4,5}. The first functional definition was provided by *Baumgartner et al.* as muscle mass below the mean muscle mass in the young adult population⁶.

Sarcopenia secondary to situations like chronic disease, sedentary lifestyle and malnutrition may be seen at early ages, but it is primarily observed above the age of 65 linked to the aging process. It is defined as a geriatric syndrome characterized by progressive loss of muscle mass and muscle strength function (dynapenia) and, linked to this, negative outcomes like falling, reduction in physical and cognitive capacity, low quality of life, increased dependence, and death⁷⁻¹⁴. The prevalence of sarcopenia from 60-70 years of age is 5-13%, while at 80 and above it varies from 11-50%¹⁵. The World Health Organization stated that currently the population affected by sarcopenia is 50 million and within the next 40 years this number is predicted to reach 200 million^{7, 16, 17}.

Primarily seen as difficulty swallowing, the prevalence of sarcopenia and dynapenia among chronic neurologic patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, myasthenia gravis, cerebrovascular events, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis is higher compared to the normal population due to reasons such as depression, disrupted self-care, reduced nutritional intake (especially reduced protein intake) and physical inactivity^{18, 19}. As a result, being aware of this disease, which accompanies chronic neurological diseases like AD, has great importance for identification in the early stages and planning treatment.

EWGSOP classifies sarcopenia into three groups as presarcopenia, sarcopenia and severe sarcopenia. Muscle strength and physical performance are not

affected in the presarcopenia stage; however, muscle mass reduces. There is a reduction in muscle strength or performance along with a reduction in muscle mass in the sarcopenia stage. There is a reduction in all three criteria in the severe sarcopenia stage (muscle mass, muscle strength and performance)²⁰.

Among patients with AD diagnosis, it is possible to contribute to improvement of clinical results of the disease by identifying sarcopenia and dynapenia in the early stages and applying precautions such as administering protein supplementation in diet and practicing resistance exercises to improve muscle function.

In this study, our aim is to identify the prevalence of sarcopenia and dynapenia among AD patients monitored at the neurology clinic by collecting data related to reducing the disease load and to contribute to the literature.

Material and method

RESEARCH POPULATION AND SAMPLE

The research sample comprised patients monitored and treated at Ordu University Education and Research Hospital and Ordu State hospital neurology clinics with disorder in more than one cognitive area and possible AD diagnosis according to NINCDS-ADRDA diagnostic criteria²¹. The control group included healthy volunteers aged from 18-39 years (control 1) and 70-80 years (control 2) who accepted participation in the research, had normal neurological examination, had no known chronic disease apart from hypertension, had not lost more than 10% body weight within the last six months and had MMSE score above 24.

Patients with pacemaker or any implants, with diseases severely affecting mobility (bedridden due to severe cerebrovascular events, advanced muscle disease, hip dislocations, decompensated heart failure, acute and chronic renal failure with fluid load, etc.) were not included in the study.

DATA COLLECTION TOOLS

The patients had detailed neurological examination (NE) performed. Then every patient with possible AD diagnosis according to NINCDS-ADRDA diagnostic criteria had the CDR and MMSE applied to determine AD stage. Related to the disease, disease duration, cognitive functions (MMSE), presence of dysphagia (NE) and disease staging (CDR) were assessed.

Both patient and control group had SMMI (bioelectrical impedance analysis BIA), muscle strength (Jamar hand dynamometer) and physical performance (4 meter walking test) measured.

CLINICAL DEMENTIA RATING SCALE (CDR)

This scale was developed by *Hughes et al.* in 1982 to assess the functional destruction in AD²². Patients are assessed for memory, orientation, judgement and problem-solving, social activities, hobbies and personal care areas and divided into stages as 0 (no destruction), 0.5 (mild cognitive failure), 1 (mild dementia), 2 (moderate dementia and 3 (severe dementia).

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

This test was first published by *Folstein et al.*²³. The test is used globally to identify cognitive levels, and is a short, useful and standardized method. It comprises eleven items collected under five main headings of orientation, recording memory, attention, calculation, memory and language with total points of 30. The Turkish reliability and validity study was completed by *Güngen et al.*²⁴. In the validity and reliability study, a threshold value of 23/24 on the MMSE had very high sensitivity and specificity for mild dementia among elderly Turkish people. Interrater reliability obtained $r: 0.99$ and kappa value of 0.92.

SARCOPENIA AND DYNAPENIA

BIA, hand grip power and 4 meter walking speed were examined for sarcopenia assessment. Diagnosis of sarcopenia used the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) diagnostic criteria²⁰.

Height (cm) and weight (kg) were measured in light clothing with no shoes. Body mass index was calculated as body mass divide by the square of the height (kg/m^2).

Measurements were made with a TANITA TBF-200 brand bioimpedance device to determine the "muscle mass" of patients and control group abiding by the criteria. Measurements were made in the morning after at least 4 hours starvation, while lying down after 4-5 minutes rest and in bare feet. The skeletal muscle mass was calculated automatically by the device. Skeletal muscle mass index was calculated according to this result. According to BIA, the skeletal muscle mass index (SMMI) is accepted as muscle mass lower than 2 standard deviations below a young healthy group (below $8.89 \text{ kg}/\text{m}^2$ for females, $10.50 \text{ kg}/\text{m}^2$ for males).

The hand grip test was applied with Jamar brand hand dynamometer for the aim of evaluating muscle strength. Patients were asked which hand they actively used to determine the dominant hand. Measurements were completed by the same researcher in accordance with the literature²⁵. Patients sat in a chair with their elbows on the table, arms parallel to the ground in 90-degree flexion; three measurements were made for both right and left hands with 1-minute rest intervals. The highest value of the three measurements were taken. "Low muscle strength (dynapenia)" was accepted for measurements below 30 kg for males and measurements below 20 kg for females¹⁰.

General walking speed was used to evaluate physical performance. Mobile patients walked 4 meters while standing and duration was recorded in seconds with a chronometer. For both males and females walking speed above 0.8 m/s was accepted as normal, with speeds of 0.8 m/s and below accepted as risk of sarcopenia⁹.

ETHICAL ASPECT OF THE RESEARCH

Permission was granted by the General Secretariate of Ordu Provincial Union of Public Hospitals and the ethics committee of Ordu University Education and Research Hospital, decision number 2017/109, to perform this study with the aim of determining the prevalence of sarcopenia and dynapenia among Alzheimer-type dementia patients monitored by neurology clinics in Ordu University Education and Research Hospital and Ordu State Hospital. Participation in the research was on a voluntary basis and no names were collected on data forms. Patients and relatives were informed that data collected would only be used for the research aims.

STATISTICAL ANALYSIS

The Shapiro-Wilk test was used to check the assumption of normality for characteristics investigated in the research ($p>0.05$). The one-way analysis of variance (one-way ANOVA) and Tukey multiple comparison tests were used to compare the control groups (1 and 2) and IPD groups and disease stage according to age, BMI, SMMI, HGT and 4MWT. The results are given as sample size (n), means \pm standard deviation and p-values. Additionally, the prevalence of sarcopenia and dynapenia according to disease stage (stage 1, 2, and 3) and groups (control 2 and AD) was assessed with the chi-square test (Fisher's exact test). The results for Chi-square test (Fisher's exact test) are given as sample size (n), percentages (%) and p-values. All

Table 1. Control and AD group data for females and males

Trait	Control 1 (n=120)	Control 2 (n=159)	AD (n=127)	P-values
<i>Females</i>	(n=60)	(n=86)	(n=62)	
Age	32.88±4.85 ^b	75.00±4.60 ^a	75.81±6.29 ^a	<0.001
BMI	27.47±4.69 ^{ab}	28.56±4.89 ^a	26.23±3.41 ^b	<0.001
IKKI	11.26±1.18 ^a	10.87±1.42 ^a	9.92±1.22 ^b	<0.001
EKT	28.50±4.89 ^a	19.73±5.37 ^b	15.94±4.75 ^c	<0.001
4MYT	1.57±0.30 ^a	0.95±0.28 ^b	0.73±0.29 ^c	<0.001
<i>Males</i>	(n=60)	(n=73)	(n=65)	
Age	33.07±4.12 ^b	74.19±4.79 ^a	75.69±6.30 ^a	<0.001
BMI	27.51±3.32 ^a	27.62±3.90 ^a	25.44±3.34 ^b	<0.001
IKKI	12.32±0.91 ^a	11.99±1.16 ^a	11.05±1.21 ^b	<0.001
EKT	44.28±7.57 ^a	31.05±8.38 ^b	21.86±7.94 ^c	<0.001
4MYT	1.89±0.39 ^a	1.15±0.26 ^b	0.82±0.33 ^c	<0.001

^{a, b, c} show differences in the same row between groups (P<0.05)

Table 2. Control 2 and AD group data in terms of sarcopenia stage for females and males [n(%)]

Trait	Control 2 (n=159)	AD (n=127)	χ ² -values	P-values
<i>Females</i>				
Normal	75 (87.2)	48 (77.4)	3.154	0.231
Sarcopenia	3 (3.5)	2 (3.2)		
Severe sarcopenia	8 (9.3)	12 (19.4)		
<i>Males</i>				
Normal	62 (84.9)	36 (55.4)	18.962	<0.001
Presarcopenia	3 (4.1)	2 (3.1)		
Sarcopenia	3 (4.1)	4 (6.2)		
Severe sarcopenia	5 (6.9)	23 (35.3)		
<i>Total</i>				
Normal	137 (86.2)	84 (66.1)	19.794	<0.001
Presarcopenia	3 (1.9)	2 (1.6)		
Sarcopenia	6 (3.8)	6 (4.8)		
Severe sarcopenia	13 (8.1)	35 (27.5)		

statistical computations were completed using SPSS V. 21.0 statistical package program.

Results

Our study included 60 healthy female volunteers with mean age of 32.88 ± 4.85 years in the 18-39 year control group. The BMI, SMMI, HGT and 4MWT values were 27.47 ± 4.69; 11.26 ± 1.18; 28.50 ± 4.89; and 1.57 ± 0.30, respectively. The limit value for SMMI among women was 8.89 (mean – 2 SD).

In the 18-39 age control group, there were 60 healthy male volunteers with mean age of 32.88 ± 4.12. The BMI, SMMI, HGT and 4MWT values were 27.51 ± 3.32; 12.32 ± 0.91; 44.28 ± 7.57; and 1.89 ± 0.39, respectively. For males the cut-off value for SMMI was 10.50 (mean – 2SD).

There were significant differences identified for all parameters (age, BMI, SMMI, HGT and 4MWT) in both males and females according to the

study groups (Control 1, Control 2 and AD group) (P<0.001). There were similar age intervals among males and females in the control 2 and AD groups. The BMI, HGT, SMMI and 4MWT values were identified to be lowest among males and females in the AD group (P<0.001) (**Table 1**).

In the study, the prevalence of sarcopenia according to severity (normal, presarcopenia, sarcopenia and severe sarcopenia) varied among individuals in similar age control and AD groups, except for female groups (P<0.001). In both the control 2 group and the AD group, there were no females in the presarcopenia stage. The prevalence of severe sarcopenia among AD patients was higher compared to the control group. Without separating the genders, nearly ¾ of patients with severe sarcopenia (72.9%) were in the AD group. This rate was higher for males (82.1%) (**Table 2**).

In the study, for both females and males, the prevalence of dynapenia (absent, present) varied among individuals in the same-age control and AD

Table 3. Control 2 and AD group data in terms of dynapenia for females and males [n(%)]

Trait	Control 2 (n=159)	AD (n=127)	χ^2 -values	P-values
<i>Females</i>				
Absent	41 (47.7)	17 (27.4)	6.202	0.013
Present	45 (52.3)	45 (72.6)		
<i>Males</i>				
Absent	40 (54.8)	19 (29.2)	9.181	0.002
Present	33 (45.2)	46 (70.8)		
<i>Total</i>				
Absent	81 (51.0)	36 (28.3)	14.914	<0.001
Present	78 (49.0)	91 (71.7)		

groups ($P<0.05$). The prevalence of dynapenia in females was the same in both the control 2 and AD groups ($n=45$). For male AD patients, the prevalence of dynapenia was higher compared to the control group. Without separating the genders, 53.8% of patients with dynapenia were in the AD group. This rate was higher for males (58.2%) (**Table 3**).

The study identified significant differences for all characteristics (age, BMI, SMMI, HGT, 4MWT, disease age (DA and UPDRS) in females (apart from BMI) and males according to disease stage ($P<0.05$). As the disease stage increased in both females and males in the study, BMI, SMMI, HGT, 4MWT and MMSE values reduced, while age and DA values were observed to increase ($P<0.05$) (**Table 4**).

In the study, for females, males and in general (total), the prevalence of sarcopenia (normal, pre-sarcopenia, sarcopenia and severe sarcopenia) varied according to disease stages in all AD patients

($P<0.01$). As the disease stage increased among female AD patients, the prevalence of severe sarcopenia increased (83.6%). Similarly, in male patients the prevalence of severe sarcopenia (56.5%) was higher for disease stage 3. Without separating the genders, 65.7% of patients with severe sarcopenia were in the Stage 3 patient group (**Table 5**).

In the study, the prevalence of dynapenia (absent-present) varied according to disease stage for all patients ($P<0.001$). The prevalence of dynapenia was highest for women with AD diagnosis in Stage 3 (48.9%), while it was identified to be highest for male AD patients in Stage 2 and 3 (39.1%) (**Table 6**).

Discussion

The basic characteristics of neurodegenerative diseases are that they cause degeneration by loss of neurons and synapses in the central nervous system

Table 4. Data according to AD diagnosis stage for females and males

Gender	Disease stage Stage 1 (n=43)	Stage 2 (n=41)	Stage 3 (n=43)	P-values
<i>Females</i> (n=19)				
Age	71.58±5.55 ^b	74.45±3.98 ^b	80.48±5.56 ^a	<0.001
BMI	27.17±3.39	26.71±2.24	25.04±4.02	0.098
IKKI	10.23±0.97 ^a	10.29±1.23 ^a	9.33±1.23 ^b	0.012
EKT	20.11±3.83 ^a	15.50±3.49 ^b	12.87±3.86 ^b	<0.001
4MYT	1.01±0.21 ^a	0.72±0.22 ^b	0.51±0.19 ^c	<0.001
DA	2.37±0.90 ^c	4.55±0.83 ^b	9.61±4.15 ^a	<0.001
MMSE	21.37±1.01 ^a	13.55±3.22 ^b	8.00±2.58 ^c	<0.001
<i>Males</i> (n=24)				
Age	71.63±6.21 ^b	77.62±5.07 ^a	78.55±5.12 ^a	<0.001
BMI	26.66±2.77 ^a	25.56±3.30 ^{ab}	23.84±3.49 ^b	0.017
IKKI	11.59±1.12 ^a	11.11±1.27 ^{ab}	10.34±0.91 ^b	0.002
EKT	27.83±5.97 ^a	20.86±6.03 ^b	15.75±6.74 ^c	<0.001
4MYT	1.07±0.24 ^a	0.79±0.27 ^b	0.56±0.27 ^c	<0.001
DA	2.38±1.06 ^c	5.67±1.06 ^b	9.55±3.24 ^a	<0.001
MMSE	21.42±1.35 ^a	13.86±2.13 ^b	7.40±2.04 ^c	<0.001

^{a, b, c} show differences in the same row between groups ($P<0.05$)

Table 5. Prevalence of sarcopenia among all AD patients according to stage [n(%)]

Sarcopenia	Disease stage			χ^2 -values	P-values
	Stage 1 (n=43)	Stage 2 (n=41)	Stage 3 (n=43)		
<i>Females</i>					
Normal	18 (37.5)	18 (37.5)	15 (12.0)	13.640	0.002
Sarcopenia	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)		
Severe sarcopenia	1 (8.3)	1 (8.3)	10 (83.6)		
<i>Males</i>					
Normal	19 (52.8)	12 (33.3)	5 (13.9)	21.827	<0.001
Presarcopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)		
Sarcopenia	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)		
Severe sarcopenia	2 (8.7)	8 (34.8)	13 (56.5)		
<i>Total</i>					
Normal	37 (44.0)	30 (35.7)	17 (20.3)	28.794	<0.001
Presarcopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)		
Sarcopenia	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)		
Severe sarcopenia	3 (8.6)	9 (25.7)	23 (65.7)		

Table 6. Prevalence of dynapenia in all AD patients according to stage [n(%)]

Dynapenia	Disease stage			χ^2 -values	P-values
	Stage 1 (n=43)	Stage 2 (n=41)	Stage 3 (n=43)		
<i>Females</i>					
Absent	13 (76.5)	3 (17.6)	1 (5.9)	14.674	0.001
Present	6 (13.3)	17 (37.8)	22 (48.9)		
<i>Males</i>					
Absent	14 (73.7)	3 (15.8)	2 (10.5)	22.313	<0.001
Present	10 (21.7)	18 (39.1)	18 (39.1)		
<i>Total</i>					
Absent	27 (75.0)	6 (16.7)	3 (8.3)	37.735	<0.001
Present	16 (17.6)	35 (38.5)	40 (44.0)		

with selective effects on one or more functional systems and advancing progression. Apart from the CNS which they primarily affect, they are known to have effects on other systems (like musculo-skeletal system) and this will be a road marker for early diagnosis and treatment.

During the advanced stages of chronic neurological diseases, nutritional status may be negatively affected by many factors such as physiological changes related to aging, the use of many medications for accompanying diseases, dental-oral health problems and dependence in completing daily life activities²⁵. Insufficient nutrition and sarcopenia and factors like insufficient energy and protein intake, weight loss, variations in body components and increased inflammation risk may lead to negative outcomes for muscle function, immune system, cardiopulmonary system, motor and cognitive functions²⁶⁻²⁸.

As the prevalence of sarcopenia varies according to gender, age, living space, ethnic background, assessment scales and cut-off values, a healthy

control group of 120 individuals, 60 male and 60 female, aged from 18 to 39 years was created to find the SMMI cut-off value for our population. The cut-off values of 8.89 kg/m² for females and 10.50 kg/m² for males were calculated for SMMI. A study of the Turkish population including 301 subjects from 18 to 39 years and 406 participants above the age of 65 by Bahat et al. identified cut-off values for SMMI of 7.4 kg/m² for females and 9.2 kg/m² for males^{29,30}. In the literature the cut-off values for SMMI are in the intervals 8.51-10.75 kg/m² for males and 5.76-6.75 kg/m² for females³¹. The cut-off values for SMMI in our population were close to those of Bahat et al. but above the values in the literature. This may be explained by our 18-39-year control group having relatively high socioeconomic level, being active workers (a significant portion were security guards involved in active sports), and having BMI values that were normal and/or at the upper limit of normal.

In the progressive neurodegenerative tableau observed with Alzheimer's disease, identification

of the correlation between sarcopenia (reduction in muscle mass and strength, reduction in physical performance) and nutritional type, and observation of the relevant parameters as early markers of the disease has led to more studies being completed on this topic. Studies have observed changes in body composition, especially in fat-free mass loss (muscle loss), from the early stages of the disease. There are studies reporting sarcopenia as an independent factor associated with cognitive disorders. In our study, as the disease stage increased in both females and males, the BMI, SMMI, HGT, 4MWT and MMSE values reduced, with an increase observed in age and DA values. Additionally, in male and female patients with AD, the values for BMI, HGT, SMMI and 4MWT were identified to be significantly lower compared to a control group of healthy volunteers in the same age interval. The reduction in skeletal muscle is observed simultaneously with the progression of the disease associated with disruption of swallowing functions and insufficient nutrition in AD. There are studies reporting a correlation between cerebral cortex atrophy and muscle mass loss. Low body weight (low body mass index), weight loss, and mild cognitive impairment tableau is shown to be among significant risk factors for the transition to early period AD. Malnutrition, sarcopenia and frailty are commonly observed in the moderate and severe stages of AD, with significant effects on morbidity and mortality and there are studies stating that the Mediterranean diet, especially, physical exercise, energy- and protein-rich nutrition may slow cognitive regression and even prevent it. The data from our study comply with the information in the literature³²⁻³⁶. The creation of a control group (86 females, 73 males) in the same age interval as patients and assessment by the same researcher and using the BIA device under standard conditions allowed the possibility of comparing data with AD patients and this aspect of our study appears to be contribute positively to the literature.

Data from AD patients were assessed in detail according to sarcopenia stage which has not been encountered in the literature and is considered an advantage of our study. Sarcopenia stages (presarcopenia, sarcopenia and severe sarcopenia) varied significantly among individuals in the same-age control and AD groups. The prevalence of severe sarcopenia among AD patients was identified to be higher compared to the control group (healthy volunteers in the same age range as patients). Additionally, without separating the genders, nearly $\frac{3}{4}$ (72.9%) of patients with severe sarcopenia were in the AD group. This rate was higher for males

(82.1%). Our data support the literature data in reporting the expected increase in sarcopenia frequency along with development of dependence linked to not completing daily life activities and nutritional insufficiency in AD²⁵⁻²⁸.

The frequency of sarcopenia stages (presarcopenia, sarcopenia and severe sarcopenia) in our study varied according to disease stage among AD patients. As the disease stage of female patients with AD increased, the prevalence of severe sarcopenia (83.6%) increased. Similarly, the prevalence of severe sarcopenia among male patients (56.5%) was higher among those with disease stage 3. Without separating the genders, 65.7% of patients with severe sarcopenia were in the stage 3 patient group. This data shows that the stage of sarcopenia increased along with the progressing disease stage, as expected.

Dynapenia is defined as age-linked muscle strength loss and is different to sarcopenia. Muscle size is not the only factor determining muscle strength and only 6-10% of muscle strength loss is linked to muscle mass loss. Preserving or increasing muscle mass does not prevent loss of muscle strength. Our study found the prevalence of dynapenia among male AD patients was higher compared to a control group (healthy volunteers in the same age interval as patients) with no significant difference identified between females in both groups. Though our study was performed with 127 AD patients and a total of 279 healthy volunteers, the lack of significant variation in dynapenia prevalence with disease in females leads to the consideration that studies with larger numbers of participants may be more significant. Without separating the genders, 53.8% of patients with dynapenia were in the AD group. This rate was higher (58.2%) for males. In our study, the dynapenia prevalence in women was highest among stage 3 (8.9%) AD patients, while it was highest for males in the stage 2 and 3 (39.1%) AD patients.

The most important limitation of our study is that the effects of anthropometric (height, weight, waist, hip, thigh and forearm circumference, etc.), demographic and nutritional characteristics, educational levels, engaging in regular exercise or not and medications used were not assessed within the scope of the study in the patient and control groups. The cross-sectional nature of our study limits our ability to determine any causative relationship between the variables. Additionally, another limitation is our relatively small sample size. For this reason, there is a need for more comprehensive and larger-population studies assessing the correlation between AD and sarcopenia.

Conclusion and recommendations

The physiopathological process resulting in reduced muscle mass and strength and physical performance causes negative outcomes affecting quality of life and leads to increased mortality. As a result, in chronic, progressive diseases, like AD, identification of changes in relevant parameters in the early period is important for identification and to take precautions in the initial stages considering the limitations of the preventive effects of treatment applied after diagnosis of AD.

In our study, among AD patients, the prevalence of sarcopenia (led by severe sarcopenia) and dynapenia (in males) is higher compared to a similar-age control group, in parallel with the increase in disease stage.

With identification of sarcopenia and dynapenia in the early stages among patients with AD diagnosis, using precautions such as administering protein supplementation in diet and practicing resistance exercises to improve muscle function, it will be possible to contribute to improvement of clinical results of the disease.

REFERENCES

1. *Small GW, Gunay I.* Geriatric Medicine. In *Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry: Psychiatry in Medically Ill*, 2nd ed. (Eds JR Rundel, MG Wise). Washington: American Psychiatric Press; 2005. p. 878-89. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1796>
2. *Prince MJ, James M, Comas-Herrera A, et al.* Improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. *World Alzheimer Report 2016*. London: Alzheimer Disease International; 2016. p. 131.
3. *Koca E, Ta kapılıo lu Ö, Bakar M.* Caregiver Burden in Different Stages of Alzheimer's Disease. *Arch Neuropsychiatry* 2017;54:82-6. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.11304>
4. *Rosenberg IH.* Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* May 1997;127:990S-991S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.990s>
5. *Rosenberg I.* Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-3.
6. *Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147(8):755-63. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>
7. *Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP.* Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(1):1-7.
8. *Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al.* Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(11):1602-9. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x>
9. *Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, et al.* The loss of skeletal muscle strength, mass and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 Oct;61(10):1059-64.
10. *Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio M, et al.* The predictive value of the EWGSOP definition of sarcopenia: Results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:259-64. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv129>
11. *Barichella M, Pinelli G, Iorio L, Cassani E, Valentino A, et al.* Sarcopenia and Dynapenia in Patients with Parkinsonism. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(7):640-6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.016>
12. *Yürüyen M, Yavuzer H, Yavuzer S, Cengiz M, Demirda F, et al.* Comparison of nutritional risk screening tools for predicting sarcopenia in hospitalized patients. *Turk J Med Sci* 2017;47:1362-9. <https://doi.org/10.3906/sag-1702-43>
13. *Yadigar S, Yavuzer H, Yavuzer S, Cengiz M, Yürüyen M, Döventa A, et al.* Primary sarcopenia in older people with normal nutrition. *J Nutr Health Aging* 2017;21(8):849-54. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0562-4>
14. *Morley JE.* Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008;12(7):452-6.
15. *Wang C, Bai L.* Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(3):388-96.
16. *Janssen I.* The epidemiology of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2011;27(3):355-63.
17. *Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR.* Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1562S-1566S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1562s>
18. *Jankovic J.* Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):368-76.
19. *Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ.* Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-876. <https://doi.org/10.1002/mds.10248>
20. *Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412-23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
21. *McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
22. *Hughes CP, Berg L, Danziger WL.* A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72.
23. *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.* Mini-mental state. *J Psychiatr Research* 1975;12:189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
24. *Güngen C, Ertan T, Eker E, Ya ar Y, Engin F.* Reliability and Validity of The Standardized Mini Mental State Examination in The Diagnosis of Mild Dementia in Turkish Population. *Turkish Journal of Psychiatry* 2002;13(4):273-81.

25. *Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, et al.* Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95(5):1851-60. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00246.2003>
26. *Morley JE.* Pathophysiology of anorexia. *Clin Geriatr Med* 2002;18:661-3.
27. *Seiler WO.* Clinical pictures of malnutrition in ill elderly subjects. *Nutrition* 2001;17(6):496-8. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00558-5](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00558-5)
28. *Saji N, Arai H, Sakurai T, Toba K.* Frailty and sarcopenia: a new bridge to dementia. *Nihon Rinsho* 2016;74(3):505-9.
29. *Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kılıc C, Akpınar S, Kose M.* Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr* 2016;2:35(6). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.002>
30. *Bahat G, Tufan A, Tufan F, Karan MA.* Significance of population differences and the methodology in determining the muscle mass cut-off points for sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(3):521-2. <https://doi.org/10.1111/ggi.12888>
31. *Kim H, Hirano H, Edahiro A, et al.* Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16(Suppl 1):110-22. <https://doi.org/10.1111/ggi.12723>
32. *Jeffrey M. Burns, MD, MS.* Reduced Lean Mass in Early Alzheimer Disease and Its Association With Brain Atrophy. *Arch Neurol* 2010;67 (4):428-33. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.38>
33. *Sobów T, Fendler W, Magierski R.* Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(11): 1216-9. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.167>
34. *Zauner K, Windhager E.* Dementia and Nutrition-a brief overview. *Psychiatr Danub* 2015;27(4):446-51.
35. *Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al.* ESPEN guidelines on nutrition in dementia. 2015;34(6):1052-73. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.09.004>
36. *Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS.* Association between sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17 (12):1164.e7-1164.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.013>

THE METHYLATION STATUS OF NKCC1 AND KCC2 IN THE PATIENTS WITH REFRACTORY TEMPORAL LOBE EPILEPSY

Yasemin UNAL¹, Murat KARA^{2,*}, Fatma GENÇ³, Dilek ASLAN OZTURK¹, Yasemin BICER GOMCELI³,
Taner KAYNAR², Kursad TOSUN⁴, Gulnihal KUTLU¹

¹Department of Neurology, Mugla Sitki Kocman University Faculty of Medicine, Mugla, Turkey

²Sitogen Biomedical and Laboratory Systems Industrial Trade Limited Company, Istanbul, Turkey

³Department of Neurology, Antalya Research and Training Hospital, Ministry of Health, Antalya, Turkey

⁴Siena College, Loudonville, NY, 12211 USA

*Freelance physician (Medical Genetics)



English | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0181> | www.elitmed.hu

AZ NKCC1 ÉS KCC2 GÉNEK METILÁCIÓS STÁTUSZA REFRAKTER TEMPORALIS EPILEPSZIÁBAN

Unal Y, MD; Kara M, MD; Genc F, MD; Aslan Ozturk D, MD; Bicer Gomceli Y, Kaynar T, MD; Tosun K, MD; Kutlu G, MD

Ideggyogy Sz 2019;72(5–6):181–186.

Purpose – Methylation is a key epigenetic modification of DNA and regarding its impact on epilepsy, it is argued that “DNA methylation may play an important role in seizure susceptibility and maintenance of the disorder”. DNA methylation status of KCC2 (SCL12A5) and NKCC1 (SCL12A2) associated with refractory temporal lobe epilepsy was investigated in our study.

Materials and methods – Thirty-eight patients with temporal lobe epilepsy (TLE) who were diagnosed by video EEG monitoring and 32 healthy control subjects were included in the study. Twenty-three patients in TLE group were men and the remaining 15 were women. Among them, 27 had unilateral temporal focus (9 with right; 18 with left) and 11 patients had bilateral TLE. We analyzed promoter region methylation status of the KCC2 (SCL12A5) and NKCC1 (SCL12A2) genes in the case and control groups. Gene regions of interest were amplified through PCR and sequencing was accomplished with pyro-sequencing.

Results – We found a significant relationship between TLE and methylation on the NKCC1. However, there was no association between TLE and methylation on the KCC2 gene. Also, we found no association between right or left and unilateral or bilateral foci of TLE. There was no relationship between TLE and methylation on the NKCC1 and KCC2 genes in terms of mesial temporal sclerosis in cranial MRI, head trauma or febrile convulsions.

Conclusion – The methylation of NKCC1 can be a mechanism of refractory temporal lobe epilepsy. There are

Cél – A metiláció kulcsfontosságú a DNS epigenetikai módosítása során. Az epilepsziában fontos a metiláció szerepe, olyannyira, hogy az is felmerül: a DNS-metiláció közreműködik a rohamokra való fogékonyság kialakulásában, továbbá a betegség fenntartásában is. Vizsgálatunkban elemeztük a refrakter temporális epilepsziával asszociált KCC2 (SCL12A5) és NKCC1 (SCL12A2) gének metilációs státuszát.

Anyagok és módszerek – 38, video-EEG-monitorral diagnosztizált temporális epilepsziában szenvedő beteget és 32 egészséges kontrollszemélyt vontunk be a vizsgálatba. A 38 betegből 23 volt férfi, 15 nő; 27-en unilaterális temporális epilepsziában (9 jobb oldali, 18 bal oldali), 11-en kétoldali temporális epilepsziában szenvedtek. A vizsgálati és a kontrollcsoportban egyaránt elemeztük a KCC2 (SCL12A5) és NKCC1 (SCL12A2) gének promóter régióinak metilációs státuszát. A kérdéses régiókat PCR-rel amplifikáltuk és piroszekvenálással elemeztük.

Eredmények – Szignifikáns kapcsolat mutatkozott a temporális epilepszia és az NKCC1 metilációja között. Mindazonáltal, nem volt kapcsolat a temporális epilepszia és a KCC2 gén metilációja között, továbbá nem találtunk összefüggést az epileptogén fókuszhelyezkedése (jobb vagy bal oldali unilaterális, illetve kétoldali temporális epilepszia), valamint a metilációs státusz között sem. Nem mutatkozott kapcsolat a temporális epilepszia, a KCC2, NKCC1 gének metilációs státusza, valamint a koponya-MRI-n ábrázolódó mesialis halántéki sclerosis, a fejet ért trauma vagy a lázgörcs között sem.

Correspondent: Dr. Yasemin UNAL, Department of Neurology,
Mugla Sitki Kocman University Faculty of Medicine, Mugla, Turkey.

Postal addresses: Mugla Sitki Kocman University Faculty of Medicine, 48000/Mugla.

Phone: +90 5052553435, e-mail: yaseminunal95@yahoo.com

At the time of the study between 2015-2016 Murat Kara worked in Mugla Sitki Kocman University Faculty of Medicine Department of Genetics, and Taner Kaynar was a graduate student in Mugla Sitki Kocman University, Institute of Science.

Érkezett: 2018. augusztus 9. Elfogadva: 2019. február 27.

limited findings about DNA methylation in TLE. Therefore, further studies with large sample sizes are necessary.

Keywords: gene methylation, temporal lobe epilepsy, refractory epilepsy, KCC2 (SCL12A5), NKCC1 (SCL12A2)

Approximately 1% of the population is affected by epilepsy, 30% of which does not respond to antiepileptic drugs, and these patients constitute the refractory epilepsy group^{1,2}. Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common form of focal epilepsy, which is responsible for 60% of all seizures^{3,4}. Most focal epilepsies are related to underlying focal lesions such as focal cortical dysplasia, glio-neuronal tumors, hippocampal sclerosis (HS), or traumatic brain injury^{1,5}. HS is particularly related to TLE³. Besides, mutated DNA sequences in genes encoding the ion channels or neurotransmitter receptors were detected in hereditary focal or generalized epilepsies^{1,6,7}.

Apart from DNA mutations, epigenetic mechanisms that regulate the expression of candidate genes for epileptogenesis have recently been defined in connection to physiologic and patho-physiologic situations. There is increasing interest in the indirect modulation of the GABAergic response through plasmalemmal ion transporters⁸⁻¹⁰. GABA A is a receptor basically functioning in a Cl-dependent manner. Basic molecules that provide neuronal Cl homeostasis are cation-chloride co-transporters, NKCC1 and KCC2 in particular¹⁰⁻¹². Investigations on the transcription of these molecules, their functional changes, their effect on chlorine homeostasis, and influence on GABA receptor function are still ongoing¹⁰.

Epigenetic alteration of candidate genes could appear due to environmental factors, such as previous seizures, because focal epilepsy is a complex disorder³. The aim of this study was to compare the methylation status of these genes in promotor areas, which include more CpGs, in patients with refractory TLE and healthy controls, and also to investigate if methylation in these genes contributed in epilepsy.

Material and method

PARTICIPANTS

Thirty-eight patients with refractory TLE who were followed up in Mugla University Training and Research Hospital and Antalya Training and

Következtetés – A refrakter temporális epilepszia hátterében az NKCC1 metilációja állhat. További nagy elemszámú vizsgálatokra van szükség, mivel korlátozott adattal rendelkezünk a DNS metilációjával kapcsolatosan refrakter temporális epilepszia esetében.

Kulcsszavak: génmetiláció, temporális epilepszia, refrakter epilepszia, KCC2 (SCL12A5), NKCC1 (SCL12A2)

Table 1. Demographic data of patients with epilepsy and the control group

		Epilepsy	Control	p-value
Sex	Female	15 (39%)	15 (47%)	0.533
	Male	23 (61%)	17 (53%)	
Age		31.89±8.60	32.72±8.97	0.698

Research Hospital video-electroencephalograph (EEG) monitoring units between July 1st, 2015, and February 15th, 2016, and 32 age- and sex- matched healthy volunteers were included in the study (**Table 1**). None of the 38 patients were related to each other and, therefore, we believe that they were representative of all patients with TLE. Patients for whom we failed to achieve seizure-free periods with the use of two anti-epileptic drugs, adjusted according to the seizure type, which could be tolerated by the patients and administered either as monotherapy or in combination of appropriate dosages for an appropriate time interval were diagnosed as having treatment-refractory epilepsy¹³. Patients with at least three seizures starting from the temporal area as viewed in the video-EEG unit were included in the study with a diagnosis of refractory TLE. Participants in the control group were chosen randomly from among healthy volunteers with no neurologic, psychiatric and chronic diseases. Approval of the local ethics committee was obtained.

DNA BISULFITE MODIFICATION AND METHYLATION-SPECIFIC POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)

All subjects were informed according to Helsinki Declaration and their written consents were obtained. For DNA extraction, 2 cc blood samples were collected into EDTA-containing tubes during the outpatient follow-up visit one month after video-EEG monitorization. Blood samples were transferred to the laboratory with cold chain protection and were stored at -80°C until required for analysis. DNAs were isolated using a commercial DNA isolation kit protocol (PureLink® Genomic DNA Mini Kit, Invitrogen, Carlsbad, CA 92008 USA).

Table 2. Gene-specific DNA methylation primers

Gene	Promoter specific-methylation
KCC2 (SLC12A5)	GGGGCGGGGACATCTCGAGTAGGGAGCGGGA located at Chr20:44650763-44650913
NKCC1 (SLC12A2)	GGGAGGGCTGGGCGAGCTCACCTTTCCAGCTCGTCGTGGAGCTCCGC located at Chr5:127420214-127420445

Bisulfite modification of the target DNA methylation areas (**Table 2**) was performed using EpiTect Plus Bisulfite Conversion Kit (Qiagen). A total mix of 140 μ L was prepared using 85 μ L of bisulfite mix, 35 μ L of DNA protect buffer, 15 μ L of RNase free water, and 5 μ L of DNA (total 100 μ g of DNA). The incubator was adjusted as 5 min at 95°C, 25 min at 60°C, 5 min at 95°C, 85 min at 60°C, 5 min at 95°C, 174 min at 60°C, and the final period at 20°C.

Following the bisulfite treatment, all samples were cleaned. PCR amplification of each bisulfite-converted DNA methylation region was performed using a Pyro kit. A reaction mix was prepared for each PCR, and 20 μ L of the master mix was added to PCR tubes. Five microliters from the DNA sample was added into the PCR tube.

PCR products were immobilized using Streptavidin Sepharose high-performance beads and the samples were analyzed through pyrosequencing on a PyroMark Q96 platform. Success of bisulfite conversion was verified by the use of EpiTect PCR control DNA. Methylation at the 5CpG islands were investigated in the patient and control groups. Based on the assessment compared with the non-methylated controls, a result of >5% was considered as methylated for the KCC2 (SLC12A5) gene and >7% was considered as methylated for the NKCC1 (SLC12A2) gene.

STATISTICAL ANALYSIS

In this study, all computational analyses were performed using statistical packages in software *R*. Chi-square test was used to determine whether there was any significant association between methylation formed on KCC2/NKCC1 and TLE. Summary statistics were expressed as mean \pm standard deviation or percentage (%). Comparisons were performed using the Welch t-test or proportion test. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In the epilepsy study group, 15 individuals were female (39%) and 23 were male (61%). The control group comprised 15 females (47%) and 17 males

Table 3. Risk factors for epilepsy

Risk factor	Number	%
Mesial temporal sclerosis	16	43
Family history	2	5
Trauma	18	47
Hypoxia	4	11
Perinatal pathology	4	11
Febrile convulsion	11	29
CNS infection	2	5
Intracranial surgery	1	3
Intracranial tumor	1	3
Cerebrovascular disease	1	3

(53%). The mean ages were 31.89 ± 8.60 years in the patient group and 32.72 ± 8.97 years in the control group. There was no difference between the patient and control groups in terms of sex (*p* = 0.533, Chi-square test) or age distribution (*p*=0.698, Welch t-test) (**Table 1**). Seizure focus was on the right side of the brain in 9 patients (24%), on the left side in 18 patients (47%), and on both sides in 11 patients (29%). Mesial temporal sclerosis (MTS) was detected in 16 (43%) of 37 patients who underwent neuroimaging (**Table 3**).

It was detected that there was an association between epilepsy and formation of methylation in the NKCC1 promoter region (*p*=0.001, Chi-square test) (**Table 4**). The ratio of methylation (55.3%) formed in NKCC1 in patients with epilepsy was significantly lower than the methylation ratio (90.6%) in the non-epileptic group (*p*=0.0006, proportion test).

No relationship was detected between epilepsy and methylation in the KCC2 promoter region (*p*=0.514, Chi-square test) (**Table 4**).

Table 4. The number of methylation positive and negative cases in the epilepsy and control groups

Gene		Epilepsy	Control	p-value
NKCC1 (SLC12A2)	methylation	21	29	0.001
	no methylation	17	3	
KCC2 (SLC12A5)	methylation	6	7	0.514
	no methylation	32	25	

No relationship was detected between a positive history for MTS, febrile convulsion or trauma in patients with epilepsy and the presence of methylation in the promotor regions of related genes (all $p > 0.05$, Fisher's exact test).

Discussion

In neuronal conduction, the flow mediated by the GABA receptor is performed by the Cl and HCO_3^- electrochemical gradient in postsynaptic neurons¹¹. The main molecules that provide neuronal Cl homeostasis are cation-chloride cotransporters, especially NKCC1 (NAK2Cl) and KCC2 (KCL) cotransporters found in the plasma membrane^{11, 12}.

The changes in the functional properties of ion transporters affect GABAergic signaling during neuronal maturation or following trauma and seizures⁸⁻¹⁰. NKCC1 and KCC2 are ion transporters that mediate neuronal Cl uptake and extrusion, respectively. If Cl extrusion through KCC2 is more effective than uptake through NKCC1, it facilitates a postsynaptic hyperpolarizing current triggered by GABAergic signaling. If functional up-regulation of NKCC1 occurs, the direction of the Cl flow is reversed and this leads to depolarizing GABA responses, as after perinatal asphyxia¹⁰.

Epigenetic mechanisms consist of DNA methylation and histone tail modification, which can produce lasting alterations in chromatin structure and gene expression. The heritability of this mechanism is different than that of the DNA sequence. DNA methylation is associated with gene silencing, namely inactivation of genes and stabilization of genome¹. DNA promoter methylation can occur spontaneously or can be induced, and its involvements are likely to be acquired by environmental or intrinsic factors¹. Abnormal epigenetic chromatin modifications are detected in many neurologic and psychiatric disorders, such as autism, bipolar affective disorder, schizophrenia, brain tumors, and spinal muscular atrophy^{1, 14-16}.

To date, genes at the genomic level of familial forms of focal epilepsy have been investigated but no clear association has been shown³. In recent years, Kobow et al. suggested the 'methylation hypothesis' to explain the role methylation might have in focal epileptogenesis, such as mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) with hippocampal sclerosis¹. Epigenetic changes have been shown in the hippocampus with experimental TLE models and in human TLE specimens^{1, 17-19}. Methylation of the Reelin promoter area in the hippocampus was demonstrated and the level of DNA methyltransferase,

which catalyzes DNA methylation in the anterior temporal neocortex, was detected at increased levels in patients with TLE^{3, 19, 20}. Furthermore, adenosine kinase, which contributes to the retention of transmethylation in the cell, was shown to be increased in astrocytes of patients with TLE^{3, 21}. Higher levels of DNA methylation in the promoter region of CPA6 in patients with focal epilepsy and febrile convulsion were found. It was propounded that it may be due to a dysregulation of DNA methyltransferase or adenosine kinase³.

DNA methylation status is known to be tissue-specific; however, a weak difference in density of methylation is exhibited between blood and brain tissues^{3, 22}. In a previous study, methylation status of the CPA6 promoter region between Focal Epilepsy and Febrile Seizures in peripheral blood leucocytes was investigated and it was indicated that blood cells could be used instead of brain tissue to provide successful evidence for measuring DNA methylation level³.

NKCC1 and KCC2 attracts attention as potential targets in the control of neuronal Cl concentrations and GABAergic responses¹⁰. In the literature, there is insufficient research about the methylation of NKCC1 and KCC2 in patients with TLE. In our study performed on the blood samples of patients with refractory TLE, the NKCC1 methylation ratio was significantly lower than that in the control group. Based on this finding, NKCC1 would be more expressed. Besides hypoxic-ischemic and mechanical cellular trauma, the rapid functional up-regulation of NKCC1 can cause an additional cellular Cl load, which makes GABAergic inhibition less effective^{10, 23, 24}. Similarly, higher expression of NKCC1 can be an indicator that GABAergic inhibition will be less effective. One of the reasons for resistance could be methylation of the NKCC1 promoter region in patients with resistant TLE.

The low level of KCC2 activity probably conduce the poor anticonvulsant effect of GABA-A receptor enhancing drugs. In *in vivo* conditions, in order to sustain effective inhibitory post synaptic potential (IPSP), the efficiency of Cl extrusion should be adequate to keep the reversal potential of Cl current more negative than the action potential threshold, despite the large intracellular Cl loads, which is produced by synaptic transmission, especially during seizures^{10, 25, 26}. Neuronal Cl extrusion via KCC2 tends to act as a fast activity-dependent modulation mechanism by posttranslational modifications, such as protein phosphorylation and calpain-mediated cleavage. These pathways have significant results for the activity of synaptic inhibition through GABA receptors, with implications in neu-

rologic diseases. However, it is not known, whether methylation is a mechanism of modulation in the transcription of *KCC2*. In an earlier study, it was shown that human TLE-associated brain regions revealed an upregulation of *NKCC1* mRNA level and a downregulation of mRNA of *KCC2*²⁷. In our study, there was no difference of the methylation status of *KCC2* between patients with epilepsy and the control group. It can be argued that methylation is not a mechanism of modulation of *KCC2* expression. However, one should also take into account that *NKCC1* has been observed in virtually all cell types, whereas *KCC2* expression is limited, particularly occurring in central nervous system (CNS) neurons. The likelihood of obtaining different results cannot be ignored in the event of performing *KCC2* gene methylation studies in temporal tissue samples.

Experimental and human TLE studies have shown that injuries such as seizures may cause accumulation of abnormal epigenetic chromatin modifications. They may aggravate the epileptogenic condition²⁸. *Belhedi et al.* suggested that seizures could lead to an epigenetic effect on DNA by modifying the level of methylation of the CPA promoter. The results of their study may explain the wide distribution of DNA methylation level in patients with epilepsy³.

Current antiepileptic drugs can treat ictogenesis but not epileptogenesis. *Kobow et al.* defined me-

thylation as having a very important role in epileptogenesis in patients with structural lesions. The methylation mechanism and its effects are important because it is advocated that there could be novel treatment strategies targeting the epigenetic process by affecting epileptogenesis. Early intervention with epigenetic pharmacotherapy seems quite promising in *de novo* epilepsies.¹

Our study is limited by the lack of information on gene expression level. Although the change of gene expression by methylation is well-established, such a change could not be proved because we did not determine the amount of gene end product. Secondly, studies using tissue samples related to this gene can give more valuable results because *KCC2* production is restricted to CNS neurons. As a third limitation, no relationship was detected between the methylation of these genes and MTS, febrile convulsion or trauma. However, in these groups, number of patients was small. Future studies should be planned with more patients.

SUPPORT

This work was supported by Mugla Sıtkı Kocman University Scientific Research Project Office (Project Grant Number: 15/148).

ACKNOWLEDGEMENT

We thanks to Tuba Edgünlü for the help in reviewing the methodology of the article.

REFERENCES

- Kobow K, Blümcke I.* The methylation hypothesis: Do epigenetic chromatin modifications play a role in epileptogenesis? *Epilepsia* 2011;52:15-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03145.x>
- Kwan P, Brodie MJ.* Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
- Belhedi N, Perroud N, Karege F, Vessaz M, Malafosse A, Salzmann A.* Increased CPA6 promoter methylation in focal epilepsy and in febrile seizures. *Epilepsy Research* 2014;108:144-8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.10.007>
- Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD.* National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336:1267-71. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92960-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92960-p)
- Blumcke I.* Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15:34-9.
- Biervert C, Schroeder BC, Kubish C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al.* A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998;279:403-6. <https://doi.org/10.1126/science.279.5349.403>
- Weber YG, Lerche H.* Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:648-54.
- Kaila K, Ruusuvuori E, Seja P, Voipio J, Puskarjov M.* GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol* 2014;26:34-41. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.11.004>
- Löshner W, Puskarjov M, Kaila K.* Cation-chloride cotransporters *NKCC1* and *KCC2* as potential targets for novel antiepileptic and antiepileptogenic treatments. *Neuropharmacology* 2013; 69: 62-74. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.045>
- Puskarjov M, Kahle KT, Ruusuvuori E, Kaila K.* Pharmacotherapeutic targeting of cation-chloride cotransporters in neonatal seizures. *Epilepsia* 2014;55:806-18. <https://doi.org/10.1111/epi.12620>
- Farrant M, Kaila K.* The cellular, molecular and ionic basis of GABA A receptor signalling. *Prog Brain Res* 2007;160:59-87. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(06\)60005-8](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(06)60005-8)
- Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K.* Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron* 2009;61:820-38. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.003>
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Brichta L, Hofmann Y, Hahnen E, Siebzehnruhl FA, Raschke H, Blumcke I, et al.* Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2003;12:2481-9. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg256>

15. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9341-6.
16. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043331>
17. Huang Y, Doherty JJ, Dingledine R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus. *J Neurosci* 2002;22:8422-8. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-19-08422.2002>
18. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci* 2004;24:5603-10. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0589-04.2004>
19. Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, Hauke J, Hahnen E, Buslei R, et al. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:356-64. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31819ba737>
20. Zhu Q, Wang L, Zhang Y, Zhao FH, Luo J, Xiao Z, et al. Increased expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in human temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci* 2012;46:420-6. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9602-7>
21. Aronica E, Zurolo E, Iyer A, de Groot M, Anink J, Carbonell C, et al. Upregulation of adenosine kinase in astrocytes in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1645-55. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03115.x>
22. Illingworth R, Kerr A, Desousa D, Jorgensen H, Ellis P, Stalker J, et al. A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. *PLoS Biol* 2008;6:e22. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060022>
23. Foroutan S, Brillault J, Forbush B, O'Donnell ME. Moderate-to-severe ischemic conditions increase activity and phosphorylation of the cerebral microvascular endothelial cell Na-K-Cl cotransporter. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C1492-1501. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00257.2005>
24. Pieraut S, Lucas O, Sangari S, Sar C, Boudes M, Bouffi C, et al. An autocrine neuronal interleukin-6 loop mediates chloride accumulation and NKCC1 phosphorylation in axotomized sensory neurons. *J Neurosci* 2011;31:13516-26. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3382-11.2011>
25. Buzsaki G, Kaila K, Raichle M. Inhibition and brain work. *Neuron* 2007;56:771-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.008>
26. Nardou R, Yamamoto S, Chazal G, Bhar A, Ferrand N, Dulac O, et al. Neuronal chloride accumulation and excitatory GABA underlie aggravation of neonatal epileptiform activities by phenobarbital. *Brain* 2011;134:987-1002. <https://doi.org/10.1093/brain/awr041>
27. Palma E, Amici M, Sobrero F, Spinelli G, Di Angelantonio S, Ragozzino D, et al. Anomalous levels of Cl transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory. *PNAS* 2006;103:8465-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602979103>
28. Kobow K, Blumcke I. The emerging role of DNA methylation in epileptogenesis. *Epilepsia* 2012;53:11-20. <https://doi.org/10.1111/epi.12031>

**AZ IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE LEGJOBB EREDETI KÖZLEMÉNY DÍJÁT
2018-BAN A KÖVETKEZŐ TANULMÁNY NYERTE:**

A foramen ovale apertum és a cryptogen stroke kapcsolata. Retrospektív kórházi vizsgálat
Böjti Péter Pál, Bartha Noémi Eszter, May Zsolt, ifj. Bereczki Dániel, Fülöp Szilvia,
Szakács Zoltán, Szilágyi Géza
Ideggyogy Sz. 2018 May 30;71(5-06):169-177. doi: 10.18071/isz.71.0169.

A szerzők egy éves előfizetést kapnak az *Ideggyógyászati Szemlére*.

A DOPAMINAGONISTÁK JELENTŐSÉGE A PARKINSON-KÓR KEZELÉSÉBEN A MAROSVÁSÁRHELYI IDEGGYÓGYÁSZATI KLINIKÁK 15 ÉVES GYAKORLATÁBAN – KERESZTMETSZETI VIZSGÁLAT

SZÁSZ József Attila^{1, 2}, CONSTANTIN Viorelia², MIHÁLY István¹, BIRÓ István¹,
PÉTER Csongor¹, ORBÁN-KIS Károly¹, SZATMÁRI Szabolcs^{1, 2}

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Marosvásárhely, Románia
²2. Sz. Ideggyógyászati Klinika, Maros Megyei Sürgősségi Kórház, Marosvásárhely, Románia

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0187> | www.elitmed.hu

DOPAMINE AGONISTS IN PARKINSON'S DISEASE THERAPY – 15 YEARS OF EXPERIENCE OF THE NEUROLOGICAL CLINICS FROM TÎRGU MUREȘ. A CROSS-SECTIONAL STUDY

Szász JA, MD; Constantin V, MD; Mihály I, MD; Biró I;
Péter Cs; Orbán-Kis K, MD; Szatmári Sz, MD
Ideggyógy Sz 2019;72(5–6):187–193.

Bevezetés – Kevés irodalmi adat van arról, hogy a dopaminagonista (DA) gyógyszereket milyen mértékben alkalmazzák a Parkinson-kór kezelésében, Közép- és Kelet Európa viszonylatában pedig egyáltalán nincs ilyen jellegű közlemény.

Célkitűzés – A marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában folytatott DA-kezelés elemzése, ennek helyének értékelése a Parkinson-kór ellátásában alkalmazott kezelési stratégiákban, a betegség különböző stádiumaiban.

Módszer – Retrospektív vizsgálatunkban minden olyan Parkinson-kóros beteg adatait elemeztük, akiket a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikákra 2003. január 1. és 2017. december 31. között utaltak be. A zárójelentésekből nyert adatok alapján tanulmányoztuk a DA-kezelés jellegzetességeit korcsoportok és a betegség súlyossága szerint. A diagnózis megállapítása óta eltelt idő szerint a betegeket két csoportba osztottuk: öt év és rövidebb, illetve több mint öt éves betegségtartam.

Eredmények – A 2379 Parkinson-kóros betegből 1237-nek öt éven belül állapították meg a betegséget, és közöttük 665 esetében szerepelt DA a kezelésben: 120 esetben monoterápia formájában, 83 esetben monoamin-oxidáz B-gátlókkal (MAO-Bg), illetve 234 esetben levodopával (LD) kombinálva. A többi 228 betegnél LD és MAO-Bg-k kombinációjához társítva kerültek alkalmazásra a DA-k. A több mint öt éve ismert 653 esetből 364-nél szerepelt a terápiás stratégiában dopaminagonista.

Background and purpose – There is relatively few data regarding the usage of dopaminagonists for the treatment of Parkinson's disease; furthermore, there are no publications regarding Central- and Eastern-European countries.

The aim of the study was to evaluate the use of dopamine agonists as a therapeutic option amongst Parkinson's disease patients admitted to the Neurological Clinics of Tîrgu Mures during the last 15 years.

Methods – In our study we investigated the data of all Parkinson's patients treated at our clinics between the 1st of January 2003 and the 31st of December 2017. We analyzed the particularities of dopamine agonists' usage based on the therapeutic recommendations from the final report of these patients. Regarding time since the diagnosis, we divided the patients in two groups: less than or equal to 5 years and more than 5 years.

Results – During the studied period a total of 2379 patients with Parkinson's disease were treated at the Clinics. From the 1237 patients with disease duration under 5 years 665 received dopamine agonists: 120 as monotherapy, 83 together with monoamine oxidase inhibitors and in 234 cases associated with levodopa. The remaining 228 patients were treated with a triple combination of levodopa, dopamine agonists and monoamine oxidase inhibitors. In patients suffering from Parkinson's disease for more than 5 years, in 364 cases out of 653 a dopamine agonist was part of the therapy.

Levelező szerző (correspondent): Dr. ORBÁN-KIS Károly, Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem;
540142 Marosvásárhely, Marinescu u. 38. Telefon: +40 743 754525, e-mail: orbank@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7786-0899>

Sz. J. A., C. V., O. K. K., Sz. Sz.: adatgyűjtés, elemzés, a közlemény megírása, szerkesztése.
M. I., B. I., P. Cs.: adatgyűjtés, elemzés.

Érkezett: 2018. február 6. Elfogadva: 2018. május 2.

Következtetés – A DA-k felhasználási aránya az alkalmazott kezelésben az irodalomban fellelhető „szórás” „középmezőnyében” található. A szerzők megítélése szerint, a betegséget kezelő klinikusoknak, a megfelelő körülmények mellett, nagyobb bátorsággal kellene alkalmazni a rendelkezésre álló és az ajánlásokban szereplő gyógyszereket a maximális terápiás potenciál kihasználása céljából.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, dopaminagonisták, terápiás stratégiák

A Parkinson-kór (PK) kezelésében jelentős előrelépések történtek az utóbbi 50 évben, és a gyógyszeres, valamint az eszközös terápiás lehetőségek megfelelő alkalmazásával számottevően javítható a betegek életminősége. A magyar nyelven *Pápai Páriz Ferenc* által 330 éve már leírt, és közel 150 éve Parkinson-kórnak nevezett betegség tüneteit napjainkban hatékonyan lehet befolyásolni¹. A klinikusnak állandóan mérlegelni kell az egyes gyógyszerekkel elérhető klinikai javulás és a potenciális mellékhatások között^{2, 3}. A PK multifokális, progresszív neurodegeneratív kórkép, amelyre jellemző a dopaminerg (főleg a nigrostriatalis) és a nem dopaminerg (kolinerg, szerotoninerger, noradrenerger) rendszerek károsodása. A leghatékonyabb levodopa (LD) -készítményekkel történő szubsztitúciós kezelésen kívül a dopaminagonisták (DA), a szelektív monoamin-oxidáz B-gátlók (MAO-Bg – selegilin, rasagilin), illetve ezek kombinációi, megfelelően egyénre szabott ajánlással, alkalmasak a PK tüneteinek enyhítésére, az viszont nem egyértelmű, hogy képesek-e lassítani is a betegséget. Napjainkban három nem ergotamin származék DA (pramipexol, ropinirol és rotigotin) hatását tekintjük igazoltnak, és ezek terjedtek el széles körben³. Nem találtunk irodalmi adatot arról, hogy ezeket a gyógyszereket milyen mértékben alkalmazzák Közép- és Kelet-Európában, és hogyan építik be őket a kezelési stratégiába, de világszerte is kevés leírás foglalkozik ezekkel a kérdésekkel⁴. Nemrégiben kezdtük el saját anyagunk feldolgozását, ennek részeredményeit a MAO-Bg-kezelésre vonatkozóan közöltük⁵. Romániában az LD, a felsorolt DA, valamint MAO-Bg készítmények mellett még elérhető a PK kezelésére az amantadin és a trihexifenidil, ez utóbbiakat klinikáinkon levodopaspórolás céljából nem alkalmazzuk.

Célkitűzés

A marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában folytatott DA-kezelés elemzése, ennek helyének értékelése a Parkinson-kór ellátásá-

Conclusion – The usage of dopamine agonists was similar to the data presented in other studies. We consider that clinicians treating the disease should, with the necessary prudence, use the available and recommended dopamine agonist with the utmost courage to their maximum therapeutic potential.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine agonists, therapeutic strategies

RÖVIDÍTÉSEK

COMT: katekol-O-metiltranszferáz
DA: dopaminagonista
LD: levodopa
MAO-B: monoamin-oxidáz B
MAO-Bg: monoamin-oxidáz B-gátlók
PK: Parkinson-kór

ban alkalmazott kezelési stratégiákban, a betegség különböző stádiumaiban.

Módszer

Retrospektív vizsgálatunkban minden olyan, a UK Brain Bank Diagnostic Criteria alapján diagnosztizált, Parkinson-kóros beteg adatait elemeztük, akiket a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikákra 2003. január 1. és 2017. december 31. között utaltak be. A zárójelentésekből nyert adatok alapján tanulmányoztuk a DA-kezelés jellegzetességeit korcsoportok és a betegség súlyossága szerint, függetlenül attól, hogy a DA-készítményeket levodopakésleltető stratégia részeként vagy adjuvánsként alkalmazták. Minden beteg többszörös szűrőn keresztül került klinikai beutalásra, jellemzően mind a családorvos, mind a járóbeteg-rendelőben dolgozó neurológus előzetesen megvizsgálta, illetve utóbbi a kezelést is elkezdte. A betegség megállapítása óta eltelt idő szerint a betegeket két csoportba osztottuk: öt év és rövidebb, illetve több mint öt év. Többször beutalt betegeknél az első zárójelentésben szereplő ajánlásokat vettük figyelembe, illetve azt, ha a DA-k megjelentek mint adjuváns terápia. Nem elemeztük azon betegek adatait, akiknél diagnosztikai kérdőjelek vagy olyan társbetegségek voltak, amelyek zavaró tényezők lehetnének az eredmények értékelésekor (például kezdeti jelentős kognitív hanyatlás / dementia vagy súlyos depresszió, multiplex lacunaris infarktuskok a képalkotó vizsgálatokkal, csak terápiás próbaként alkalmazott levodopa / levodopateszt)⁵.

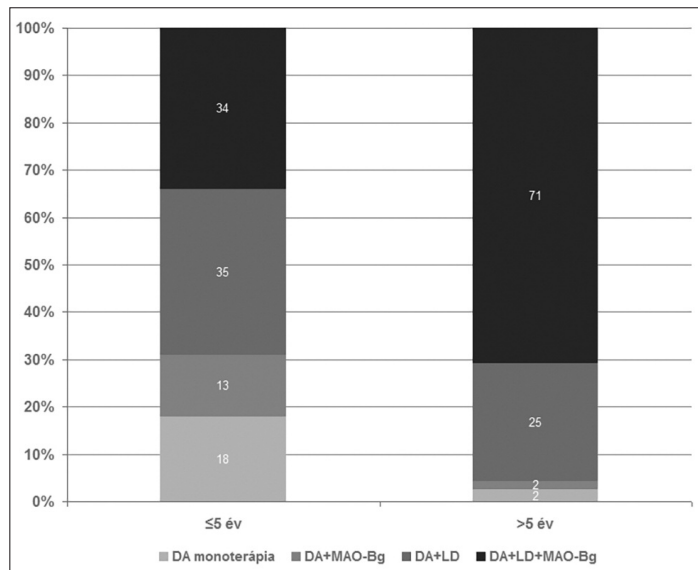
Eredmények

A vizsgált időszakban 2379 Parkinson-kóros beteg részesült kórházi ellátásban. A zárójelentésekben csak 2133 esetben (88,93%) volt feltüntetve a klinikai forma, ez alapján a betegek 41,9%-a szenvedett tremordomináns, 33,14%-a akinetikus rigid, valamint 24,9%-a kevert formában. A Hoehn–Yahr-skála (HY) szerinti súlyosság 1493 esetben (62,3%) volt feltüntetve, az öt évnél korábban kórismézett csoport esetében a HY-státusz $2,66 \pm 1,00$, míg a több mint öt éve ismert Parkinson-kórban szenvedő betegek HY-státusza $3,25 \pm 0,97$ volt. A betegcsoportok fontosabb demográfiai adatait, illetve a DA-k gyakoriságát az alkalmazott terápiás stratégiában az **1. táblázat** szemlélteti. Az öt év vagy ennél kevesebb ideje kórismézett csoport 1237 betegéből 665 esetben szerepelt a kezelési stratégiában DA: 120 esetben monoterápia formájában, 83 esetben MAO-Bg-val, illetve 234 esetben LD-vel kombinálva. A többi 228 betegnél LD és MAO-Bg-k kombinációjához társítva kerültek alkalmazásra a DA-k (**1. ábra**). A több mint öt éve ismert 653 esetből 364-nél szerepelt a terápiás stratégiában dopaminagonista

1. táblázat. A betegcsoportok fontosabb demográfiai adatai, illetve a DA-k gyakorisága az alkalmazott terápiás stratégiában

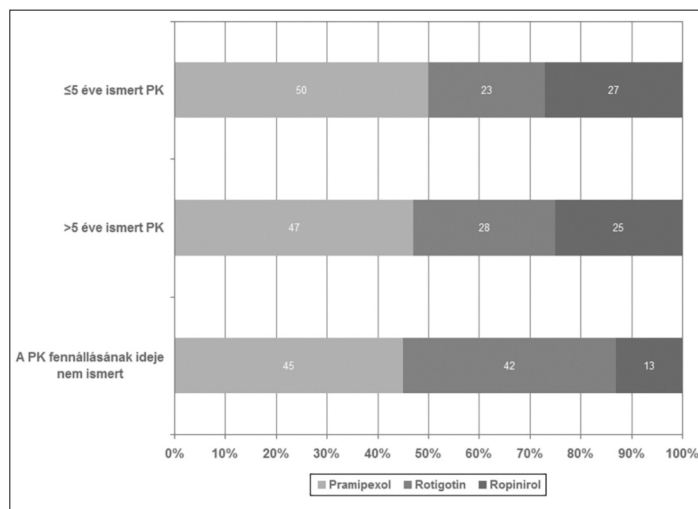
Teljes esetszám: n (%)	2379 (100%)
Férfiak	1249 (52,5%)
Nők	1130 (47,5%)
Átlagéletkor (mean \pm SD)	
Teljes esetszám	67,23 \pm 10,42 év
≤ 5 éve ismert PK	65,31 \pm 10,51 év
> 5 éve ismert PK	67,05 \pm 10,42 év
PK fennállásának ideje nem ismert	72,35 \pm 8,38 év
Átlagéletkor kezelési stratégia függvényében (mean \pm SD)	
DA-monoterápia	60,16 \pm 10,82 év
LD-monoterápia	70,27 \pm 9,22 év
Kombinált kezelés (LD + DA)	65,8 \pm 10,64 év
A PK diagnózisa óta eltelt idő	
≤ 5 év: n (%)	1237 (52,0%)
> 5 év: n (%)	653 (27,4%)
Nem ismert: n (%)	489 (20,6%)
DA alkalmazási aránya	
Összesen: n/N (%)	1220/2379 (51,3%)
≤ 5 éve ismert PK: n/n (%)	665/1237 (53,8%)
> 5 éve ismert PK: n/n (%)	364/653 (55,7%)
A PK fennállásának ideje nem ismert: n/n (%)	191/489 (39,1%)

PK: Parkinson-kór, DA: dopaminagonista, LD: levodopa

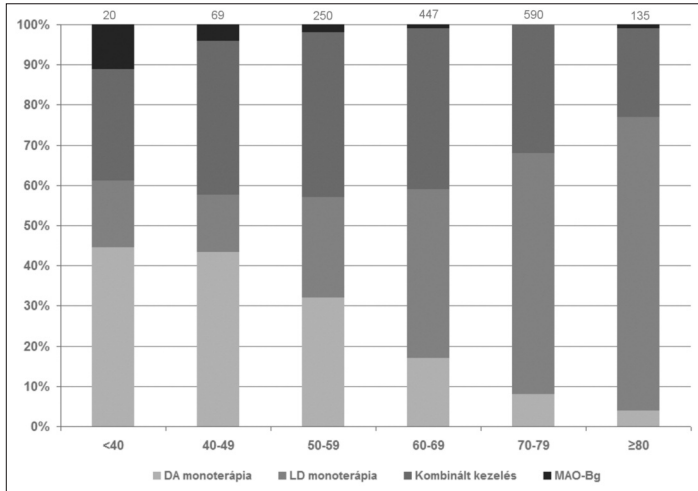


1. ábra. Az öt éve vagy ennél kevesebb ideje ($n = 665$), illetve a több mint öt éve ($n = 364$) kórismézett, dopaminagonistával is kezelt Parkinson-kóros betegek kezelési sémája (a hasábokra helyezett számok százalékban vannak kifejezve)

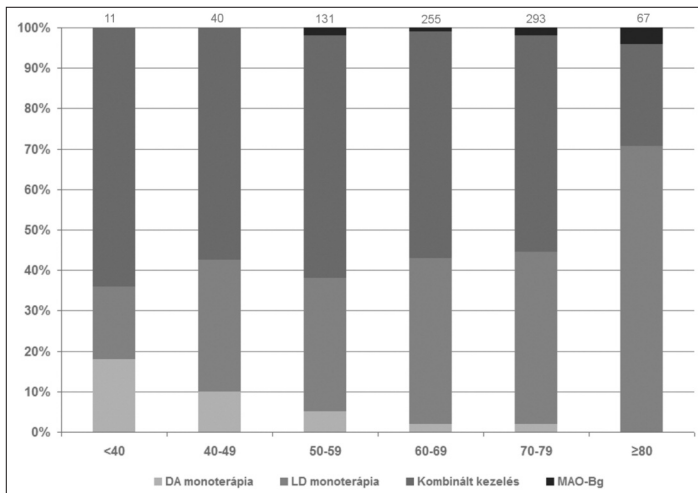
(kilenc esetben monoterápia, a többi betegnél különböző kombinációkban, **1. ábra**). Sajnos 489 esetben nem volt egyértelmű a betegség kezdetének időpontja (ezek közül 191 betegnél szerepeltek a kezelésben DA-k). Az alkalmazott DA-k csoportonkénti megoszlását a **2. ábra** szemlélteti. Elemeztük továbbá a különböző korcsoportban alkalmazott kezelési stratégiák (monoterápia, illetve az egyes antiparkinsonicumok kombinációja) változását. Eredményeinket a **3.**, illetve **4. ábrában** foglaljuk össze. A különböző DA-k alkalmazását ötéves periódusokra lebontva az **5. ábra** mutatja be.



2. ábra. Az alkalmazott dopaminagonisták megoszlása



3. ábra. Az alkalmazott terápiák korosztályonkénti eloszlása azon betegeknél, akiknél a PK kevesebb mint öt éve ismert (az oszlopokon korcsoportonként a betegszám van feltüntetve)



4. ábra. Az alkalmazott terápiák korosztályonkénti eloszlása azon betegeknél, akiknél a PK több mint öt éve ismert (az oszlopokon korcsoportonként a betegszám van feltüntetve)

Megbeszélés

Parkinson-kórban, a többi neurodegeneratív kórképtől eltérően, számos, klinikailag bizonyítottan hatékony tüneti terápia áll rendelkezésre. Klinikai szempontból az LD-készítmények javítják legjobban a betegség tüneteit, viszont a hosszú ideig tartó kezelés során ezek eredményességét a motoros teljesítményingadozások és a levodopa indukálta dyskinesziák fokozatosan egyre inkább korlátozzák, és rontják a betegek életminőségét^{6, 7}. Az LD-kezelés eme hátrányait próbálják kielégíteni azok a kezelési stratégiák, amelyek más gyógyszerhatásokat kiaknázva elodázzák az LD-pótlást, illetve az

LD-adagok növelését: DA-k, harmadik generációs catechol-O-metiltransferáz (COMT) -gátlók, illetve MAO-Bg^{3, 8}. A DA-k hatékonyságát a Parkinson-kór különböző stádiumaiban klinikai vizsgálatok igazolták⁹⁻¹². Alkalmazásuk és az LD-kezelés kiegészítése elsősorban a fiatal, illetve 60-65 év alatti PK-betegeknél, enyhe klinikai tünetek esetén indokolt, de előrehaladott PK-ban, az eszközös (*device-aided*) terápiák bevezetését követően is használjuk őket¹³⁻¹⁸.

Kevés az irodalmi adat a PK-ellátásban konkrétan megvalósuló kezelésekről. Az alkalmazott kezelési stratégiák „feltérképezésének” alapjául gyakran az egyes antiparkinsonicumok piaci részesedésének elemzése szolgál. Jóllehet a PK kezelésében használt gyógyszerek alkalmazási területe meglehetősen korlátozott, a fennálló „egyéb” felhasználási lehetőségek, főleg a DA-k, illetve az antikolinergiaszerek esetében megkérdőjelezhetik az adatok pontosságát. Mindezt tovább rontják az esetleges diagnosztikai tévedések, főleg amikor a kórismézést, illetve a kezelés megkezdését nem ideggyógyász végzi. Kétséges tehát, hogy az egyes gyógyszer-csoportok piaci részesedésén alapuló tanulmányok valóban a Parkinson-kórban, szakember által folytatott reális klinikai gyakorlatot vagy csak „hozzávetőlegesen”, bizonyos „terápiás trend”-eket tükröznek. Az adott országban működő gyógyszer-támogatási rendszer is jelentősen befolyásolhatja az antiparkinsonos szerek felírását, ami a DA-kra különösen igaz¹⁹. Egy 2013-ban megjelent skandináv vizsgálatban sokkal gyakrabban alkalmazták a DA-kat Norvégiában (a vizsgált betegek 37%-ánál), mint Svédországban (16%). Kombinált terápiát alkalmaztak az esetek 68%-ában Svédországban, illetve 72%-ban Norvégiában. A leggyakoribb kombináció Svédországban a levodopa + pramipexol (14%), míg ugyanez a társítás Norvégiában „csak” 7% és a levodopa + selegilin társítás volt a leggyakoribb: 10%²⁰. Egy kínai vizsgálatban a DA-kat a 65 évnél fiatalabb korban diagnosztizált betegek 39,4%-ánál, míg a 65 évnél idősebbek 21,5%-ánál alkalmazták kezdeti monoterápiaként, és mindkét korcsoportban a levodopa-monoterápia volt a leggyakoribb: 43,5%, illetve 73,1%²¹. Egy 2005-ben közzétett német vizsgálatban, melyben a betegek által kitöltött és visszaküldött kérdőívek adatait dolgozták fel, a 6620 beteg 71,7%-ánál alkalmaztak valamilyen DA-t²². Egy 2016-os izraeli vizsgálat szerint a selegilin-, illetve rasagilin-monoterápiával kezelt betegeknél nem találtak szignifikáns különbséget a DA vagy az LD bevezetéséig szükséges időtartamban, a pramipexol és rasagilin társítása viszont jelentősen növelte az LD-pótlás nélküli időtartamot²³. Egy újabb, 2017-es kínai tanulmányban a

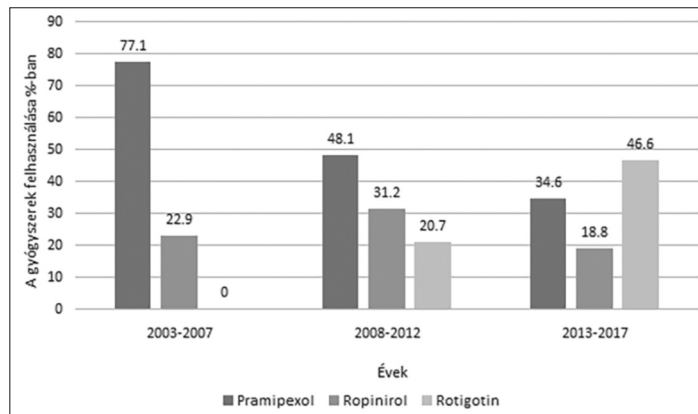
DA-k alkalmazási aránya eléri a 67,26%-ot, annak ellenére hogy a DA mint meghatározó költségnövelő tényező van kiemelve²⁴. Egy észak-amerikai multicentrikus vizsgálat 1616 korai PK-betege közül 54% kapott DA-kezelést, esetükben alacsonyabb volt az átlagéletkor, magasabb volt az iskolázottság, jobb volt a szociokulturális háttér a LD-csoporthoz képest⁴.

A három DA nem egy időben jelent meg Romániában. A pramipexol 2001-től terjedt el széles körben (törzskönyvezése egy évvel korábban történt), ezt követte a ropinirol (mintegy három évvel). Mindkét készítmény retard hatású kisserelésének megjelenése nagyjából egybeesett a rotigotintapasz törzskönyvezésével, ami az egyes DA-k alkalmazási arányaiban is tükröződik (5. ábra).

A DA-monoterápiában részesült betegeink átlagéletkora 60 év, míg az LD-monoterápiával kezelt betegeké 70 volt, ami első megközelítésre azt sugallja, hogy az egyes dopaminerg szerek használatában hűen tükröződnek a vizsgált periódusra érvényes terápiás ajánlások. A részletesebb elemzéskor viszont kiderül, hogy a 40–49 év közötti korcsoportban minden negyedik, míg az 50–59 év közötti korcsoportban minden harmadik beteg „csak” LD-monoterápiában részesül (3., 4 ábra). Ugyanakkor szembeűnő, hogy a 70 év fölötti korcsoportokban 1080 beteg közül 55 esetben DA-monoterápiát találtunk, amit magyarázhat az is, hogy bizonyos esetekben az egyéni sajátosságok, a beteg ragaszkodása a jól bevált kezeléshez, a gyógyszerelhagyás során jelentkező állapotromlás felülírhatja az általános kezelési ajánlást.

Az általános neurológus a DA-kat a levodopánál gyengébb, illetve a MAO-Bg-nál valamelyest erőteljesebb antiparkinson hatásúnak ítéli meg, ezért a PK-betegek ellátásában inkább kiegészítő gyógyszereknek tekintik őket, holott a betegek jobb együttműködését is figyelembe kellene venni a kezelés elindításakor^{25, 26}. Amíg a Parkinson-kór enyhe tünetekkel jár, és ezeket hatékonyan csökkentik az egyszeri adagolású, elhúzódó hatású DA-k és/vagy MAO-Bg-k, a betegek terápiahűsége könnyebben kialakul²⁷. Saját tapasztalatunk szerint ez sok esetben érvényes a mindennapi gyakorlatban a DA-kezelésre, de rasagilinnel kapcsolatban is hasonlóak a megfigyeléseink⁵.

A klinikus azon döntését, hogy bevezető terápiaként LD-t vagy DA-t választ, számos tényező befolyásolja, melyek részletes elemzése meghaladja e cikk terjedelmét. Amíg az LD-kezelés korlátait a motoros komplikációk adják, a DA-k alkalmazását főleg a nem motoros komplikációk hátráltatják (impulzuskontroll-zavarok, hirtelen elalvás)²⁵. Ezenkívül, a DA-k potenciális, a betegség természetes



5. ábra. Az egyes dopaminagonisták alkalmazási arányának változása az évek során

lefolását lassító hatása, a kezdeti biztató jelek ellenére, jelen pillanatban kétséges²⁸⁻³⁰.

Mind az általános neurológus, mind a Parkinson-kórban és az egyéb mozgászavarokban jártasabb neurológus mindennapi gyakorlatában elfogadott nézet, hogy a DA-knak jelentős antidepresszív hatásuk van. Ez a vélemény többnyire nyílt, nem kettős vak, placebokontrollált vizsgálatok eredményei alapján alakult ki. Az utóbbi években viszont a pramipexol, valamint a rotigotintapasz esetében sikerült megfelelően megtervezett klinikai vizsgálatokkal igazolni, hogy a PK-ban jelentkező depresszió kezelésére reális alternatívát jelentenek³¹⁻³⁴. Talán ez is magyarázza – az általunk vizsgált periódusban – a pramipexol, illetve megjelenését követően a rotigotintapasz gyakoribb használatát (5. ábra).

Az általunk megvizsgált adatbázisban szereplő minden második Parkinson-kóros beteg DA-kezelésben is részesült, valamivel nagyobb arányban a több mint öt éve kórismézett csoport tagjai. Ezt az arányt nem befolyásolja, hogy 36 beteg kórelőzményében szerepelt a DA-k alkalmazása a kezelés elkezdésekor: 13 esetben pramipexol, 17 esetben ropinirol, illetve három esetben rotigotin (három esetben nem derült ki pontosan), ezeket viszont leállították az LD bevezetések.

Sok esetben megfigyelhető az a gyakorlat, hogy amikor szubsztitúciós terápiára kerül sor, az monoterápiában történik, akár úgy, hogy kezdettől fogva ez a kezelés marad a sikeres, PK-t igazoló terápiás próba után (levodopateszt), vagy úgy, hogy az addig alkalmazott DA- vagy MAO-Bg-kezelést teljesen elhagyják. A ma ismert kóreléttani folyamatok tükrében legtöbbször a kombinált kezelésnek volna létjogosultsága, aminek kidolgozását, valamint a megfelelő időzítéseket a beteget és a betegséget jól ismerő szakember kell végezze^{6, 7}.

Romániában a PK megállapítása és a kezelés elkezdése vagy módosítása szakorvosi feladat, szemben más országokkal, ahol a családorvosnak, gerontológusnak is hasonló kompetenciája van, ami viszont jelentősen befolyásolhatja nemcsak a diagnózis pontosságát, hanem a terápiát elemző tanulmányok eredményeit is^{20, 23}. A kezelés elvileg ingyenes, a beteg csak abban az esetben kell önrészt vállaljon, ha az eredeti készítményt szeretné használni generikum helyett, ami azt is jelenti, hogy a kezelőorvos nem kell feltétlenül figyelembe vegye a beteg anyagi lehetőségeit, amikor elkészíti a terápiás tervet. Mivel a drágább készítmények felírását a kezelést irányító szakorvos javaslata alapján az erre kijelölt bizottság hagyja jóvá, jelentősen megnőtt a kórházi beutalások száma, hiszen mind a diagnózis pontossága, mind az adott kezelés indokoltsága megfelelő dokumentálást igényel.

A klinikánk vonzáskörzetéből származó, 15 év alatt összegyűlt nagy betegszám alapján azt gondoljuk, hogy elemzésünk érvényes adatokkal szolgál az erdélyi, illetve a romániai PK-ellátásra vonatkozó ismeretek bővítésében. A mindennapi gyakorlatban alkalmazott terápiás döntések jobban megfigyelhetők egy ilyen vizsgálatban, mint azokban a tanulmányokban, amelyek nagyrészt a gyógyszerek piaci részesedésére épülnek. A retrospektív módszer természetesen korlátokkal is jár, több esetben nem sikerült minden adatot megszerezni, illetve csak keresztmetszeti képet kapunk a PK kezeléséről,

a betegek utánkötéséből származó, a kezelés hatékonyságát érintő fontos információk nem állnak rendelkezésünkre.

Következtetés: a vizsgált periódusban, a Parkinson-kór kezdeti és késői stádiumaiban egyaránt, a DA-k felhasználási aránya az alkalmazott terápiás stratégiában az irodalomban fellelhető szórás középmezőnyében található. A szerzők megítélése szerint a maximális terápiás potenciál kihasználása céljából a betegséget kezelő klinikusoknak – a megfelelő körültekintés mellett – nagyobb bátorsággal kellene alkalmazniuk a rendelkezésre álló és az ajánlásokban szereplő gyógyszereket, illetve ezek kombinációit.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük a következő kollégák segítségét: Balla Antal, Fazakas Péter Alpár, Grieb Levente Gábor, Szegedi Kinga.

TÁMOGATÁS

Studium-Prospero Alapítvány és az MTA közös pályázata: 138 / 2017. 01. 26.

ÉRDEKELTSÉGEK

Szász József Attila, tanácsadói/előadói tiszteletdíj: Abbvie, Novartis, Boehringer-Ingelheim, UCB, Lundbeck, GSK, Pfizer. Constantin Viorelia, előadói tiszteletdíj: Abbvie.

IRODALOM

1. Bereczki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Park Rel Disord* 2010;16:290-3. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2009.11.006>
2. Décsi L, Vécsei L. Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017;16: 425-39. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170124165222>
3. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem* 2016;139(Suppl 1):325-37. <https://doi.org/10.1111/jnc.13750>
4. Goudreau J, Pérez A, Aminoff MJ, Boyd JT, Bureau KD, Christine CW, et al. Choice of dopaminergic therapy among early, mild Parkinson disease subjects in North America. *J Neurol Sci* 2016;366:74-81. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.04.021>
5. Szász JA, Constantin V, Fazakas PA, Blényesi E, Grieb LG, Balla A, et al. The role of selective monoamine oxidase B inhibitors in the therapeutic strategy of Parkinson's disease in the neurology clinics of Tirgu Mures County Emergency Clinical Hospital. *Orv Hetil* 2017;158(51):2023-8. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30914>
6. Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64(Suppl 2):S47-55. <https://doi.org/10.1002/ana.21460>
7. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:5-15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>
8. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Chandrashekar M, Bhatt MH, Stocchi F, et al. First 2-year, controlled study to assess safinamide as add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2011;26 Suppl 2:120-1. <https://doi.org/10.1002/mds.25751>
9. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1170-85. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01547.x>
10. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66 (5):563-70. <https://doi.org/10.1001/archneur.66.1.nct90001>
11. Lyons KE, Pahwa R. Outcomes of rotigotine clinical trials. effects on motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2013;31:S51-59.
12. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in

- the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010;33(2):147-61. <https://doi.org/10.2165/11319860-000000000-00000>
13. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtosek Z, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Park Relat Disord* 2017;45:13-20.
 14. Bjenaru O, Ene A, Popescu BO, Szász JA, Sabau M, Muresan DF, et al. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *J Neural Transm* 2016;123:407-14. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1496-z>
 15. Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G. Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumaiban. *Ideggyogy Sz* 2013;66:365-71.
 16. Kovács N, Aschermann Zs, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Janszky J, et al. Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre. *Ideggyogy Sz* 2014;67(7-8):245-50.
 17. Aschermann Zs, Dibó Gy, Klivényi P, Kovács N, Kovács T, Takáts A, et al. Ajánlás a Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezeléséhez. *Ideggyogy Sz* 2016;69 (11-12):367-72. <https://doi.org/10.18071/isz.69.0367>
 18. Juhász A, Aschermann Zs, Acs P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, et al. Levodopa/ carbidopa intestinal gel can improve both motor and nonmotor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. *Park Relat Disord* 2017;37:79-86. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.001>
 19. Rosa MM, Ferreira JJ, Coelho M, Freire R, Sampaio C. Prescribing patterns of antiparkinsonian agents in Europe. *Mov Disord* 2010;25(8):1053-60. <https://doi.org/10.1002/mds.23038>
 20. Skogar Ö, Nilsson M, Törnhaage CJ, Lökk J. National surveys: a way to manage treatment strategies in Parkinson's disease? Pharmaceutical prescribing patterns and patient experiences of symptom control and their impact on disease. *J Multidiscip Health* 2013;6:239-47. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s44451>
 21. Li J, Chen D, Song W, Chen K, Cao B, Huang R, et al. Survey on general knowledge on Parkinson's disease in patients with Parkinson's disease and current clinical practice for Parkinson's disease among general neurologists from Southwest China. *Clin Neurol Neurosur* 2014;118:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.12.009>
 22. Möller JC, Körner Y, Dodel RC, Meindorfner C, Stiasny-Kolster K, Spottke A, et al. Pharmacotherapy of Parkinson's disease in Germany. *J Neurol* 2005;252:926-35. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0784-1>
 23. Peretz C, Segev H, Rozani V, Gurevich T, El-Ad B, Tsamir J, et al. Comparison of selegiline and rasagiline therapies in Parkinson disease: A Real-life Study. *Clin Neuropharm* 2016;39:227-31. <https://doi.org/10.1097/wnf.0000000000000167>
 24. Yang JX, Chen L. Economic burden analysis of Parkinson's disease patients in China. *Parkinson's Dis* 2017;8762939.
 25. Zhang J, Tan LC. Revisiting the medical management of Parkinson's disease: Levodopa versus dopamine agonist. *Curr Neuropharmacol* 2016;14(4):356-63. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208114634>
 26. Kovács N, Janszky J, Nagy F. Cost Effectiveness of rasagiline and pramipexole as treatment strategies in early Parkinson's disease in the UK setting: An economic Markov model evaluation. *Drugs Aging* 2011;28:161-2. <https://doi.org/10.2165/80-000000000-00000>
 27. Olanow CW, Kieburtz K, Leinonen M, Elmer L, Giladi N, Hauser RA, et al. A Randomized trial of a low-dose rasagiline and pramipexol combination (P2B001) in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017;32:783-9. <https://doi.org/10.1002/mds.26941>
 28. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101. <https://doi.org/10.1002/ana.10609>
 29. Schapira AHV, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013;12:747-55. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70117-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70117-0)
 30. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287(13):1653-61. <https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1653>
 31. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(6):573-80. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70106-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70106-x)
 32. Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs* 2011;71:273-86. <https://doi.org/10.2165/11585380-000000000-00000>
 33. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513-20. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70108-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70108-4)
 34. Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):613-23. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02027.x>

POPULATION-BASED STROKE SCREENING DAYS IN THE 12TH DISTRICT OF BUDAPEST IN 2011 AND 2016 – WHAT HAVE AND WHAT HAVE NOT CHANGED?

András FOLYOVICH¹, Nóra BOTOS¹, Erzsébet BALOGH¹, Mária BAKOS², Anna HERTELENDY³, Katalin Anna BÉRES-MOLNÁR¹

¹Szent János Hospital, Department of Neurology and Stroke Center, Budapest

²Szent János Hospital, Department of Radiology, Budapest

³Szent János Hospital, Department of Ophthalmology, Budapest



English | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0195> | www.elitmed.hu

LAKOSSÁGI STROKE-SZÚRÓNAP BUDAPEST XII. KERÜLETÉBEN 2011-BEN ÉS 2016-BAN. MI VÁLTOZOTT ÉS MI NEM?

Folyovich A, MD, PhD; Botos N, MD; Balogh E, MD; Bakos M, MD; Hertelendy, A, MD; Béres-Molnár KA, MD
Ideggyogy Sz 2019;72(5–6):195–199.

Introduction – Population-based screening is an option to identify persons at high risk for stroke. However it is associated with rather high expenses, necessitating the selection of effective methods that take local characteristics into account. The 12th district of Budapest has a long tradition of population-based screening for frequent and preventable diseases. The Szent János Hospital hosts an annual stroke screening day. In the present study, previously published data from the 2011 screening were compared with those obtained in 2016, looking for changes and tendencies throughout the examined period.

Subjects and methods – The screening day was conducted in a generally similar way in 2011 and 2016. Similarly to the previous event, the program was organized on a Saturday, the call for the event was spread by the local newspaper. The crew composition was the same. As regards the components of the screening (currently including general history taking, risk status assessment, blood pressure measurement, BMI assessment, cholesterol and blood glucose tests, carotid duplex ultrasonography, and ophthalmological examination), the only difference was the absence of cardiologic examination (it was conducted on an independent day). The anonymous data sheet was the same.

Results – The number of participants in the 2016 event was 33, to provide more comfortable conditions. The female predominance was slightly less pronounced but was still present in 2016 (60.6% vs. 72.9%). The mean age became substantially higher (71.2 y vs. 62.9 y). The ratios of participants with higher level of education (97% vs. 94%) and those who are married were still remarkable. The most frequent risk factors were the same; however the

Bevezetés – A cerebrovasculáris események megelőzésének egyik módja a magas rizikójú betegek felkeresése lakossági szűrés révén. Ez azonban magas költségvonzatú, így a különböző módszerek közül a hatékony, a helyi sajátosságokat figyelembe vevő lehetőséget kell választani. Budapest XII. kerületében hagyománya van a gyakori és megelőzhető betegségek lakossági szűrésének. A Szent János Kórház ad otthont minden évben a saját szervezésű stroke-szűrőnapnak. A 2011-es szűrés publikált adatait ezúttal az öt évvel későbbiekkel vetettük össze, keresve a közben bekövetkezett változásokat.

Személyek és módszer – A 2011-es és 2016-os stroke-szűrőnap hasonló módon zajlott. A programot szombati napon szerveztük, a jelentkezés a kerületi lap közleménye alapján történt. Az adottságok, a személyzet összetétele változatlan volt. A korábbi elemekben (általános anamnéziszfelvétel, rizikóstátusz-rögzítés, vérnyomásmérés, BMI-meghatározás, koleszterin- és vércukor-meghatározás, nyaki ér duplex ultrahang- és szemészeti vizsgálat) csak annyi változás történt, hogy a programból a kardiológiai vizsgálat kikerült, mert önálló szűrőnapon valósul meg. Az anonim adatfeldolgozáshoz használt adatlap azonos volt. Valamennyi, szűrésen átesett személy összefoglaló véleményét kapott, amivel a háziorvoshoz irányítottuk.

Eredmények – 2016-ban 33 lakos vett részt a szűrésen a korábbi 48-cal szemben, aminek szervezési oka volt a nyugodtabb körülmények biztosítása céljából. A résztvevők körében 2016-ban is megmaradt, de csökkent a női dominancia (60,6 vs. 72,9%). Az átlagéletkor sokkal magasabb lett (71,2 vs. 62,9 év). Hangsúlyos maradt a magasabb végzettségűek (97 vs. 94%) és a közös háztartásban

Correspondent: Dr. András FOLYOVICH, Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Neurológiai Osztály – Stroke Centrum; 1125 Budapest, Diós árok 1–3. Phone: (06-1) 458-4536, e-mail: andras.folyovich@janoskorhaz.hu

Érkezett: 2018. március 10. Elfogadva: 2018. június 3.

ratio of participants with hypertension, 'other heart disease', and diabetes increased, whereas that of with hyperlipidemia and obesity decreased. The incidence of atrial fibrillation was unaltered. None of the participants in 2016 admitted smoking (previously this ratio was 20.8%) or drinking heavily. The findings of the carotid ultrasonography revealed a more favorable vascular status. Ophthalmological assessments (predominantly hypertensive alterations on fundoscopy) revealed that the pathological vs. physiological ratio switched to 1:2 from 2:1. The final evaluation of the screening program likewise demonstrated an improved overall state of health of the population.

Conclusions – We observed a more favorable stroke risk status of the population in 2016. Whether it is indeed a tendency unknown at present. The role of the local media in calling for screening is still decisive, and the cohesive power of the family is important.

Keywords: stroke screening day, comparative analysis after 5 years

élők aránya. A leggyakoribb kockázati tényezők ugyanazok maradtak, de arányuk módosult (nőtt a hypertóniások, „egyéb szívbeteg” és diabetesesek, csökkent a hyperlipidaemiások és túlsúlyosak aránya). Változatlan volt a pitvarfibrilláció előfordulása. 2016-ban egyetlen személy sem mondta magát dohányosnak (korábban 20,8%) és jelentős alkoholfogyasztónak. Nyaki erek duplex ultrahangvizsgálata alapján kedvezőbb érstatuszt találtunk. Szemészeti vizsgálat során (keringési betegségre utaló jel, elsősorban hypertóniás funduskép) a korábbi pozitív leletek 2:1 aránya 1:2-re fordult. A szűrés záróértékelése szintén kedvezőbb képet adott a lakosság egészségi állapotára vonatkozóan.

Következtetés – A 2016-os szűrésen részt vettek rizikóstatusza kedvezőbb volt. Kérdés, hogy ez tendencia-e. A szűrésre hívásban a helyi média szerepe továbbra is meghatározó, a családok, lakóközösségek összetartó ereje változatlanul fontos.

Kulcsszavak: stroke-szűrőnap, összehasonlító elemzés öt év után

In addition to state-of-the-art treatment procedures, prevention has an increasing role in the management of stroke.

Tools for successful stroke prevention include population-based screening programs, as the final goal can not be achieved without the cooperation of the population itself. National stroke days are able to involve larger amount of people and receive relatively wide press coverage.

Regional programs associate with smaller amount of expectable participants; however, they enable a more comprehensive screening that better reflects the local demands. It provides the possibility to obtain data that reflects the state health of the population which would otherwise not be available. It is also well known that the receptiveness of the population to screening programs and campaigns are selective. Therefore, the age, gender, sociocultural status, and geographical localization of the target population should all be accounted for during the organization of such events¹. The 12th district of Budapest has a long tradition of population-based screening for frequent and preventable diseases. The Szent János Hospital located in this district hosts and organizes an annual stroke screening day. Data obtained in 2011 have already been reported in a publication². That study was used to compare our current findings with, as it may in part enable the revelation of the successes and failures of the prevention efforts.

Subjects and methods

The screening day was conducted in a generally similar way in 2011 and 2016. The participants received information about the event from the local newspaper, *Hegyvidék*, and arrived for the screening at an agreed time. The organization was the task of the Department of Neurology and Stroke Center. The facility and the crew composition were the same in both years. As regards the components of the screening (currently including general history taking, risk status assessment, blood pressure measurement, BMI assessment, cholesterol and blood glucose tests, carotid duplex ultrasonography, and ophthalmological examination), the only difference compared to the 2011 program was the absence of cardiologic examination, as it was conducted within the framework of an independent screening day. The analysis of the data was anonymous as previously; however, we recorded the ZIP code and educational level of the subjects after informed consent. Each participants who underwent the screening received a summary of their findings together with a recommendation to present them to their family doctor.

Results

The results comparing the findings of the two years are demonstrated in the **Tables 1–4**. The number of

Table 1. Demographic data

	2011	2016
Number of participants in the screening	48	33
Women:	35	20
Men:	13	13
Mean age (y)	62.9 (± 8.67)	71.2 (± 6.9)
Highest level of education (%):		
<8 grade	0	0
8 grade (elementary school)	6	3
Secondary education	29	42.4
Higher education	65	54.6

Table 2. Frequency of risk factors

	2011	2016
Hypertension	54.2	63.6
Diabetes mellitus	18.8	24.3
Hyperlipidemia	56.3	45.5
Atrial fibrillation	6.3	6
Prior myocardial infarction	6.3	9.1
Other heart disease	12.6	33.3
Peripheral vascular disease	2.1	3
Transient ischemic attack	10.4	3
Prior stroke	2.1	3
Obesity	54.2	33.3
Smoking	20.8	0
Alcoholism	2.1	0

participants in the 2016 event was 33, which was due to organization-related causes and served the purpose of providing more comfortable conditions (the demand is unbroken; therefore, there will be 2 days of screening in 2018). The female predominance was slightly less pronounced but was still present in 2016 (60.6% vs. 72.9%). The mean age became substantially higher. The ratios of participants with higher level of education and those who are married (30.3%) were still remarkable. Similarly to 2011, most of the male participants arrived accompanied by their spouse, and many of them participated due to the persuasion of their neighbour. The frequency of risk factors did not significantly change; however, their accumulation was somewhat less in 2016. The most frequent risk factors were the same; however, their proportion changed (the ratio of participants with hypertension, 'other heart disease', and diabetes increased, whereas that of with hyperlipidemia and obesity decreased). The incidence of atrial fibrillation was unaltered. Surprising and encouraging is the fact that none of the participants admitted smoking (previously this ratio was 20.8%) or drinking heavily (the latter group was represented by only a single person in 2011 as well). The findings of the carotid ultrasound examinations revealed remarkably more favorable vascular status.

Table 3. Accumulation of risk factors

	2011	2016
Number of risk factors		
0	5	5
1	11	10
2	10	6
3	10	5
4	6	3
5	2	4
6	1	0
7	1	0
Body mass index (BMI)		
Normal	20	12
Increased	28	21
Ophthalmological examination		
No abnormality detected	21	11
Signs of vascular (including stroke) risk	14	22
Patient was not present	13	
Carotid duplex ultrasound examination		
No abnormality detected	8	12
Mild atherosclerosis	36	17
Moderate atherosclerosis	4	4
Significant stenosis, occlusion	0	0

Table 4. Distribution of summary findings handed to the screened individuals (%)

	2011	2016
- Stroke (cardiovascular) risk cannot be detected at present	2.1	36.4
- Stroke (cardiovascular) risk is present, requires follow-up		
Contact your GP!	93.7	60.6
- Stroke (cardiovascular) risk is present, requires follow-up.		
Contact your GP as soon as possible!	4.2	3.0
- Stroke (cardiovascular) risk is present and its severity may necessitate in-hospital care. Contact your GP on the next working day!	0	0

usly this ratio was 20.8%) or drinking heavily (the latter group was represented by only a single person in 2011 as well). The findings of the carotid ultrasound examinations revealed remarkably more favorable vascular status.

Ophthalmological assessments (looking for signs of a circulatory disorder, predominantly hypertensive alterations on fundoscopy) revealed that the ratio (pathological vs. physiological) switched to 1:2 from the previous 2:1. The final evaluation of the screening program also demonstrated an unequivocally favorable overall state of health of the population.

Discussion

International studies demonstrate stroke prevention efforts to be worthwhile investments^{3, 4}. Our second analysis performed 5 years after the first event supports the effectiveness of the screening program of our choice. A favorable social situation is a protective factor against vascular disorders⁵; however, the prevalence of risk factors were high even in the population of the 12th district that is associated with a relatively high level of living standards as compared with other regions of the capital. The self-critical attitude, and hopefully behavior, of the population is apparent. As the assessment is based on own admission, the data cannot be verified, but none of the participants admitted smoking or irresponsible drinking. However, this fact certainly indicates the awareness of the detrimental health effects and social disapproval of these habits. Similarly, the presence of pathological body mass index (BMI) and the perceived overweight correlated well with each other, indicating the realistic self-esteem of the participants in general from this respect as well.

One of the most labor-intensive and time-consuming part of the program is the carotid duplex ultrasonography, an examination included in almost all international screening programs^{3, 6-8}. During our previous study in 2011, a remarkably higher rate of significant atherosclerosis was found as compared with the prevalence reported in the international literature^{6, 7}. This ratio was likewise more favorable in 2016, especially if considering the remarkably higher mean age of the participants. Our study indicates that the stroke risk status of the population screened in 2016 was more favorable. Whether it is indeed a tendency unknown at present. The interpretation of our data is indeed limited by the sample size and it is not appropriate to extrapolate the findings to the whole population. It is a question whether the assessment is representative. The study does not reflect the health status of the population, but provides information about the part of the population that is health aware, with special regards to the health status of this subpopulation. If we accept that approximately 30.000 acute stroke events occur per year in Hungary with its 10 million population, the 12th District with its 59.000 inhabitants should have around 177 cases yearly. If the majority of the population who applies to the screening event belongs to the risk group, the chance for prevention is 18.6%. This is a remarkable number. If we aim to provide data for the prevention programs of capital districts with 50.000 to 100.000 inhabitants and towns with a comparable size of population, we

should accept the limitations of this study. The sample size could not be increased for a number of reasons. The assessment of any changes can only be achieved by comparing the data of single years, and pooling multiple years in fact would make it impossible to assess the change itself. The financial background to cover a similar in-depth screening of a relatively large population every year is uncertain, and the capacity could hardly be provided. Probably the more important part of the population from our point of view is the part that is not represented by this study. As it can now be revealed who and how to reach out to more efficiently by these public awareness campaigns. The issue of the level of education is a good example for this. According to the 2011 population census data of the Hungarian Central Statistical Office⁹, the ratio of people with a level of education lower than secondary school is relatively low (12-14%), whereas among people presented in the population screening it was only 3%; therefore, a greater attention should be given to these people. The 12th district is one of the 3 districts of Budapest associated with the highest ratio of people above 70 years of age (16.0-19.1%), and the mean age of the inhabitants represents the highest in Budapest; however, on the basis of our data, it would be necessary to reach out to a higher number of people who indeed have already an increased vascular risk but are still active and employable. We should, therefore, follow the ongoing processes around us as well as the changing demands of the population in order to provide an indeed effective preventive action. The state of health of the population can substantially differ even between different districts of Budapest⁵; therefore, comparison of the data of each would provide elusive results. Considering all these limitations, we can state that the role of the local media in calling for a screening event is decisive, and the cohesive power of the family and the residential community is invariably essential. Reaching the target values in hypertension and hyperlipidemia is still a significant therapeutic task. The expectable cost/benefit ratio of the screening appears to be favorable with the diagnostic inventory selected for our program.

The Screening Day was conducted within the framework of an agreement between the municipality of the 12th District of Budapest, Hegyvidék, and the Szent János Hospital of Budapest. Apart from the authors, physicians and nurses of the Department of Neurology and Stroke Center contributed to the screening day, to whom we are grateful. We are also grateful to *Levente Szalárdy* MD, PhD for his valuable contribution in proofreading the manuscript.

REFERENCES

1. Increasing the power of public awareness campaigns. Editorial. *The Lancet Neurology* 2015;4:669.
2. *Folyovich A, Bakos M, Kántor Z, Hertelendy A, Horváth E, Zsiga K, et al.* Stroke prevention – A population screening day in district XII of Budapest (Stroke-prevenció – Lakossági szűrőnap Budapest XII. kerületében). *Ideggyogy Sz* 2012;65(3-4):101-5.
3. *Lavenson GS, Pantera RL, Garza RM, Neff T, Rothwell SD, Cisneros J.* Development and implementation of a rapid, accurate, and cost-effective protocol for national stroke prevention screening. *The Am J of Surgery* 2004;188:638-43. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.08.055>
4. *Di Carlo A, Candelise L, Gandolfo C, Grigoletto F, Volonnino G, Baldereschi M, et al.* Influence of different Scening procedures on the stroke prevalence estimates: The Italian longitudinal study on aging. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:231-7. <https://doi.org/10.1159/000015961>
5. *Folyovich A, Vastagh I, Kéri A, Majoros A, Kovács KL, Ajtay A, et al.* Living standard is related to microregional differences in stroke characteristics in Central Europe: the Budapest Districts 8–12 Project. *International Journal of Public Health* 2015;60:487-94. <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0674-y>
6. *Hupp JA, Martin JD, Hansen LO.* Results of a single center vascular screening and education program. *J Vasc Surg* 2007;46:182-9.
7. *Mullenix PS, Martin MJ, Steele SR, Lavenson GS, Stames BW, Hadro NC, et al.* Rapid high-volume screening for three major risk factors of future stroke. *Vasc Endovasc Surg* 2006;40:177-87. <https://doi.org/10.1177/153857440604000302>.
8. *Bahle J.* Stroke prevention screening program. *J of Vasc Nurs* 1998;16:35-7.
9. Központi Statisztikai Hivatal/Hungarian Central Statistical Office 2011. évi népszámlálás. 3. Területi adatok. 3.1. Budapest KSH, Budapest, 2013.

A fájdalom tudománya

A SEMMELWEIS EGYETEM 6. SZ. IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLÁJÁNAK
2019. ŐSZI PHD-KURZUSA

A doktori képzésben részt vevő orvosok, pszichológusok, mentálhigiénés és egyéb segítő szakmákban dolgozó szakemberek, egészségügyi mérnökök, orvosi fizikusok átfogó képet kapnak a fájdalom komplex jelenségéről – élettani, pszichológiai, etikai, gazdasági hatásáról –, valamint a gyógyító tevékenység egyik legalapvetőbb feladatáról, a fájdalomcsillapításról. Célunk, hogy a fájdalmat ne csupán a kóros változások egyik legfontosabb fizikális jeleként ismerjék fel a szakemberek, hanem a magatartás-szabályozás zavarának egyik első figyelmeztető jeleként figyeljenek fel a fájdalomérzet fokozódására, valamint az események negatív érzelmi minősítésének magatartás-orvoslási jelentőségére. Végső célunk, hogy megvalósuljon a mindennapi orvoslásban a fájdalom, különösképpen a krónikus fájdalmak komplex (gyógyszeres és nem gyógyszeres) kezelése.

Időpontok és helyszín: 2019. szeptember 25. és a következő 2 hónap utolsó szerdai napjain 9,30 órától 16,30 óráig, SE – Neurológiai Klinika Oktató terme, Korányi Épület földszint; iskolavezető: prof. dr. Bereczki Dániel.

Az elhangzott előadások diái az SE Neurológiai Klinika honlapján olvashatók.

Érdeklődés: Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Titkárság,
Őszi Alexandra titkárnő, e-mail-címe: oszi.alexandra@med.semmelweis-univ.hu
Részletes program: www.elitmed.hu

prof. dr. Bereczki Dániel, dr. Zsombók Terézia

HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN FEMALE MIGRAINEURS OF CHILDBEARING AGES

Murat ALEMDAR¹, Hamit Macit SELEKLER²

¹Sakarya University Education and Research Hospital, Neurology Clinic, Sakarya, Turkey

²Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Kocaeli, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0201> | www.elitmed.hu

HYPERHOMOCYSTEINAEMIA FOGAMZÓ KORÚ MIGRÉNES NŐBETEGEK ESETÉN

Alemdar M, MD, PhD; Selekler HM, MD, PhD
 Ideggyogy Sz 2019;72(5–6):201–207.

Background and purpose – Migraine is a risk factor for ischemic stroke in women of childbearing ages. Previous researches revealed a higher prevalence of hyperhomocysteinemia in migraineurs. Possible differences on the frequencies of hyperhomocysteinemia between migraine with aura and migraine without aura could contribute to the established variances in stroke risk between these migraine types. Therefore, we aimed to search if the frequency of hyperhomocysteinemia was different between these subtypes of migraine or not.

Methods – We analyzed the findings of serum homocysteine levels in female migraineurs of 16–49 years old who admitted to our outpatient clinic.

Results – Homocysteine level was elevated in 13.3% of study population. There were not any significant differences on median serum homocysteine levels between migraine with aura (8.0 mikromol/L) and without aura (8.5 mikromol/L). ($p=0.426$) The frequencies of hyperhomocysteinemia were also similar (9.1% versus 16.7%, respectively; $p=0.373$). Correlation analyses did not reveal any linear correlation between ages and homocysteine levels either in group of migraine with aura or in group of migraine without aura ($p=0.417$ and $p=0.647$, respectively). Similarly, any linear correlation between disease ages and homocysteine levels either in group of migraine with aura or in group of migraine without aura was not detected ($p=0.359$ and $p=0.849$, respectively).

Conclusion – The median serum homocysteine levels and the frequencies of hyperhomocysteinemia are similar between migraine with aura and without aura in women of childbearing ages. Therefore, the variances on stroke risk ratios between these types of migraine are probably not originated from the differences of serum homocysteine status.

Keywords: migraine, aura, homocysteine, stroke

Háttér és cél – A migrén fogamzó korú nők esetén az ischaemiás stroke rizikófaktora. Kutatások szerint migrénben szenvedők esetén nagyobb a hyperhomocysteinemia prevalenciája. Elképzelhető, hogy az aurával, illetve a nélkül jelentkező migrénre jellemző eltérő stroke-kockázat hátterében a hyperhomocysteinemia eltérő prevalenciája áll. Vizsgálatunkban elemeztük, hogy a migrén ezen altípusai esetén milyen a hyperhomocysteinemia prevalenciája.

Módszerek – Elemeztük a szérumban homociszteinszintjét az ambulanciánkon jelentkező, 16–49 éves, migrénben szenvedő nőbetegek körében.

Eredmények – A homociszteinszint emelkedett volt a vizsgálati populáció 13,3%-ában. Nem volt szignifikáns különbség az aurával, illetve a nélkül jelentkező migrénben szenvedők homociszteinszintjének mediánértékei között (8,0 mikromol/l vs. 8,5 mikromol/l; $p = 0,426$). A hyperhomocysteinemia előfordulási aránya is hasonló volt (9,1% versus 16,7%; $p = 0,373$). A korrelációs analízis nem tárt fel semmilyen lineáris összefüggést az életkor és a homociszteinszintek között, sem az aurával, sem az a nélkül jelentkező migrénesek csoportjában ($p = 0,417$ és $p = 0,647$). Hasonlóképpen, nem lehetett lineáris összefüggést kimutatni az életkor és a homociszteinszintek között, sem az aurával, sem az anélkül jelentkező migrénesek csoportjában ($p = 0,359$ és $p = 0,849$).

Következtetés – A szérumban homociszteinszint mediánja és a hyperhomocysteinemia előfordulási aránya is hasonló a fogamzó korú, aurával vagy a nélkül jelentkező migrénesek csoportjában. Ebből következően, a kétféle migréntípusban jelentkező eltérő stroke-kockázat valószínűleg nem a szérumban homociszteinszintek eltéréseiből adódik.

Kulcsszavak: migrén, aura, homocisztein, stroke

Correspondent: Dr. Murat ALEMDAR, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 2. Kat, Adnan Menderes c., Sağlık s., No: 195, 54100, Adapazarı, Sakarya / Turkey, Phone: +90-532-2032744.
 E-mail: dr.alemdar@gmail.com

Note: The present study is produced from the doctoral thesis of Dr. Murat Alemdar.

Érkezett: 2018. május 11. Elfogadva: 2018. június 18.

Migraine is a prevalent primary episodic headache disorder¹. Women are affected up to three times more often than men². The prevalence of migraine approximates to 25% in women between 30 and 40 years of age³. Previous researches gave some evidences revealing the increased risk for ischemic stroke in migraineurs⁴⁻¹⁴. The risk is increased in patients having migraine with aura, women of childbearing ages, and disease history over 12 years, particularly⁴⁻¹⁴. Although the stroke risk increases with advancing age, the young migraineurs were suggested to be more liable to experience ischemic cerebrovascular stroke^{13, 14}.

Homocysteine is a sulphhydryl-containing amino acid derived from the metabolic demethylation of the dietary essential amino acid methionine by the liver and other proliferating cells. Hyperhomocysteinemia may be developed secondary to genetic abnormalities (due to cystathione β -synthase or methylenetetrahydrofolate reductase -MTHFR- mutations) or acquired factors (dietary, renal impairment, drugs, and co-morbid illnesses such as leukemia)^{15, 16}. It is a risk factor for atherosclerosis and cerebrovascular events¹⁷⁻²⁴. Although there are no precise evidences supporting any particular mechanism for the development of stroke, hyperhomocysteinemia may results in atherosclerosis, local thrombosis and subsequent ischemia probably either by mediating oxidative stress resulting in endothelial dysfunction and triggering platelet activation or direct toxicity to the blood vessel wall²⁵⁻²⁸. Besides, although hyperhomocysteinemia is a risk factor of stroke and recommended to be searched in stroke patients routinely, there is no clear evidence that its treatment decreases the stroke recurrence.

A few earlier researches reported negative results regarding the associations between migraine and hyperhomocysteinemia^{29, 30}. However, more recent studies with higher participant numbers revealed that serum and cerebrospinal fluid (CSF) homocysteine levels were higher in migraineurs compared with controls³¹⁻³⁵. In the study of *Oterino* et al., 427 migraine patients (199 without aura and 228 with aura) and 310 controls were searched for homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate-related genes associated with high homocysteine levels that may contribute to increasing stroke risk³⁴. They reported higher homocysteine levels in patients of migraine with aura than in ones without. Besides, they revealed that homocysteine levels higher than 12.0 μM had doubled the risk for migraine without aura, and those higher than 15.0 μM incurred a 6-fold increase. *Moschiano* et al. also evaluated plasma homocysteine levels in 136 migraine with aura patients and in 117 sex-and age-

matched controls³⁵. Mean homocysteine plasma level, as well as the proportion of subjects with hyperhomocysteinemia, was significantly higher in patients of migraine with aura than in healthy controls. As homocysteine has the potential to damage endothelium and accelerate atherosclerosis, the authors suggested that hyperhomocysteinemia might be a link between migraine with aura and ischaemic stroke^{34, 35}. Although the clinical researches failed to reveal any significant association between serum levels of homocysteine with severity, frequency or duration of migraine attacks, *Lea* et al. revealed that lowering homocysteine levels through vitamin supplementation reduces migraine disability in their randomized, double-blind placebo controlled trial of 6 months in 52 patients of migraine with aura³⁶.

Both migraine and hyperhomocysteinemia are potentially modifiable and treatable conditions that could be controlled in terms of a stroke risk factor. Therefore, better understanding of the possible complex association between them and ischemic stroke is important. The hypercoagulable state caused by elevated homocysteine levels in migraineurs may contribute to the increased ischemic stroke risk. The possible differences in the frequency of hyperhomocysteinemia between migraine with aura and migraine without aura could contribute the established variances in stroke risk between these migraine types. Therefore, we aimed to search if the frequency of hyperhomocysteinemia was different between migraine with aura and migraine without aura in female migraineurs of childbearing ages or not.

Material and methods

The study was conducted in Kocaeli University Faculty of Medicine with the approval of the Ethic Committee of Kocaeli University (IRB No: IAEK 14/4) as the doctoral thesis of the first author. The study includes female migraineurs between 16 and 49 years old who admitted consecutively to our neurology outpatient clinic between 2006 and 2007. The patients who had not got any prophylactic medication during the admission were involved in this study to avoid the interference of the drugs with laboratory results. The diagnosis of migraine was based on the criteria of International Classification of Headache Disorders 2nd edition (ICHD-2) described by the International Headache Society following an initial questionnaire screening. The patients who had experienced more than 2 migraine attacks with aura were defined as having migraine

with aura. Otherwise, they were described as having migraine without aura. The demographic data and medical history of the patients, and characteristics of their migraine attacks were recorded.

The homocysteine levels were analyzed in our biochemistry laboratory. Total serum homocysteine was determined on blood samples collected after fasting of 12 hours. 5 ml of venous blood was collected from antecubital region of each subject into EDTA tubes, transported to the laboratory immediately, and separated within 1 hour of collection. Homocysteine levels were detected in 'µmol/L' unit with BioDPC Immulite 2000® tool by using competitive immunoassay method. The upper limit of our laboratory normative values is 12 µmol/L.

All statistical analyses were done with SPSS 11.0 for Windows (Chicago, IL, USA). After tests for normality, the statistical significance was calculated using an independent sample t-test for normally distributed data and the MannWhitney U-test for data not normally distributed. Chi-Square test and Fisher's exact probability test were used to consider the distribution of categorized variables for normally distributed data and the data not normally distributed, respectively. Spearman's test of linear correlation was used to assess whether the serum homocysteine levels showed a linear correlation with the ages and/or disease ages of the patients or not. A *p* value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Results

We analyzed the results of 98 female migraineurs of childbearing ages. Forty-four women (44.9%) had migraine with aura whereas 54 women (55.1%) had migraine without aura. In 13.3% of the patients, serum homocysteine level was over upper limit of normative values. None of these patients had low serum vitamin B12 or folate level. Distribution of demographic findings and homocysteinemia status are summarized in **Table 1**.

The mean age was 35.4±9.5, and the median age was 38 in our study population. The mean disease age was 12.8±9.6, and the median disease age was 10 in our study population. The mean serum homocysteine level was 9.93±5.40 µmol/L, and the median level was 8.0 µmol/L (min: 5.0 µmol/L - max: 45.0 µmol/L). Correlation analyses did not reveal any linear relationship either between age and homocysteine level (*p*=0.447, Spearman's R statistic: -0.078), or between disease age and homocysteine level for whole group (*p*=0.605, Spearman's R statistic: -0.053).

Table 1. Distribution of demographic findings and hyperhomocysteinemia status in our study group

Parameter		Number	Percentage (%)
Aura	Absent	54	55.1
	Present	44	44.9
Age	≤ 35	42	42.9
	> 35	56	57.1
Age	≤ 45	78	79.6
	> 45	20	20.4
Disease age	≤ 12 years	55	56.1
	> 12 years	43	43.9
Homocysteine level	≤ 12 mmol/L	85	86.7
	> 12 mmol/L	13	13.3

The mean ages were not statistically different between the patients with migraine with aura and migraine without aura (35.2±9.1 and 35.5±9.0, respectively; *p*=0.870, *t*=0.164, *df*=96). Similarly, the mean disease ages were not significantly different between these two groups (12.7±9.9 and 12.8±9.5, respectively; *p*=0.965, *t*=0.045, *df*=96). The mean serum homocysteine level was 10.22±4.90 µmol/L, and the median level was 8.0 µmol/L (min: 5.0 µmol/L - max: 45.0 µmol/L) in patients of migraine with aura. The mean serum homocysteine level was 9.57±6.00 µmol/L, and the median level was 8.5 µmol/L (min: 5.0 µmol/L - max: 30.0 µmol/L) in patients of migraine without aura. The median serum homocysteine levels were not statistically different between the patients with migraine with aura and migraine without aura (*p*=0.426, U statistic: 1077.0, *z*: 0.796). The frequencies of hyperhomocysteinemia were also similar (9.1% versus 16.7%, respectively; *p*=0.373) (**Table 2**). Correlation analyses did not reveal any linear correlation between age and homocysteine level either in group of migraine with aura (*p*=0.417, Spearman's R statistic: -0.125) or in group of migraine without aura (*p*=0.647, Spearman's R statistic: -0.064). Similarly, any linear correlation between disease age and homocysteine level either in group of migraine with aura (*p*=0.359, Spearman's R statistic: -0.142) or in group of

Table 2. Distribution of hyperhomocysteinemia between patients of migraine with aura and patients of migraine without aura

Migraine subtype	Hyperhomocysteinemia		
	Present	Absent	Total
Migraine without aura	9 (9.2%)	45 (45.9%)	54 (55.1%)
Migraine with aura	4 (4.1%)	40 (40.8%)	44 (44.9%)
Total	13 (13.3%)	85 (86.7%)	98 (100%)
<i>p</i> =0.373 (Fisher's exact test, two-tailed)			

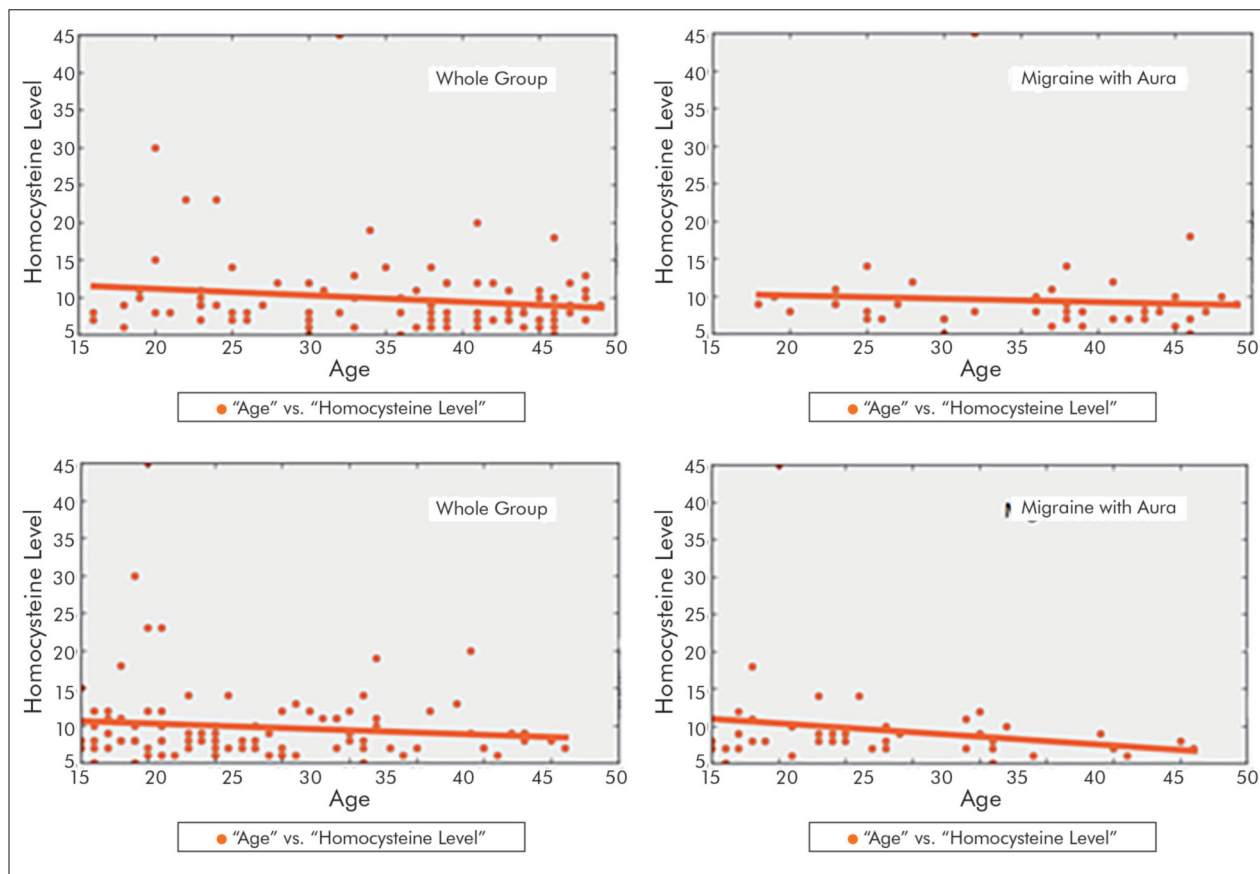


Figure 1. Linear correlation analyses between age/disease age and homocysteine level in the whole group, in group of migraine with aura and in group of migraine without aura

migraine without aura was not detected ($p=0.849$, Spearman's R statistic: 0.027) (**Figure 1**).

There was no any statistically significant difference in terms of median ages between women having hyperhomocysteinemia and women with normal serum homocysteine levels [33 (minimum=20 -

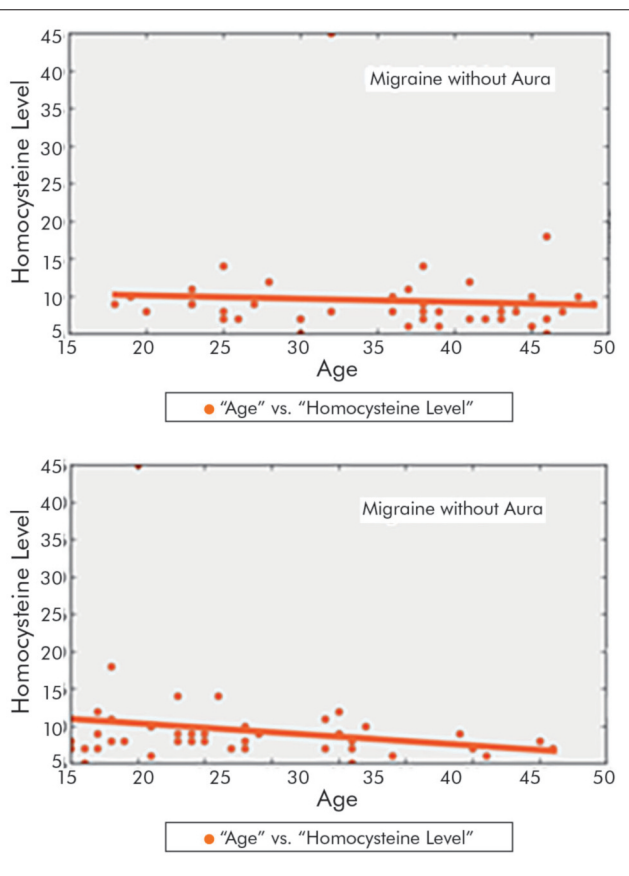
maximum=48) and 38 (minimum=16 - maximum=49), respectively; $p=0.192$, $U=428$, $z=1.305$]. Similarly, the mean disease ages were not significantly different between women having hyperhomocysteinemia and women with normal serum homocysteine levels [8 (minimum=0 - maximum=29) and 10 (minimum=0 - maximum=36), respectively; $p=0.781$, $U=526$, $z=0.278$]. The frequencies of hyperhomocysteinemia were not significantly different between the various stratified age groups (**Table 3**). The frequencies of hyperhomocysteinemia were not significantly different between patients with disease age lower than 12 years and the ones with more than 12 years ($p=0.673$) (**Table 4**).

Table 3. Distribution of hyperhomocysteinemia between the patients in stratified age groups

Age	Hyperhomocysteinemia		
	Present	Absent	Total
≤ 35	9 (9.2%)	33 (33.7%)	42 (42.9%)
> 35	4 (4.1%)	52 (53.0%)	56 (57.1%)
Total	13 (13.3%)	85 (86.7%)	98 (100%)
$p=0.068$ (Fisher's exact test, two-tailed)			
Age	Hyperhomocysteinemia		
	Present	Absent	Total
≤ 45	11 (11.2%)	67 (68.4%)	78 (79.6%)
> 45	2 (2.0%)	18 (18.4%)	20 (20.4%)
Total	13 (13.3%)	85 (86.7%)	98 (100%)
$p=1.000$ (Fisher's exact test, two-tailed)			

Discussion

Migraine is a chronic episodic headache disorder which has been proposed to be a risk factor for ischemic stroke⁴⁻¹⁴. It has been associated with a 2-fold increased risk of ischemic stroke, independently¹⁻¹⁴. Migraine could also act as an acute precipitant of ischemic stroke because some migraineurs



have a stroke during a migraine attack (migrainous stroke)³⁷⁻⁴⁰. The previous researches revealed that the ischemic stroke risk was elevated in patients having migraine with aura, women of childbearing ages, elders than 35 years of age and disease history over 12 years⁴⁻¹⁴. Hyperhomocysteinemia, which is also a risk factor for stroke, is reported to be more frequent in migraineurs comparing with nonmigraineurs³²⁻³⁵. In this study, we searched a possible difference in the frequencies of hyperhomocysteinemia between the female migraineurs with aura of childbearing ages and the ones without aura. A significant difference might have explained previously proposed higher ischemic stroke risk in the first group. The frequency of hyperhomocysteinemia in female migraineurs of child bearing ages was 13.3% in our study group, and it was similar between the group with migraine with aura and migraine without aura. Furthermore, we revealed that the median serum homocysteine levels were similar between these migraine types.

The case-control study of *Chang et al.* revealed that a personal history of migraine was associated with a significant increase in adjusted odds ratios (ORs) for ischemic stroke (3.54; 95% confidence interval 1.30 to 9.61) but not for hemorrhagic stroke (1.10; 0.63 to 1.94)⁸. ORs for ischemic stroke asso-

Table 4. Distribution of hyperhomocysteinemia between patients with disease age lower than 12 years and the ones with more than 12 years

Disease age	Hyperhomocysteinemia		
	Present	Absent	Total
≤ 12 years	8 (8.2%)	47 (47.9%)	55 (56.1%)
> 12 years	5 (5.1%)	38 (38.8%)	43 (43.9%)
Total	13 (13.3%)	85 (86.7%)	98 (100%)

p=0.671, Phi:- 0.04 (Chi-Square)

ciated with migraine with aura were tended to be greater than for migraine without aura, but the difference was not statistically significant (3.81; 1.26 to 11.5, and 2.97; 0.66 to 13.5, respectively). In a systemic review and meta-analysis of *Shriuks et al.* a significantly higher risk among people who had migraine with aura (2.16; 1.53 to 3.03) was shown compared with ones without aura (1.23; 0.90 to 1.69)¹⁰. Furthermore, their analyses suggested a greater risk among women (2.08; 1.13 to 3.84) compared with men (1.37; 0.89 to 2.11). In the review of *Etmnan et al.*, the relative risks of stroke are calculated as 2.88 (95% confidence interval 1.89 to 4.39) in people who had migraine with aura and 1.56 (1.03 to 2.36) for migraine without aura¹¹. More recently, *Spector et al.* revealed that pooled adjusted OR of ischemic stroke in migraineurs was 2.30 (1.91 to 2.76) and the pooled adjusted relative risk was 2.41 (1.81 to 3.20) comparing with nonmigraineurs in their meta-analysis¹². They reported a stronger association of ischemic stroke and migraine with aura (pooled adjusted OR: 2.51; 1.52 to 4.14) compared to the association of ischemic stroke and migraine without aura (pooled adjusted OR: 1.29; 95% CI, 0.81-2.06). They also calculated pooled adjusted OR for ischemic stroke in the studies of only women migraineurs versus nonmigraineurs as 2.89 (2.42 to 3.45). In a population based study, *Adelborg et al.* the cumulative incidences per 1000 people for the migraine cohort compared with the general population were 25 versus 17 for myocardial infarction, 45 versus 25 for ischaemic stroke, 11 versus 6 for haemorrhagic stroke after 19 years of follow-up¹⁴. The associations, particularly for stroke outcomes, were stronger in patients of migraine with aura than in those without aura, and in women than in men.

Hyperhomocysteinemia is determined as a risk factor for ischemic stroke in many previous studies¹⁷⁻²⁴. In a detailed clinical research, *Parnetti et al.* studied 161 consecutive patients with first-ever ischemic stroke and 152 healthy controls to assess the association between risk of stroke and increas-

ing values of homocysteine, and the interaction between hyperhomocysteinemia and conventional vascular risk factors²². They revealed that mean homocysteine levels were elevated in all stroke subtypes (13.0 ± 2.5 µmol/l in patients with cardioembolic disease, 13.9 ± 5.4 µmol/l in those with small vessel diseases, 15.5 ± 6.8 µmol/l in cases of undetermined stroke, and 17.8 ± 13.5 µmol/l in patients with large vessel disease) comparing with the controls (8.10 ± 2.5 µmol/l). Therefore, they revealed that hyperhomocysteinemia had a significant role as a risk factor for all etiological subtypes of stroke. Some previous studies revealed that serum and CSF homocysteine levels were higher in migraineurs compared with controls^{31–34}. The T/T genotype of MTHFR C677T gene has been associated with increased risk of migraine with aura (not migraine without aura), and with elevated homocysteine levels³⁰. In the study of Lea et al., lowering homocysteine levels through vitamin supplementation was shown to reduce migraine disability³⁶. They observed a greater treatment response in carriers of the C allele of MTHFR C677T genotype comparing with TT genotypes both in lowering homocysteine levels and migraine disability. Therefore, genetic variances that affect the homocysteine pathway and elevate the serum homocysteine levels could play a role in association of migraine with aura and ischemic stroke. However, we did not detect any significant difference either in the median serum homocysteine levels or in the frequencies of hyperhomocysteinemia between the women of childbearing ages having

migraine with aura and the ones without. Besides, we did not reveal any linear relationship either between ages and homocysteine levels, or between disease ages and homocysteine levels for whole study group and for each subgroups of different migraine subtypes.

Major limitation of the study is the lack of sex and age matched control group composing healthy individuals without migraine. Another limitation is that the present research has a hospital based study population. The low number of participants decreases the power of the study. Therefore, its scientific value is lower than that of population based epidemiologic studies in revealing the association of migraine types and hyperhomocysteinemia.

In conclusion, the results of our study revealed that median serum homocysteine levels and the frequencies of hyperhomocysteinemia were not significantly different between migraine with aura and without aura, in various age and disease age subgroups of women in childbearing ages. Therefore, the established variances on stroke risk ratios between these types of migraine on previous researches are probably not originated from the differences of serum homocysteine status.

DECLARATIONS

Authors reported no conflict of interest or any financial support for this study. Any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations is not present for the authors.

REFERENCES

1. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Oxford, England: Oxford University Press; 1988: 61-912.
2. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005;118:S3-10.
3. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-91.
4. Marini C, Carolei A, Roberts RS, Prencipe M, Gandolfo C, Inzitari D, and the National Research Council Study Group. Focal cerebral ischaemia in young adults: a collaborative case-control study. *Neuroepidemiology* 1993;12:70-1. <https://doi.org/10.1159/000110303>
5. Buring JE, Hebert P, Romero J, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians' health study. *Arch Neurol* 1995;52(2):129-34.
6. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310(6983):830-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6983.830>
7. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550160012009>
8. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study *BMJ* 1999;318:13. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7175.13>
9. Donaghy M, Chang CL, Poulter N; European Collaborators of The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):747-50. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.747>
10. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3914>

11. *Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A.* Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330(7482):63.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38302.504063.8f>
12. *Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S.* Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010;123(7):612-24.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.021>
13. *Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ.* Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2017;37(4):327-35.
<https://doi.org/10.1177/0333102416642602>
14. *Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW, et al.* Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96.
<https://doi.org/10.1136/bmj.k96>
15. *Hankey GJ, Eikelboom JW.* Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)11058-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)11058-9)
16. *Hankey GJ, Eikelboom JW.* Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol* 2001;14:95-102.
17. *Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL.* Moderate homocysteinemia-a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke* 1984;15(6):1012-6.
<https://doi.org/10.1161/01.str.15.6.1012>
18. *Brattstrom L, Lindgren A.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke. *Neurol Res* 1992;14:81-4.
19. *Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Malinow MR, Norrving B, Upson B, et al.* Hyperhomocysteinemia in stroke: Prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. *Eur J Clin Invest* 1992;22:214-21.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01829.x>
20. *Reis RP, Azinheira J, Reis HP, Pereira M, Baptista A, Crepo M, et al.* Homocysteinemia as a risk factor for cerebrovascular disorders. The role of age and homocysteine levels. *Acta Med Port* 1996;9(1):15-20 [abst].
21. *Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, Tjia HT.* Hyperhomocyst(e)inemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults. *Stroke* 2002;33(8):1956-62.
<https://doi.org/10.1161/01.str.0000021899.08659.c8>
22. *Parnetti L, Caso V, Santucci A, Corea F, Lanari A, Floridi A, et al.* Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci* 2004;25(1):13-7.
<https://doi.org/10.1007/s10072-004-0219-5>
23. *Zhang W, Sun K, Chen J, Liao Y, Qin Q, Ma A, et al.* High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clin Sci (Lond)* 2009;118(3):187-94.
<https://doi.org/10.1042/cs20090142>
24. *Gungor L, Polat M, Ozberk MB, Avci B, Abur U.* Which ischemic stroke subtype is associated with hyperhomocysteinemia? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Apr 13. pii: S1052-3057(18)30095-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.033>
25. *Mujumdar VS, Hayden MR, Tyagi SC.* Homocysteine induces calcium second messenger in vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2000;183:28-33.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4652\(200004\)183:1<28::aid-jcp4>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4652(200004)183:1<28::aid-jcp4>3.0.co;2-o)
26. *Chambers JC, McGregor A, Jean Marie J, Kooner JS.* Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998;351:36-7.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)78090-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)78090-9)
27. *Gallai V, Caso V, Paciaroni M, Cardaioli G, Arning E, Bottiglieri T, et al.* Mild hyperhomocyst(e)inemia: a possible risk factor for cervical artery dissection. *Stroke* 2001;32(3):714-8.
<https://doi.org/10.1161/01.str.32.3.714>
28. *Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, Lupoli R, Di Minno G.* Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost* 2010;103(5):942-61.
<https://doi.org/10.1160/th09-06-0393>
29. *Schlesinger I, Hering R.* Homocysteine levels in migraine patients. *Cephalalgia* 1997;17(1):46.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1701046.x>
30. *Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S, Sela B.* Is blood homocysteine elevated in migraine? *Headache* 2001 Sep;41(8):779-81.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.01143.x>
31. *Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, et al.* Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006;59(2):372-5.
<https://doi.org/10.1002/ana.20755>
32. *Isobe C, Terayama Y.* A remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura. *Headache* 2010;50(10):1561-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x>
33. *Bokhari FA, Shakoori TA, Hassan SA, Qureshi HJ, Qureshi GA.* Plasma homocysteine in patients of migraine without aura. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22(2):52-5.
34. *Oterino A, Toriello M, Valle N, Castillo J, Alonso-Arranz A, Bravo Y, et al.* The relationship between homocysteine and genes of folate-related enzymes in migraine patients. *Headache* 2010;50(1):99-168.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01484.x>
35. *Moschiano F, D'Amico D, Usai S, Grazi L, Di Stefano M, Ciusani E, et al.* Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 1:S173-5.
<https://doi.org/10.1007/s10072-008-0917-2>
36. *Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L.* The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19(6):422-8.
<https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32832af5a3>
37. *Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G, Payot M, Uske A.* Migraine stroke. *Neurology* 1988;38:223-7.
<https://doi.org/10.1212/wnl.38.2.223>
38. *Rothrock JF, Walicke P, Swenson MR, Lyden PD, Logan WR.* Migrainous stroke. *Arch Neurol* 1988;45:63-7.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520250069023>
39. *Welch KM, Levine SR.* Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society classification of head pain. *Arch Neurol* 1990;47:458-62.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530040114027>
40. *Welch KM.* Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994 Oct;44(10 Suppl 7):S33-6.

F-DOPA-JELZETT PET/CT-PET/MR ALAPÚ MODERN 3D BESUGÁRZÁSTERVEZÉS GLIOBLASTOMA MULTIFORMÉS (GBM-) BETEGEK KOMPLEX KEZELÉSÉBEN. AZ ELSŐ MAGYARORSZÁGI TAPASZTALATOK

SIPOS Dávid¹⁻³, TÓTH Zoltán^{1, 4}, LUKÁCS Gábor^{1, 5}, BAJZIK Gábor³, HADJIEV Janaki³, CSELIK Zsolt⁶, REPA Imre^{1, 3}, Kovács Árpád¹⁻³

Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0209> | www.elitmed.hu

F-DOPA PET/MR BASED TARGET DEFINITION IN THE 3D BASED RADIOTHERAPY TREATMENT OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME PATIENTS. FIRST HUNGARIAN EXPERIENCES

Sipos D, MD; Tóth Z, MD; Lukács G, MD; Bajzik G, MD; Hadjiev J, MD; Cselik Zs, MD; Repa I, MD; Kovács Á, MD
Ideggogy Sz 2019;72(5-6):209-215.

Bevezetés – A glioblastoma multiforme (GBM) komplex onkológiai ellátásában a sugárkezelésnek kiemelt szerepe van. A modern 3D alapú sugárterápiás kezelések tervezése hagyományos CT- és MR-információ alapján valósul meg, azonban egyre nagyobb figyelem terelődik a daganatos elváltozások biológiai és funkcionális morfológiáját leíró funkcionális hibrid képalkotásra. A 18F-DOPA nagy specificitású és szenzitivitású aminosavtracer, melynek fontos szerepe lehet a pontos céltérfogat-definícióban GBM-es betegek besugárzástervezése során. Jelen tanulmányunk az első hazai 18F-DOPA alapú PET/CT/MR fúzió alapuló 3D besugárzástervezési tapasztalatainkat mutatja be.

Anyag és módszer – Hazánkban 2017 szeptembere óta elérhető a 18F-DOPA tracer klinikai alkalmazásban. 2017 szeptembere és 2018 januárja között a Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központjában három, szövettanilag igazolt glioblastoma multiforme beteg részesült 18F-DOPA alapú 3D besugárzástervezésben. Mind a három beteg a konvencionális képalkotás mellett protokoll szerinti tervezésű PET-MR vizsgálaton esett át. A kontúrozáshoz és besugárzástervezéshez a Varian Eclipse 13.0 verziójú szoftvert alkalmaztuk. A tervezésű CT-re fuzionáltuk a PET/CT/MR vizsgálatok során nyert T1-kontrasztos, T2-, valamint 18F-DOPA-képsorozatokat. Definíálunk a 18F-DOPA-halmozódó területet (BTV-F-DOPA), a T1-kontrasztanyagot halmozó területet (GTV-T1KA), valamint a T2-oedemat lefedő területet (CTV-oedema).

Eredmények – A három esetet vizsgálva az átlagos 18F-DOPA-tumortérfogat $22,7 \text{ cm}^3$ volt (range 15,3–30,9; SD = 7,82). Az átlag GTV T1-CE $8,7 \text{ cm}^3$ értéknek bizonyult (range 3,8–13,2; SD = 4,70). Az átlag CTV-oedematérfogat $40,3 \text{ cm}^3$ -nek adódott (range 27,7–57,7; SD = 15,36). A PTV-definíció szem-

Introduction – Radiotherapy plays important role in the complex oncological treatment of glioblastoma multiforme (GBM). The modern 3D radiotherapy treatments are based on cross-sectional CT and MR information, however more attention is being paid to functional hybrid imaging describing the biological and functional morphology of tumor lesions. 18F-DOPA is an amino acid tracer with high specificity and sensitivity, which may play an important role in the precise definition of target volume in the irradiation process of GBM patients. Our study presents the first experiences with 18F-DOPA based PET/CT/MR 3D irradiation planning process.

Methods – In Hungary the 18F-DOPA radiotracer has been available for clinical use since September 2017. Between September 2017 and January 2018, at the Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital Dr. József Baka Diagnostic, Radiation Oncology, Research and Teaching Center 3 histologically verified glioblastoma multiforme patients received 18F-DOPA based 3D irradiation treatment. In the contouring process the native planning CT scans were fused with the PET/MR series (T1 contrast enhanced, T2 and 18F-DOPA sequences). We defined 18F-DOPA uptake volume (BTV-F-DOPA), the T1 contrast enhanced MRI volume (GTV-T1CE), and the volume of the area covered by oedema on the T2 weighted MRI scan (CTV-oedema) in all patients. We also registered the BTV-F-DOPA volumes not covered by the conventional MR based target volumes.

Results – Examining the 3 cases, the average volume of 18F-DOPA tumor was 22.7 cm^3 (range 15.3-30.9; SD = 7.82). The average GTV T1 CE was found to be 8.7 cm^3 (range 3.8-13.2; SD = 4.70). The mean CTV oedema volume was 40.3 cm^3 (range 27.7-57.7; SD = 15.36). A non-overlapping target volume difference (BTV-F-DOPA not covered by CTV oedema area) was 4.5 cm^3 (range 1-10.3; SD = 5.05) for PTV definition.

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Árpád, Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar; 7621 Pécs, Vörösmarty u. 4. Telefon: (06-30) 829-2790, e-mail: kovacs.arpad1979@gmail.com

Érkezett: 2018. április 3. Elfogadva: 2018. június 3.

pontjából fontos, egymást nem fedő céltérfogati eltérés (BTV-F-DOPA, amit nem fedett a CTV-oedema területe) 4,5 cm³ térfogatú volt (range 1–10,3; SD = 5,05).

Konklúzió – Eredményeink alapján az aminosav-alapú nyomjelző által definiált tumorterület nem teljesen egyezik az MRI által definiált T2-oedema CTV területével. A 18F-DOPA által definiált BTV módosíthatja a PTV területét, ezzel együtt a besugárzástervezés menetét és a kezelés kimenetelét.

Kulcsszavak: F-DOPA, PET/MR, PET/CT, besugárzástervezés

Conclusion – Based on our results the tumor area defined by the amino acid tracer is not fully identical with the MRI defined T2 oedema CTV. 18F-DOPA defined BTV can modify the definition of the PTV, and the radiotherapy treatment.

Keywords: F-DOPA, PET/MR, PET/CT, radiotherapy planning

Aglioblastoma multiforme (GBM) a központi idegrendszer leggyakoribb felnőttkori malignus primer daganata. A betegség kezelése komplex onkológiai feladat, ami komoly kihívást jelent napjainkban is. 2004 óta a betegség standard ellátása a „Stupp-protokoll” ami konkurrens temozolomid (TMZ) -alapú kemoradioterápiát (60 Gy összdózis) és adjuváns TMZ adását jelenti¹.

A primer agydaganatok 3D alapú sugárterápiás kezelésének tervezése hagyományos CT- és MR-információ alapján valósul meg. Glioblastomás betegek esetén a makroszkópos céltérfogat (GTV), valamint a klinikai céltérfogat (CTV) definiálása T1-kontrasztanyag, valamint T2-, T2-flair-információ alapján történik^{2, 3}. Napjainkban a konvencionális képalkotási módszerek mellett egyre nagyobb figyelem terelődik a daganatos elváltozások biológiai és funkcionális morfológiáját leíró funkcionális hibrid képalkotásra⁴. A jelzett aminosav-tracer-alapú pozitronemissziós tomográfia (PET) alkalmazása lehetőséget kínál a primer agytumorki terjedésének pontos meghatározására^{5, 6}.

A 18-fluor-dezoxi-glükóz (18F-FDG) volt az első nyomjelző, amit agydaganatok diagnosztizálására használtak. A 18F-FDG metabolizmusával ellentétben az aminosavak PET-nyomjelzőit a daganatos szövetekben való fokozott halmozódás és a normál-agyszövetben való alacsony halmozódás jellemzi⁷.

A legjobban tanulmányozott aminosav-nyomjelző a 11C-metionin (MET). A 11C-MET rövid felezési idejének köszönhetően (20 perc), továbbá mivel a metionin 18F-ral való címkézése kémiaiilag nem kivitelezhető, nem terjedt el széles körű használatra⁸.

A század elején kifejlesztették az 18F-jelzett aminosav O-(2-[18F] fluor-etil)-L-tirozint (FET). Az agytumorki FET-tel végzett képalkotásának első eredményei ígéretesek, de eddig csak néhány klinikai vizsgálat jelent meg a szakirodalomban^{9, 10}.

Egy másik 18F-jelölt aminosav, amit közel 30 éve PET-jelzőként használnak, a 3,4-dihidroxi-6-

[18F] fluor-L-fenil-alanin (F-DOPA). A DOPA a természetes dopamin prekursora; a dopamin döntő szerepet játszik a motoros funkciók agyi koordinációjában. Az F-DOPA-t széles körben használják a mozgásszervi rendellenességek, különösen a Parkinson-kór területén végzett kutatásokban^{11, 12}. A 18F-DOPA érzékenységét értékelő vizsgálatok azt mutatták, hogy a 18F-FDG-PET nagyobb abszolút standard felvételi értéket (SUV) mutatott, mint a 18F-DOPA, az érzékenysége a magas és alacsony grádusú agydaganatokban 61%, míg a 18F-DOPA esetében ugyanez a szempont 96% pontosságot demonstrált^{13, 14}. Hazánkban 2017 szeptemberétől elérhető a 18F-DOPA aminosav-tracer primer agytumorki betegek PET-diagnosztikájában. Jelen tanulmányunk az első hazai 18F-DOPA alapú PET/CT/ MR fúzió alapuló 3D besugárzás tervezési módszerét mutatja be a Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központjában.

Anyag és módszer

Retrospektív elemzést végeztünk három szövettanilag igazolt GBM-es beteg esetében, akik protokoll szerinti TMZ-alapú kemoradioterápiában részesültek központunkban. A mintát két nő és egy férfi alkotta, akik életkora 35 évtől 63 évig terjedt. Mind a három beteg a besugárzástervezési folyamat részeként tervezési pozícióban, protokoll szerinti PET-MR adatgyűjtésen esett át, az adminisztrációs adatok alapján a betegekbe injektált 186 ± 111,9 MBq aktivitású 18F-DOPA radiofarmakon nyomjelző alkalmazásával. A felvételezés során T2-súlyozott 3D sagittal, T2- és diffúziósúlyozott, FLAIR módszerű transversalis, T1-súlyozott sagittal, T2-súlyozott coronalis, valamint ASL- és DTI-vizsgálatok készültek, majd intravénás kontrasztanyag adását követően T1-súlyozott 3D felvételek készültek, szimultán fotoemissziós adatgyűjtéssel kiegészítve.

Eredmények

1. ESET

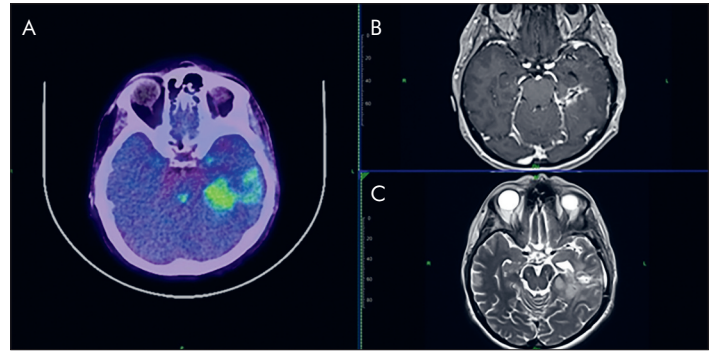
A 63 éves nőbeteg epilepsziás rohamot követően került a neurológiára, tünetei antiepileptikum adása mellett stagnáltak. 2017 decemberében, bal oldali temporomédialis térfoglalás háttérében glioblastoma multiformét (kis orsósejtes variáns, WHO grade IV) diagnosztizáltak. 2017 decembere végén a tumor szubtotális eltávolításra került, majd a tumor irradiációja következtét TMZ adása mellett, onkoteam döntése értelmében. A tervezési PET-MR során a műtéti behatolásnak megfelelően kontraszthalmozó szélű terime volt megfigyelhető, ami a temporális lebeny periventricularis és medialis részében, a hippocampus mentéig húzódott. A kontrasztanyag halmozásával identikusan, attól kissé kiterjedtebben közepes/magas intenzitású, többgócú, konfluáló 18F-DOPA-dúsulás volt kivehető (1. ábra).

2. ESET

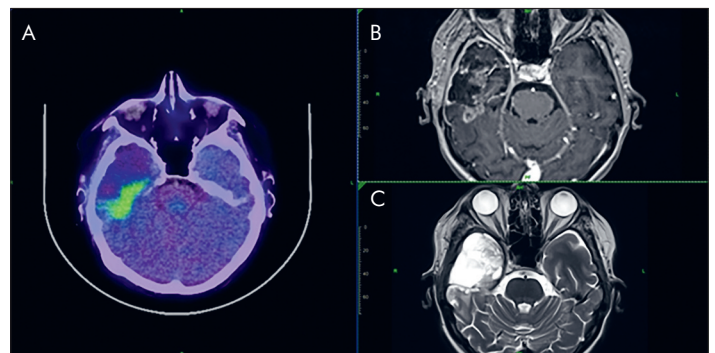
Az 59 éves nőbeteg folyamatos fejfájásra panaszkozott. 2017 decemberére a tünetek állandósultak, elesett, a sürgősségi CT a jobb féltekében nagy kiterjedésű, térfoglaló hatással rendelkező cystosus jellegű, malignus megjelenésű térfoglalást írt le. A CT-felvételt követő napon jobb oldali temporális feltárásból a malignusnak imponáló elváltozást radikálisan eltávolították. Az onkoteam TMZ-alapú kemoradioterápiát javasolt. A nyomjelző beadása után, a felvételezést megkezdve jobb oldalon a temporális lebenynek megfelelően reszekciós üreg ábrázolódtott, aminek környezetében T2- és FLAIR-felvételeken subcorticalisan, helyenként a corticalis állományt is érintve, magas jelintenzitás volt látható. A jelintenzitási eltéréseken belül, elsősorban az üreggel határosan, illetve a trigonum mellett, kisebb, szabálytalan alakú, körülírt góccok formájában egyenetlen, inhomogén kontrasztanyag-halmozás és intenzív, sávszerű 18F-DOPA-dúsítás volt detektálható, egészen a magas aktivitású törzdúcokig (2. ábra).

3. ESET

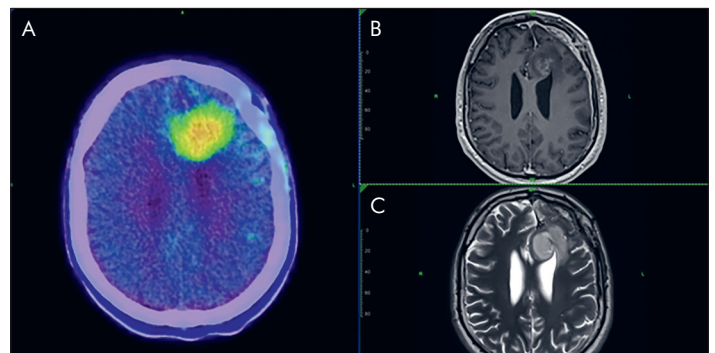
A 36 éves férfi másfél hónapos diffúz fejfájásra panaszkozott. Koponya-CT-vizsgálat bal oldalon, frontoparietalisan többgócú, kontrasztanyagot részben halmozó térfoglalást mutatott, a lelet alapján akut koponya-MRI történt, ami igazolta a CT által leírt elváltozást. Műtéti előkészítést követően, bal oldali frontális craniotomiás feltárásból az észlelt elváltozást műtétilag szubtotálisan eltávolították, a



1. ábra. A PET/CT F-DOPA-felvételen fokozott aminosavtranszporttal jellemezhető residualis térfoglalás figyelhető meg (A). A T1-súlyozású felvételen (B) a bal temporális lebeny helyén MR-kontrasztanyagot intenzíven halmozó terület látható, a T2-súlyozású felvételen (C) fokozott jelintenzitás jellemzi az érintett régiót



2. ábra. Kóros kontrasztanyag-halmozást mutató és intenzív aminosavtranszporttal jellemezhető viabilis residualis tumor igazolható a jobb temporális reszekciós üreg környezetében (A, B). A T2-felvételen subcorticalisan, helyenként corticalis állományt is érintve inhomogén magas jelintenzitás látszik (C)



3. ábra. A bal frontális térfoglalással identikusan körülírt, intenzív DOPA-akkumuláció detektálható a PET/CT felvételen (A). Az akkumuláció kiterjedése meghaladja a T1-MR-en kontrasztanyag-halmozó területet (B), azonban a kiterjedés elmarad a T2-képen észlelhető, magas jelintenzitású területtől (C)

végleges szövettan glioblastoma multiforme elváltozást (WHO Grade IV) igazolt. Posztoperatív MR residualis tumor jelenlétét igazolta. Az onkoteam TMZ-alapú kemoradioterápiát javasolt, ezt követően

1. táblázat. BTV F-DOPA, GTV T1KA, CTV T2 és BTV F-DOPA – CTV T2 (egymást nem fedő céltérfogati eltérés)

Beteg	Tumorlokalizáció	BTV F-DOPA	GTV T1KA	CTV T2	BTV FDOPA CTV T2
1. eset	bal temporalis lebeny	30,9 cm ³	13,2 cm ³	27,7 cm ³	10,3 cm ³
2. eset	jobb temporalis lebeny	22,0 cm ³	9,0 cm ³	35,7 cm ³	2,2 cm ³
3. eset	bal frontális lebeny	15,3 cm ³	3,8 cm ³	57,4 cm ³	1 cm ³

jelentkezett intézetünkben, ahol 18F-DOPA PET-MR kivizsgáláson esett át. Az MR-felvételeken bal oldalon frontálisan a posztoperatív állományhiány és a frontális szarv magasságától, magasan a kamrasík fölé követhetően 3,8×3,5×5,8 cm nagyságú, elmosódott határú, a T2- és FLAIR-felvételeken egyenetlenül, mérsékelt magas jelintenzitású térfoglalás volt megfigyelhető. A 18F-DOPA-felvételeken ugyan ezen régió 3,5×3×3,5 cm-es területén ábrázolódott körülírt, intenzív DOPA-akkumuláció, aminek kiterjedése meghaladta az MR-kontrasztanyag-halmozó területét, azonban elmaradt a FLAIR-képen észlelhető, magas jelintenzitású területtől (3. ábra).

Kontúrozás és besugárzástervezés

A kontúrozáshoz és besugárzástervezéshez Varian Eclipse 13.0 verziójú szoftvert alkalmaztunk. A tervezési CT-re fuzionáltuk a PET/MR vizsgálatok során nyert T1-kontrasztos, T2-, valamint F-DOPA-képsorozatokat. Definiáltuk az F-DOPA-halmozó területet (BTV-F-DOPA), a T1-kontrasztanyagot halmozó területet (GTV-T1KA), a T2-oedemát lefedő területet (CTV-oedema), valamint az F-DOPA és T2-oedema egymást nem fedő területét is

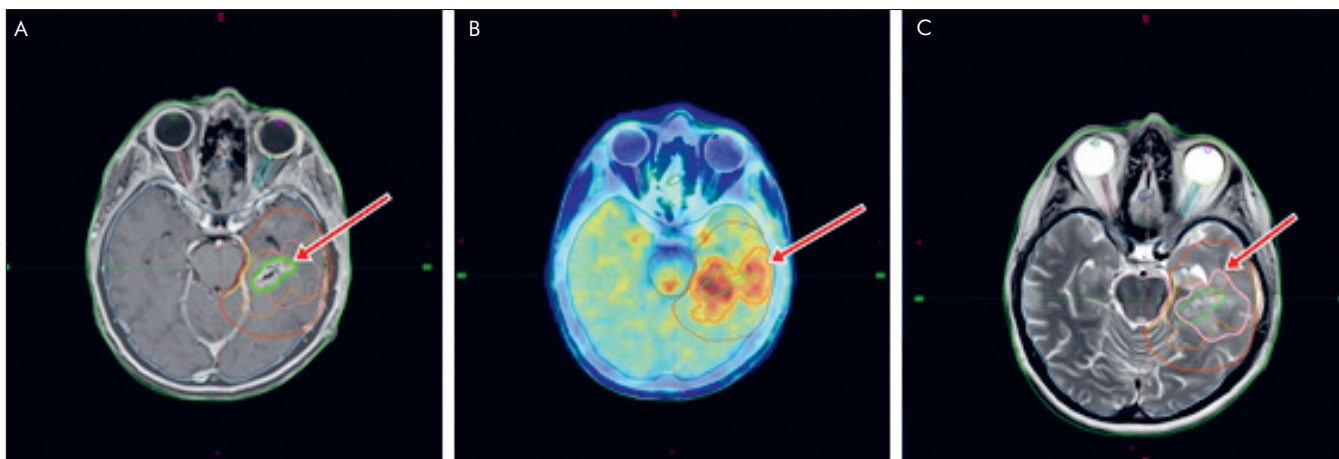
(4. ábra, 1. táblázat). Ugyancsak definiáltuk a T1KA, F-DOPA és T2-oedema egymást fedő, illetve egymást nem fedő volumeneit (2. táblázat).

Az F-DOPA és T2-oedema definiálta közös CTV-re a protokollnak megfelelően 2 cm-es biztonsági zónát illesztettünk, ez definiálta a tervezési céltérfogatot (PTV). A besugárzástervezés mindhárom esetben VMAT technikával, két sugárív felhasználásával a PTV-re előírt 60 Gy összdózisig történt (5. ábra).

Megbeszélés

A modern keresztmetszeti képalkotási modalitások fontos szerepet töltenek be az agydaganatok diagnosztikai, kezelési algoritmusában. Az anyagcserét megjelenítő képalkotó módszerek egyre inkább kombinálódnak az anatómiai képalkotó módszerekkel (komputertomográfia/CT és mágneses rezonanciás képalkotás/MRI), amik értékes többletinformációhoz juttatják a diagnózist alkotó szakembereket¹⁵.

Az agytumorkomplex onkológiai kezelésében a sugárterápia kiemelt jelentőséggel bír. A magas szintű keresztmetszeti képalkotók nyújtotta infor-



4. ábra. T1-súlyozású (A), 18F-DOPA PET/CT (B) és T2-súlyozású (C) felvétel: Műteti eltávolítás után a T2-súlyozott axiális felvételen inhomogénean fokozott, a korábbi térfoglaláshoz hasonló jelintenzitású eltérés ábrázolódik. Az eltérés körül a T1-súlyozású és a 18F-DOPA felvételeken keskeny sávban oedema figyelhető meg. A 18F-DOPA-felvételen közepes/magas intenzitású, többgócú, helyenként gömbhéjszerű, konfluáló halmozás detektálható, szabálytalan alakú, inhomogén denzitású, helyenként cystosus részeket is tartalmazó lágyrész-struktúrának megfelelően

2. táblázat. BTV F-DOPA cm³-ben mért halmozásának viszonyulása a GVT T1KA, CTV T2 és BTV szempontjából, lefedettség és lefedettség nélküli területek

Eset	BTV FDOPA és GTV T1KA közös terület	BTV FDOPA GTV T1KA	BTV FDOPA és CTV T2	BTV FDOPA CTV T2 közös terület	BTV FDOPA és BTV	BTV FDOPA BTV közös terület
1. eset	10,9 cm ³	18,7 cm ³	18,7 cm ³	10,3 cm ³	10,3 cm ³	18,8 cm ³
2. eset	7,4 cm ³	13,4 cm ³	18,8 cm ³	2,2 cm ³	2,2 cm ³	18,9 cm ³
3. eset	2,8 cm ³	12,4 cm ³	14 cm ³	1 cm ³	1 cm ³	14,1 cm ³

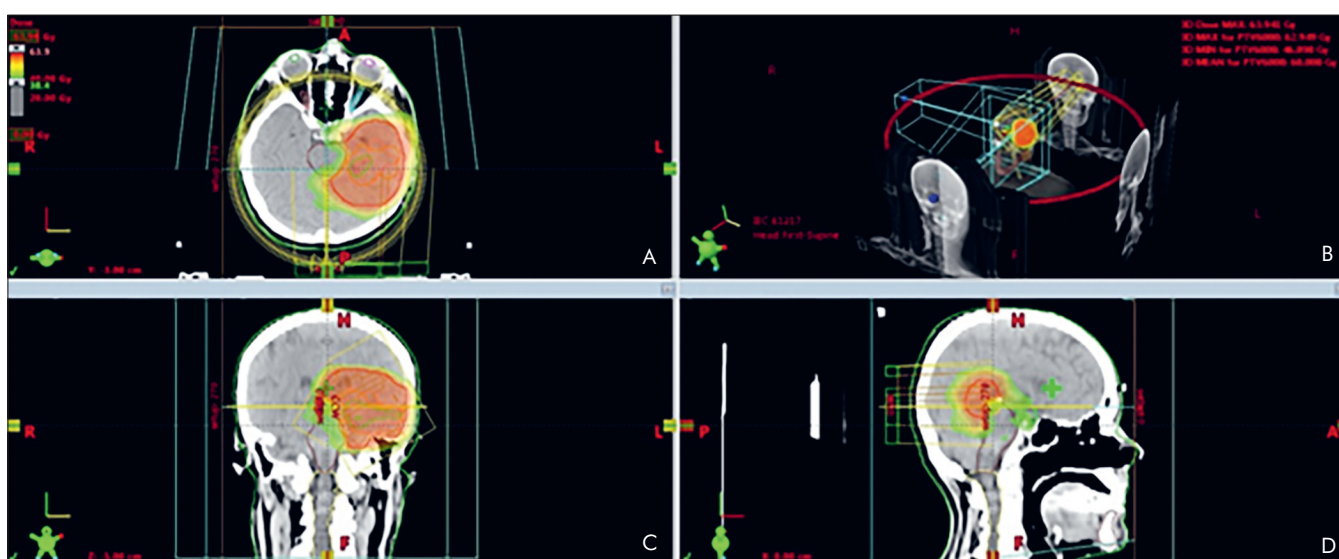
mációk és a dedikált sugárterápiás technikák felhasználásával (IMRT, IGRT, SRT, SRSR) nagyobb lokális dózisokat érhetünk el a PTV területén, alacsonyabb toxicitással. A modern besugárzástervező és kontúrozó rendszerek lehetővé teszik a képfúziós és az automatikus szegmentálási eszközök használatát a jobb PTV és OR definíció eléréséhez¹⁶.

A CT és az MRI az agydaganat diagnosztizálásához használt standard képalkotási módszerek, amik az anatómiai struktúrák fizikai érintettségét képesek megjeleníteni. A daganattal rendelkező betegek kezelését követően kihívást jelenthet a kezeléssel összefüggő változások és a residualis vagy visszatérő tumorok közötti különbségtétel¹⁷.

A 18F-fluorodeoxiglükóz (FDG) alapú PET/CT széles körben hozzáférhető vizsgálati eljárás. Agytumorok esetén az anatómiai képalkotás korlátai miatt a pozitronemissziós tomográfiát (PET) klinikailag hasznos képalkotó módszerként tartják számon a recidív daganatokkal kapcsolatos és a kezeléssel összefüggő változások megkülönböztetésére, glioma esetén a tumorgrádus leírására.

Azonban a normálagy magas háttér-glükózanyagcserét mutat, különösen a kéregben, korlátozva az FDG-PET érzékenységét és specifitását is az agydaganatnak a normál agyi tartománytól történő differenciálásában¹⁸.

Az FDG hátrányai miatt az agytumorok PET-diagnosztikájában olyan PET-radiotracer alkalmazása javasolt, melyek alacsonyabb normál agyszöveti halmozódást mutatnak, a daganat pontosabb definíciója mellett. A 18F-DOPA nyomjelzőt széleskörűen alkalmazzák a dopaminerg rendszer integritásának felmérésére mozgás-rendellenességekben, például Parkinson-kórban, a módszer az agydaganatok diagnosztikájában csak az utóbbi időben mutatott ígéretes eredményeket¹⁹. Az F-DOPA rendszerint felhalmozódik a basalis ganglionokban, továbbá kis 18F-DOPA-aktivitás jelen van a normálagykéregben és a fehérállományban is. A 18F-DOPA-val végzett PET-felvételek szakirodalomban leírt eredményei alapján elmondható, hogy gliomáknál nagyobb az észlelt szenzitivitás (96%), mint a 18F-FDG PET-



5.A–D ábra. Besugárzástervezéshez használt F-DOPA és MR-T1KA axiális sorozat. Definiáltuk az F-DOPA-halmozó területet (BTV-F-DOPA), a T1-kontrasztanyagot halmozó területet (GTV-T1KA), valamint a T2-oedemat lefedő területet (CTV-oedema), a CT_{vsumm}-ot, valamint a PTV-t

képalkotás során. A kontrasztanyag MR-felvétel ellenében a 18F-DOPA-nyomjelzővel készült felvétel nem függ a vér-agy gáttól (BBB), mivel a 18F-DOPA aktív transzport mechanizmussal jut a szövetbe²⁰.

Ledezma és munkatársai szemléltették, hogy a 18F-DOPA PET/MRI fúzió pontos anatómiai lokalizációt eredményez a halmozó és a nem halmozó gliomák esetén egyaránt; közleményükben beszámoltak négy olyan esetről, amikor a 18F-DOPA nem tudta detektálni a gliomát, míg az MRI képes volt behatárolni azt, ezzel is felhívva a figyelmet a hibrid képalkotás jelentőségére²¹.

Karunanithi és munkatársai összehasonlították a kontrasztanyag MRI-vel és a 18F-DOPA-nyomjelzővel végzett diagnosztikai vizsgálat pontosságát kiújuló gliomák esetén²². A 18F-DOPA PET-MR halmozódás 34 beteg esetében bizonyult helyesnek, egy betegnél mutatott álpozitív eredményt. Ezzel szemben az MR-eredmények 28 esetben bizonyultak helyesnek, öt betegnél mutattak hamis pozitív eredményt, és további két esetben fals negatív. A 18F-DOPA önmagában érzékenyebb modalitásnak bizonyult, mint az MRI, azonban az MRI és az 18F-DOPA PET-információ kiegészíti egymást.

Az irodalomban nagyon kevés közlemény található F-DOPA alapú besugárzástervezésről, igaz, annak kompatibilitását és helyét a besugárzásterve-

zés folyamatában alátámasztották. *Pafundi* és munkatársai eredményei alapján a 18F-DOPA PET SUV_{max}-érték nagyobb hatékonysággal ismeri fel a magasabb grádusba sorolandó betegeknél az elváltozásokat, ez a többletinformáció a sztereotaxiás mintavételnél és a besugárzástervezésnél figyelembe veendő; ennek tudatában azt feltételezik, hogy a 18F-DOPA nyomjelző klinikai applikálása során nagyobb hatást lehet gyakorolni a monitorozásra, és a túléléssel kapcsolatos eredmények is javulást mutathatnak^{23, 24}.

Az általunk bemutatott első hazai F-DOPA alapú besugárzástervezési eseteknél leírtuk, hogy az aminosavtracert által definiált tumorterület nem mutatott teljes egyezést a hagyományosan CTV-definícióra használandó T1KA és T2-oedematerületekkel, a funkcionális információ alapján módosult a tervezési céltér fogat.

A jövőben várhatóan tovább bővül a funkcionális hibrid képalkotás szerepe a modern 3D alapú besugárzástervezési, -kezelési folyamatokban. További nagy betegszámú vizsgálatot tervezünk a módszer vizsgálatára.

ÖSSZEFÉRHETETLENSÉG

A szerzők kijelentik, hogy a cikkel kapcsolatban nem áll fent semmiféle összeférhetlenség.

IRODALOM

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>
2. Fathi Kazerooni A, Nabil M, Zeinali Zadeh M, et al. Characterization of active and infiltrative tumorous subregions from normal tissue in brain gliomas using multiparametric MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Feb 7. Epub ahead of print <https://doi.org/10.1002/jmri.25963>
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97-109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
4. Hatzoglou V, Yang TJ, Omuro A, Gavrilovic I, Ulaner G, Rubel J, et al. A prospective trial of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT in differentiating brain tumor progression from radiation injury after cranial irradiation. *Neuro Oncol* 2016;18(6):873-80. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov301>
5. Wong TZ, van der Westhuizen GJ, Coleman RE. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12:615-26. PMID: 12687915 [https://doi.org/10.1016/s1052-5149\(02\)00033-3](https://doi.org/10.1016/s1052-5149(02)00033-3)
6. Das K, Mittal BR, Vasistha RK, Singh P, Mathuriya SN. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography scan in differentiating enhancing brain tumors. *Indian J Nucl Med* 2011;26(4):171-6. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.106698>
7. Isselbacher KJ. Sugar and amino acid transport by cells in culture: differences between normal and malignant cells. *N Engl J Med* 1972;286:929-33. <https://doi.org/10.1056/nejm197204272861707>
8. Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al. 11C-Methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998;50:1316-22. PMID: 9595980 <https://doi.org/10.1212/wnl.50.5.1316>
9. Wester HJ, Herz M, Weber W, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999;40:205-12. PMID: 9935078
10. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000;27:542-9. PMID: 10853810 <https://doi.org/10.1007/s002590050541>
11. Garnett ES, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized in

- the basal ganglia of living man. *Nature* 1983;305:137-8. PMID: 6604227
<https://doi.org/10.1038/305137a0>
12. *Leenders KL, Frackowiak RS, Lees AJ.* Steele-Richardson-Olszewski syndrome. Brain energy metabolism, blood flow and fluorodopa uptake measured by positron emission tomography. *Brain* 1988;111:615-30. PMID: 3133078
<https://doi.org/10.1093/brain/111.3.615>
 13. *Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, et al.* 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med* 2006;47:904-11. PMID: 16741298
<https://doi.org/10.3410/f.30526.487028>
 14. *Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Bhatnagar A, Alavi A.* Can the standard uptake value characterize primary brain tumors of FDG-PET? *Eur J Nucl Med* 1999;26:1501-9. PMID: 10552096
<https://doi.org/10.1007/s002590050487>
 15. *Lai M, Vassallo I, Lanz B, Poitry-Yamate C, Hamou MF, Cudalbu C, et al.* In vivo characterization of brain metabolism by 1 H MRS, 13 C MRS and 18 FDG PET reveals significant glucose oxidation of invasively growing glioma cells. *Int J Cancer* 2018 Feb 8.
<https://doi.org/10.1002/ijc.31299>
 16. *la Fougere C, Suchorska B, Bartenstein P, et al.* Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol* 2011;13(8):806-19.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nor054>
 17. *Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al.* Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1963-72.
<https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.3541>
 18. *Sharma R, D'Souza M, Jaimini A, Hazari PP, Saw S, Pandey S, et al.* A comparison study of (11)C-methionine and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scans in evaluation of patients with recurrent brain tumors. *Indian J Nucl Med* 2016; 31(2):93-102.
<https://doi.org/10.4103/0972-3919.178254>
 19. *Wahl L, Nahmias C.* Modeling of fluorine-18-6-fluoro-L-Dopa in humans. *J Nucl Med* 1996;37(3):432-7. PMID:8772639
 20. *Youland RS, Kitange GJ, Peterson TE, Pafundi DH, Ramiscal JA, Pokorny JL, et al.* The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J Neurooncol* 2013; 111(1):11-8.
<https://doi.org/10.1007/s11060-012-0986-1>
 21. *Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al.* 18F-FDOPA PET/ MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. *Eur J Radiol* 2009;71(2):242-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.04.018>
 22. *Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al.* Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and (18)F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. *Eur Radiol* 2013;23(9):2628-35.
<https://doi.org/10.1007/s00330-013-2838-6>
 23. *Kosztyla R, Chan EK, Hsu F, Wilson D, Ma R, Cheung A, et al.* High-grade glioma radiation therapy target volumes and patterns of failure obtained from magnetic resonance imaging and 18F-FDOPA positron emission tomography delineations from multiple observers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):1100-6. Epub 2013 Oct 22.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.09.008>
 24. *Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, et al.* Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro Oncol* 2013;15(8):1058-67. Epub 2013 Mar 3.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/not002>