

# CLINICAL NEUROSCIENCE

73. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2020. MÁJUS 30.

## IDEGGYÓ GYÁSZATI SZEMLE

**A késői kezdetű Pompe-kórban szenvedők enzimpótló kezelésének hosszú távú követése (Hungarian)**

Molnár Mária Judit, Borsos Beáta, Várdi Visy Katalin, Grosz Zoltán, Sebők Ágnes, Dézsi Livia, Almássy Zsuzsanna, Kerényi Levente, Jobbágy Zita, Jávor László, Bidló Judit  
**Családtervezés sclerosis multiplexben: fogantatás, terhesség, szoptatás (Hungarian)**

Rózsa Csilla

**A Sars-Cov-2 koronavírus által okozott Covid-19-járvány neurológiai vonatkozásai (Hungarian)**

Bereczki Dániel, Stang Rita, Böjti Péter, Kovács Tibor

**Creutzfeldt-Jakob-kór: egy neurológiai központ tapasztalatai és a törökországi esetek szisztematikus áttekintése (English)**

Ferda Ilgen Uslu, Elif Gokcal, Azize Esra Gürsoy, Mehmet Kolukisa,

Gulsen Babacan Yıldız

**Szimpatikus bőrreakció csuklótáji alagútszindróma műtéti kezelése után (English)**

Burcu Onder, Betül Yavuz Keles

**A delirium előfordulása koszorúérbetegeket ellátó intenzív osztályon: etiológia, betegjellemzők, prognózis (English)**

Servet Altay, Muhammet Gürdoğan, Çağlar Kaya, Fatih Karda,

Utku Zeybey, Burcu Çakir, Mustafa Ebik, Melik Demir

**Parkinson-betegek körében az alexithymia kognitív zavarral jár együtt (English)**

Yıldızhan Sengul, Müge Kocak, Zeynep Corakci, Hakan Serdar Sengul, Ismet Ustun

**A thoracalis porckorong-sérvesedés hátsó transduralis feltárása során nyert korai tapasztalatok a Szegedi Tudományegyetem, idegsebészeti Klinikán (Hungarian)**

Márkos-Gergely Gellérd, Watfa Kerim, Balázsfi Márton, Barzó Pál  
**Subduralis, subarachnoidealis és állományi vérzés egyidejű kialakulása perifériás arteria cerebri media aneurysmaruptura után (English)**

Béres-Molnár Katalin Anna, Folyovich András, Szloboda Péter, Szendrey-Kiss Zsolt, Bereczki Dániel, Bakos Mária, Várallyay György, Szabó Huba, Nyáry István

**The long-term follow-up of enzyme replacement treatment in late onset Pompe disease (Hungarian)**

Mária Judit Molnár, Beáta Borsos, Katalin Várdi Visy, Zoltán Grosz, Ágnes Sebők, Livia Dézsi, Zsuzsanna Almássy, Levente Kerényi, Zita Jobbágy, László Jávor, Judit Bidló

**Family planning in multiple sclerosis: conception, pregnancy, breastfeeding (Hungarian)**

Csilla Rózsa

**Neurological aspects of the Covid-19 pandemic caused by the Sars-Cov-2 coronavirus (Hungarian)**

Dániel Bereczki, Rita Stang, Péter Böjti, Tibor Kovács

**Creutzfeldt-Jakob disease: a single center experience and systemic analysis of cases in Turkey (English)**

Ferda Ilgen Uslu, Elif Gokcal, Azize Esra Gürsoy, Mehmet Kolukisa,

Gulsen Babacan Yıldız

**Autonomic nervous system may be affected after carpal tunnel syndrome surgery: a possible mechanism for persistence of symptoms after surgery (English)**

Burcu Onder, Betül Yavuz Keles

**The etiology and age-related properties of patients with delirium in coronary intensive care unit and its effects on in-hospital and follow up prognosis (English)**

Servet Altay, Muhammet Gürdoğan, Çağlar Kaya, Fatih Karda,

Utku Zeybey, Burcu Çakir, Mustafa Ebik, Melik Demir

**Alexithymia is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease (English)**

Yıldızhan Sengul, Müge Kocak, Zeynep Corakci, Hakan Serdar Sengul, Ismet Ustun

**Early experiences in surgical treatment of thoracic disc herniation from posterior transdural approach at Neurosurgery Clinic Szeged University (Hungarian)**

Gellérd Márkos-Gergely, Kerim Watfa, Márton Balázsfi, Pál Barzó

**Simultaneous subdural, subarachnoideal and intracerebral haemorrhage after rupture of a peripheral middle cerebral artery aneurysm (English)**

Katalin Anna Béres-Molnár, András Folyovich, Péter Szloboda,

Zsolt Szendrey-Kiss, Dániel Bereczki,

Mária Bakos, György Várallyay, Huba Szabó, István Nyáry

# CLINICAL NEUROSCIENCE

73. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2020. MÁJUS 30.

## IDEGGYÓ GYÁSZATI 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 Gyermeckneurológiai 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)  
**Csépány 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 Ideg tudományi Társaság)  
**Folyovich András** (Horányi Béla Klinikai Ideg tudományi Társaság)  
**Sas Katalin** (Magyar Stroke Társaság)  
**Szapáry László** (Magyar Stroke Társaság)  
**Réthelyi János** (Magyar Ideg tudományi Társaság)  
**Hájos Norbert** (Magyar Ideg tudományi 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

**Árgyelán Miklós** (Hempstead)  
**Beniczky Sándor** (Aarhus)  
**Böhm József** (Berlin)  
**Buzsáki György** (New York)  
**Fekete Tamás** (Zürich)  
**Forgács Péter Bertalan** (New York)  
**Illés Zsolt László** (Odense)  
**Jeszenszky J. Dezső** (Zürich)  
**Kulcsár Zsolt** (Genf)  
**Mirnic Károly** (Omaha)  
**Patay Zoltán** (Memphis)  
**Pelok Benedek György** (Székelyudvarhely)  
**Reisch Róbert** (Zürich)  
**Solymosi László** (Würzburg)  
**Szatmári Szabolcs** (Marosvásárhely)  
**Záborszky László** (Newark)

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
havonta megjelenő szakfolyóirat  
Impakt faktor: 0,113 (2018/2019)  
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:



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: litmed@lam.hu  
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató  
A kiadó munkatársai:  
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita  
Korrekto: 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](http://www.eLitMed.hu)

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

**A késői kezdetű Pompe-kórban szenvedők enzimpótló kezelésének hosszú távú követése (Hungarian) .....151**  
Molnár Mária Judit, Borsos Beáta, Várdi Visy Katalin, Grosz Zoltán, Sebők Ágnes, Dézsi Livia, Almássy Zsuzsanna, Kerényi Levente, Jobbágy Zita, Jávor László, Bidló Judit

**Családtervezés sclerosis multiplexben: fogantatás, terhesség, szoptatás (Hungarian) .....161**  
Rózsa Csilla

**A Sars-Cov-2 koronavírus által okozott COVID-19-járvány neurológiai vonatkozásai (Hungarian) .....171**  
Bereczki Dániel, Stang Rita, Bőjti Péter, Kovács Tibor

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

**Creutzfeldt–Jakob-kór: egy neurológiai központ tapasztalatai és a törökországi esetek szisztematikus áttekintése (English) .....177**  
Ferda Ilgen Uslu, Elif Gokcal, Azize Esra Gürsoy, Mehmet Kolukisa, Gulsen Babacan Yildiz

**Szimpatikus bőrreakció csuklótáji alagútszindróma műtéti kezelése után (English) .....185**  
Burcu Onder, Betül Yavuz Keles

**A delírium előfordulása koszorúérbetegeket ellátó intenzív osztályon: etiológia, betegjellemzők, prognózis (English) .....189**  
Servet Altay, Muhammet Gürdoğan, Çağlar Kaya, Fatih Karda, Utku Zeybey, Burcu Çakir, Mustafa Ebik, Melik Demir

**Parkinson-betegek körében az alexithymia kognitív zavarral jár együtt (English) .....199**  
Yildizhan Sengul, Müge Kocak, Zeynep Corakci, Hakan Serdar Sengul, Ismet Ustun

## ESETISMERTETÉSEK

**A thoracalis porckorong-sérvesedés hátsó transduralis feltárása során nyert korai tapasztalatok a Szegedi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinikán (Hungarian) ...207**  
Márkos-Gergely Gellérd, Watfa Kerim, Balázsfi Márton, Barzó Pál

**Subduralis, subarachnoidealis és állományi vérzés egyidejű kialakulása perifériás arteria cerebralis media aneurysmaruptura után (English) .....213**  
Béres-Molnár Katalin Anna, Folyovich András, Szloboda Péter, Szendrey-Kiss Zsolt, Bereczki Dániel, Bakos Mária, Várallyay György, Szabó Huba, Nyáry István



A folyóirat tartalma a [www.eLitMed.hu](http://www.eLitMed.hu) portálon érhető el.

## REVIEW ARTICLES

**The long-term follow-up of enzyme replacement treatment in late onset Pompe disease (Hungarian) .....151**  
Mária Judit Molnár, Beáta Borsos, Katalin Várdi Visy, Zoltán Grosz, Ágnes Sebők, Livia Dézsi, Zsuzsanna Almássy, Levente Kerényi, Zita Jobbágy, László Jávor, Judit Bidló

**Family planning in multiple sclerosis: conception, pregnancy, breastfeeding (Hungarian) .....161**  
Csilla Rózsa

**Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the Sars-Cov-2 coronavirus (Hungarian) .....171**  
Dániel Bereczki, Rita Stang, Péter Bőjti, Tibor Kovács

## ORIGINAL ARTICLES

**Creutzfeldt–Jakob disease: a single center experience and systemic analysis of cases in Turkey (English) .....177**  
Ferda Ilgen Uslu, Elif Gokcal, Azize Esra Gürsoy, Mehmet Kolukisa, Gulsen Babacan Yildiz

**Autonomic nervous system may be affected after carpal tunnel syndrome surgery: a possible mechanism for persistence of symptoms after surgery (English) .....185**  
Burcu Onder, Betül Yavuz Keles

**The etiology and age-related properties of patients with delirium in coronary intensive care unit and its effects on in-hospital and follow up prognosis (English) .....189**  
Servet Altay, Muhammet Gürdoğan, Çağlar Kaya, Fatih Karda, Utku Zeybey, Burcu Çakir, Mustafa Ebik, Melik Demir

**Alexithymia is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease (English) .....199**  
Yildizhan Sengul, Müge Kocak, Zeynep Corakci, Hakan Serdar Sengul, Ismet Ustun

## CASE REPORTS

**Early experiences in surgical treatment of thoracic disc herniation from posterior transdural approach at Neurosurgery Clinic Szeged University (Hungarian) ...207**  
Gellérd Márkos-Gergely, Kerim Watfa, Márton Balázsfi, Pál Barzó

**Simultaneous subdural, subarachnoideal and intracerebral haemorrhage after rupture of a peripheral middle cerebral artery aneurysm (English) .....213**  
Katalin Anna Béres-Molnár, András Folyovich, Péter Szloboda, Zsolt Szendrey-Kiss, Dániel Bereczki, Mária Bakos, György Várallyay, Huba Szabó, István Nyáry



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

### Lapszámunk hirdetői:

Merck Kft. (2. borítóoldal), Sanofi-Aventis Zrt. (147. oldal), Novartis Hungária Kft. (148. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (150. oldal), Biogen Hungary Kft. (160. oldal), STADA Hungary Kft. (176. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (198. oldal), Merck Kft. (206. 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

# A KÉSŐI KEZDETŰ POMPE-KÓRBAN SZENVEDŐK ENZIMPÓTLÓ KEZELÉSÉNEK HOSSZÚ TÁVÚ KÖVETÉSE

MOLNÁR Mária Judit<sup>1</sup>, BORSOS Beáta<sup>1</sup>, VÁRDI Visy Katalin<sup>2</sup>, GROSZ Zoltán<sup>1</sup>, SEBŐK Ágnes<sup>3</sup>, DÉZSI Livia<sup>4</sup>, ALMÁSSY Zsuzsanna<sup>5</sup>, KERÉNYI Levente<sup>6</sup>, JOBBÁGY Zita<sup>7</sup>, JÁVOR László<sup>8</sup>, BIDLÓ Judit<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, ERN NMD, Budapest

<sup>2</sup>InspiroMed, Budapest

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, ERN NMD, Pécs

<sup>4</sup>Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>5</sup>Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermekkorház, Budapest

<sup>6</sup>Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Székesfehérvár

<sup>7</sup>Bács-Kiskun Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Kecskemét

<sup>8</sup>Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Győr

<sup>9</sup>Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0151> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## THE LONG-TERM FOLLOW-UP OF ENZYME REPLACEMENT TREATMENT IN LATE ONSET POMPE DISEASE

Molnár MJ, MD; Borsos B, MD; Várdi VK, MD; Grosz Z, MD; Sebők Á, MD; Dézsi L, MD; Almássy Zs, MD; Kerényi L, MD; Jobbágy Z, MD; Jávör L, MD; Bidló J, MD  
**Ideggyogy Sz 2020;73(5-6):151-159.**

A Pompe-kór (PD) egy ritka lizoszomális tárolási betegség, amit a GAA gén mutációja következtében kialakuló  $\alpha$ -glükózidáz (GAA) enzim elégtelen működése okoz. Az enzimdeficiencia a glikogén lizoszomális felszaporodásához vezet. A betegségnek két klinikai formája ismert, az újszülöttkori, valamint a késői forma. Jelenleg a betegség hátterében a GAA génnek közel 600 mutációja ismert. A kaukázusi populációban a késői forma hátterében a c.-32-13T>G mutáció a leggyakoribb, az allélfrekvencia közel 70%. A Pompe-kórt enzimpótló terápiával (ERT) tudjuk kezelni, kéthetente Myozyme infúzió adásával. Közleményünkben 13, több mint öt éve kezelt, késői kezdetű formában szenvedő beteg hosszú távú követését mutatjuk be. A leg-hosszabb követési idő 15 év volt. A kezelés eredményességének megítélésére évente mértük a 6 perces járó-távolságot és a légzésfunkciót. Az adatok alapján a 6 perces járó-távolság az enzimpótló kezelés indítása után körül-belül 3-4 évig javult, ezt követően az esetek többségében a megtett távolság csökkent. A több mint 10 éves követés után a kezdeti 6 perces járó-távolsághoz képest romlást tapasztaltunk az esetek 77%-ában, javulást az esetek 23%-ában. A követés ideje alatt mindössze egyetlen beteg került kerekesszékre. A légzésfunkció, különösen fekvő helyzetben hasonlóan alakult. A betegek terápiára adott válaszában nagy variabilitást figyeltünk meg, ami csak részben mutatott összefüggést a terápiás fehérvér ellen termelődő antitestszinttel. Az ERT eredményessége jelentősen

Pompe disease (PD) is a rare lysosomal disease caused by the deficient activity of acid alpha-glucosidase (GAA) enzyme due to mutations in the GAA gene. The enzymatic deficiency leads to the accumulation of glycogen within the lysosomes. Clinically, the disease has been classically classified in infantile and childhood/adult forms. Presently cc. close to 600 mutations distributed throughout the whole gene have been reported. The c.-32-13T>G splice mutation that is very common in patients of Caucasian origin affected by the childhood/adult form of the disease, with an allelic frequency close to 70%. Enzyme replacement treatment (ERT) is available for the patients with Pompe disease (Myozyme). In this paper, we are presenting the long term follow up of 13 adult onset cases treated more than 5 years. The longest follow up was 15 years. To evaluate the treatment efficacy, the 6 minutes walking test (6MWT) and the respiratory functions were monitored annually. The analysis revealed that at the beginning of ERT for 3-4 years the 6MWT had been generally increasing, then it declined, and after 10 years it was lower in 77% of the cases than it had been at the start of the treatment. In 23% of the cases the 6MWT increased during the follow up time. Only one of the patients become wheelchair dependent during the follow-up period. The respiratory function showed similar results especially in supine position. A high degree of variability was observed among patients in their responses to the

Levelező szerző (correspondent): Dr. MOLNÁR Mária Judit, Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete; 1082 Budapest, Üllői út 78. Telefon: +3614591492, e-mail: molnar.mariajudit@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2020. március 14. Elfogadva: 2020. április 9.

függött a betegséget okozó mutáció típusától, a betegség státuszától a kezelés kezdetekor, a beteg fizikai aktivitásától és táplálkozási szokásaitól. Az innovatív orphan gyógyszerekkel kezelt betegek hosszú távú követése kiemelkedően fontos ahhoz, hogy megismerjük a kezelés valós hasznát és a betegek igényeit.

**Kulcsszavak:** Pompe-kór, hosszú távú követés, enzimpótló kezelés (ERT), 6 perces járó távolság, FVC

**A** Pompe-kór egy olyan anyagcsere-betegség, amely során glikogén halmozódik fel a sejtek lizoszómáiban. A betegség az  $\alpha$ -glükozidáz enzim hiányának, illetve elégtelen működésének következtében alakul ki<sup>1</sup>. Ez az enzim bontja a glikogént glükózra, ami a sejtek számára az egyik legfontosabb energiaforrás. A lizoszómákban számos enzim van, ezek működési zavarát összefoglaló néven lizoszomális tárolási betegségeként ismerjük. Ezek a betegségek mind genetikailag meghatározott kórképek. Az öröklésmenet legtöbb esetben autoszomális recesszív, kivétel a Fabry- és a Hurler-kór, amelyek X-kromoszómához kötötten öröklődnek.

Pompe-kórban a 17-es kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő *GAA* gén károsodik<sup>2</sup>. A *GAA* gén kódolja az  $\alpha$ -glükozidáz enzimet. A *GAA* génnek több mint 600-féle mutációját írták le eddig, ezek között vannak, amelyek kismértékben károsítják az enzim működését, így a tünetek felnőttkorban jelentkeznek, valamint vannak, amelyek súlyosan károsítják az enzim működését, és a működő enzim teljes hiányához vezetnek<sup>3</sup>. Az utóbbiak már újszülött- vagy csecsemőkorban tüneteket okoznak. Olyan mutációk is vannak, amelyek jelen tudásunk alapján nem patogének, vagyis nem okoznak megbetegedést, de jelenlétük az enzim csökkent aktivitását eredményezi. Ezeket hívjuk pseudodeficientiát okozó alléleknek<sup>4</sup>. A *GAA* gén eddig ismert mutációi a rotterdami Erasmus Egyetem Pompe-variánsok mutációs adatbázisában érhetők el<sup>5</sup>. Ez az adatbázis a legkiterjedtebb Pompe genetikai adatbázis. Irodalmi adatok szerint a leggyakoribb mutáció a kaukázusi populációban a c.-32-13T>G báziscsere, ami a *GAA* gén első intronjában található, és abnormális splicing eredményeként körülbelül 10-20%-ra csökkenti az enzim aktivitását<sup>6</sup>. Ez a mutáció azért jelentős, mert a 2. exon rendkívül hosszú, a 3' splicing hely normálesenben is csak nehezen ismerhető fel, amit a mutáció kialakulása csak tovább ront. In vitro vizsgálatok során azt tapasztalták,

amely csak részben kapcsolódik az antitest-titerhez a terápiás fehérje ellenében. A kezelés hatékonyságát befolyásolja a betegség okozó mutáció, a kezdeti állapot, az életmód és a beteg étrendje. Az innovatív orphan gyógyszerek hosszú távú követése kiemelkedően fontos ahhoz, hogy megismerjük a kezelés valós hasznát és a betegek igényeit.

**Keywords:** Pompe disease, long-term follow-up, enzyme replacement treatment (ERT), 6 minutes walking test, FVC

hogy ez a mutáció nem teljes mértékben akadályozza a normál splicing-ot<sup>5</sup>, hanem csak a pmRNS átírásának hatékonyságát befolyásolja. A c.-32-13T>G mutáció egyik allélon történő megjelenése már determinálja a késői megjelenésű betegség kialakulását, függetlenül attól, hogy a másik allélon jelen van-e<sup>7</sup>. Érdekes módon még az azonos mutációk jelenléte esetén is jelentősen különböző lehet a betegség lefolyása. Bár a c.-32-13T>G mutáció esetén minden esetben késői megjelenésű betegség alakul ki, a tünetek megjelenésének időpontja, az enzimaktivitás szintje jelentősen eltérő lehet az egyes betegeknél<sup>3</sup>. Hollandiában a felnőtt betegek 95%-ánál, a 18 év alatti beteg gyerekek 68%-ánál volt kimutatható a c.-32-13T>G mutáció az egyik *GAA* allélon, úgy, hogy a másik allélon sok esetben ennél patogénebb mutációt azonosítottak<sup>6</sup>. A betegség klinikai képét és kórlefutását nagyban befolyásolhatja a másik allélon megjelenő mutáció milyensége, az egyéb gén-gén interakció, valamint további külső környezeti tényezők, ezért testvérek esetén hasonlóbb fenotípusokat figyeltek meg, mint azonos mutációtípussal rendelkező, de nem rokon betegek esetén. Így jelen tudásunk szerint nem áll fenn teljes korreláció a mutáció típusa és a betegség lefolyása között, a betegség lefutását másodlagos faktörök nagymértékben befolyásolhatják<sup>8</sup>.

A *GAA* gén elemzése elengedhetetlen a Pompe-betegség diagnosztikájában. A diagnózis általában a gén valamennyi exonjának szekvenálását követően, a patogén mutációk mindkét allélon való azonosításával erősíthető meg. Néhány esetben csak az egyik allélon mutatható ki szekvenálással a ritka variáns. Ilyenkor indokolt a másik allélon géndeletio és genduplikációk keresése MLPA módszerrel. Az újgenerációs szekvenálási eljárásoknak köszönhetően rengeteg új genotípust azonosítottak, amikhez azonban nem volt egyértelmű fenotípus rendelhető<sup>8</sup>. A Pompe-kór diagnózisát tovább nehezítheti, ha egy korábban már azonosított patogén mutáció-

hoz bizonytalan szignifikanciájú variáns, úgynevezett VUS (variant of unknown significance) társul.

A mutáció típusával szoros összefüggésben van a CRIM (Cross Reactive Immunologic Material = keresztreakciót adó immunológiai anyag) státusz, ami erősen befolyásolja a kialakuló fenotípust is. A CRIM immunválasz következményeként alakul ki<sup>9</sup>. A CRIM-státusz alapján mind a betegség lefolyására, mind az enzimpótló terápia hatékonyságára következtethetünk. Azoknál a betegeknél, akiknél a mutáció alapján negatív CRIM-státuszt prediktálunk, a GAA gén teljes funkcióképtelenséget okozó mutációja miatt (null allél) egyáltalán nincs GAA-fehérjeszintézis. Az enzim teljes hiányában minden esetben korai betegségkialakulással kell számolni, míg maradék enzimaktivitás esetén (CRIM-pozitív státusz) korai, illetve késői megjelenésű betegség is kialakulhat. A CRIM-státusznak kiemelt jelentősége van a kezelés hatékonyságában, mivel a CRIM-negatív betegek szervezete idegen fehérjeként azonosítja a kezelésként bejuttatott humán rekombináns  $\alpha$ -glükozidáz enzimet, a megjelenő neutralizáló antitestek csökkentik vagy teljes egészében semlegesítik a terápia hatékonyságát. Neutralizáló antitestek megjelenhetnek CRIM-pozitív betegeknél is, azonban a CRIM-negatív betegeknél a megjelenés üteme sokkal gyorsabb, és nagyobb mértékű.

A korai megjelenésű betegségben szenvedő, CRIM-negatív betegeknél azonosított mutációk elérhetőek az Erasmus Egyetem Pompe mutációs adatbázis felületén<sup>4</sup>.

## A betegség megjelenési formái

A korai (csecsemőkori – infantilis) Pompe-betegség általában a születést követő néhány hónapon belül kialakul. Hypotonia, általános izomgyengeség, szívizom-hypertrophia és cardiomyopathia jellemzi. Ez a forma rendkívül progresszív, a gyermekek célzott kezelés nélkül általában 1 éves koruk előtt meghalnak szívelégtelenség miatt. Általában 4 hónapos kor körül észlelhető a fejlődés elmaradása, súlyos hypertrophiás cardiomyopathia, hypotonia, légzési nehezítettség és táplálási gondok jelentkeznek. A gyermekek közel kétharmadánál vázizomgyengeség és a motoros fejlődés elmaradása is megfigyelhető.

A késői megjelenésű Pompe-betegség 1 éves kor után bármikor kialakulhat. Néhány beteg csak 30–40 éves korában számol be a tünetek megjelenéséről. Sokszor azonban a betegek visszaemlékezve már gyermekkorából is azonosítanak néhány tünetet, amiknek korábban nem tulajdonítottak jelentőséget. A szakirodalom mostanában említi az idősebb kor-

ban manifesztálódó formákat is. A fiatal vagy idősebb felnőttkorban kezdődő formák is fokozódó izomgyengeséggel kezdődnek, ami elsősorban a törzs és az alsó végtag proxymalis izmait érinti. A betegeknél először a futásban, lépcsőn járásban és hasonló nagy motoros tevékenységekben lesznek nehézségei. A betegek egy részénél légzőszervi érintettség is kialakul, ami végső fokon alapvető fogyatékosághoz és/vagy lélegeztetési szükséglethez vezet, ami jelentősen ronthatja a beteg életkilátásait, és akár halálhoz is vezethet. A késői megjelenésű betegség alapvetően kedvezőbb lefolyású, és jelentősen jobb prognózisú, mint a csecsemőkori<sup>1, 2, 9–11</sup>. A késői kezdetű formában hypertrophiás cardiomyopathia nagyon ritkán fordul elő, mivel általában olyan mértékű maradék GAA-aktivitás jellemzi, ami elégséges a cardiomyopathia megelőzéséhez. Ugyanakkor a későbbi korban kialakuló Pompe-kórban szenvedőknek mintegy 4%-ánál EKG-eltéréseket figyeltek meg, leginkább a Wolff–Parkinson–White-szindróma jeleit, amiket szintén a glikogéntárolás következményének vélték<sup>11</sup>. (A Wolff–Parkinson–White-szindróma olyan ritmuszavar, melyben az elektromos impulzusok egy járulékos ingervezetési nyálábon jutnak a pitvarból a kamrába, ami gyors szív működési periódusokat okoz<sup>11</sup>.)

A geno- és a fenotípus között szoros az összefüggés: a klasszikus infantilis megjelenési forma esetén minden esetben két patogén mutáció mutatható ki, mindegyik GAA allélon egy-egy, aminek következtében egyáltalán nincs GAA-szintézis<sup>8</sup>. A kevésbé progresszív lefolyású betegségek esetén az egyik allélon legalább részlegesen történik GAA-szintézis, így maradék enzimaktivitás kimutatható<sup>8</sup>. Szinte mindegyik genetikai betegség esetén jellemző a pmRNS splicing folyamat meghibásodása, bár ennek összekapcsolása az adott betegség kialakulásával sokszor nehézkes.

A betegség előfordulási arányára sok becslés létezik, a legelfogadottabb az 1:40 000<sup>12</sup>. A magyarországi betegség szám jelentősen elmarad a prediktált esetszámtól. A hazai azonosított Pompe-betegek többsége kezelt, csak néhányan vannak, akik a kezelést nem óhajtották elkezdni, illetve azt megszakították. Infantilis és késői forma is előfordul a magyar betegek között, az utóbbi a gyakrabban diagnosztizált.

A betegség progressziója több paraméter együttes változásával jellemezhető, mint ahogy az alkalmazott kezelés hatásossága is. Az Európai Unióban 2006-ban törzskönyvezték azt a betegség kezelését lehetővé tevő enzimpótló készítményt (Myozyme<sup>®</sup>)<sup>13</sup>, ami gyorsan elérhetővé vált a magyar betegek részére is. Az alkalmazott dózis függ a beteg testsúlyától<sup>3</sup>.

1. táblázat. A kezelt Pompe-betegek demográfiai, klinikai és genetikai adatai

ID	Nem	Életkor 2020 (év)	Betegség kezdeté (évesen)	Betegség- tartam (év)	Követés ideje (év)	BMI	Mutáció- Allél1	Mutáció- Allél2	CRIM-status (Allél1/ Allél2)	$\alpha$ -glükóz-aktivitás (norm. > 2,5 $\mu$ mol/l/h)	Légzés- támogatás	Antifesziter
B1	F	48	28	20	12	27	c.-32-13T>G	c.1942G>A	P/?	1,28		800, 1600
B2	N	52	35	17	12	21	c.-32-13T>G	c.2269C>T	P/N (S)	0,61		800, 1600
B3	N	45	33	12	10	23	c.-32-13T>G	c.2269C>T	P/N (S)	0,95		400
B4	F	53	46	7	5	20	c.-32-13T>G	c.2407C>T	P/? (U)	0,5	BIPAP	800
B5	N	45	32	13	5	26	c.-32-13T>G	c.307T>G	P/P (KS)	0,5	800	51200,
B6	N	57	30	27	15	26	c.-32-13T>G	c.925T>G	P/P (KS)	0,79	BIPAP 24/7	102000, 6400
B7	F	49	20	29	13	27	c.-32-13T>G	c.-32-13T>G	P/P (KS)	1,3	BIPAP	3200, 6400
B8	N	56	30	26	13	29	c.-32-13T>G	c.-32-13T>G	P/P (KS)	1,4		600
B9	F	60	41	19	15	24	c.-32-13T>G	c.525delT	P/P (KS)	0,9	BIPAP	200, 400
B10	N	60	35	25	8	20	c.-32-13T>G	c.525delT	P/N (S)	0,5	BIPAP	1600
B11	N	63	40	23	7	28	c.-32-13T>G	c.525delT	P/N (S)	0,5	BIPAP	1600, 3200
B12	N	37	23	14	9	15	c.1488T>C	c.925G>A	?	0,32		1500, 800
B13	F	25	5	20	5	37	c.-32-13T>G	c.1799G>A	P/P (KS)	0,67		200
Átlag		$\pm 7,85$	$\pm 5,2$	$\pm 5,2$	$\pm 3,16$	$\pm 4,12$						

A gyógyszert a betegek éveken keresztül használják, így elengedhetetlenül fontos, hogy folyamatosan nyomon lehessen követni a kezelés hatékonyságát, azt, hogy a beteg állapota milyen mértékben javul a kezelés hatására. A pontos követés érdekében meg kell határozni azokat a betegségre jellemző paramétereket, melyek objektíven mérhetőek a betegség adott stádiumaiban. A paraméterek meghatározása után ezeket súlyozni szükséges, hogy pontosan nyomon követhetővé váljon a betegség előrehaladása.

A betegek a kezelésükhöz szükséges gyógyszert a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőtől egyedi méltányosság keretében kapják. Az egyedi méltányossági kérelmeket hathavonta szükséges megújítani. A megújítás során a finanszírozó vizsgálja a beteg állapotát, a gyógyszer hatásosságát, figyelembe veszi a társbetegségeket is.

Közleményünkben a kezelt Pompe-betegek hosszmetzeti követése során keletkezett adatokat elemeztük, azt, hogy az adott betegséget okozó mutáció milyen progressziót eredményezett, ezt milyen hatékonysággal tudta az enzimpótló kezelés stabilizálni és javítani, illetve, hogy a betegek életminőségét a gyógyszeres kezelés mellett mi egyéb befolyásolta.

## Betegek és módszerek

A vizsgálatba azok a késői kezdetű Pompe-betegek kerültek beválasztásra, akik legalább öt éve Myozyme enzimpótló kezelésben részesültek. Valamennyi beteg esetén kóros volt az  $\alpha$ -glükozidáz enzim aktivitása, és a genetikai vizsgálat a GAA gén mindkét allélján igazolta a patogén mutáció jelenlétét. A betegek vitális paramétereit, neurológiai státuszát (beleértve az izomerő részletes vizsgálatát), mozgásteljesítményét (6 perces járótavolság), légzésfunkciós paramétereit folyamatosan monitoroztuk. Az erőltetett vitálkapacitás (FVC) és az első másodpercben mért erőltetett kilégzési térfogat ( $FEV_{1-}$ ) méréseknél az eredményt az adott életkorban elvárt érték százalékos arányában adtuk meg. Az FVC- és  $FEV_{1-}$ -vizsgálatok függőleges és vízszintes helyzetben készültek, amennyiben a beteg állapota azt lehetővé tette. Évente készült alvászvizsgálat. Azon betegeket nem vontuk be a vizsgálatba, akik kezelését több mint öt éve kezdtük meg, azonban megszakították a kezelést, így nem volt alkalomunk állapotuk folyamatos monitorozására.

### A BETEGEK DEMOGRÁFIAI ÉS KLINIKAI ADATAI

A hosszú távú, öt évnél hosszabb követés 13, Myozyme-kezelésben részesülő betegnél történt meg. A leghosszabb követési időtartam 15 év volt,



összesen hét beteget követtünk több mint 10 éven át. A 13 beteg nem szerinti megoszlása: nyolc nő és öt férfi, átlagéletkoruk 50 év (minimum 25, maximum 63 év). A betegségkezdés átlagosan 30 éves korra tehető (minimum 5, maximum 46 éves kor). A BMI alapján egy beteg minősült soványnak, öt normál testsúlyú, hat túlsúlyos és egy obes volt (**1. táblázat**). Egyetlen beteg szorult a nap 24 órájában légzéstámogatásra (B6). Az ő betegsége a kezelés kezdeti stádiumában gyors progressziót mutatott. Már 2006-ban, az első kezelés alkalmával igazolódott restriktív légzési nehezítettsége, ezért már akkor egy BiPAP-gépet kapott, melyet eleinte csak az éjszakai órákban használt. Ekkor még erős támaszszal járóképes volt, a kezelés 2. évében, 2008-ban kezdett kerekesszéket használni, 2016-ban került be a noninvazív otthonlélegeztetési programba.

Az **1. táblázat** a demográfiai adatok mellett összefoglalja a betegségtartamot, a talált genetikai eltéréseket, azok irodalmi adatok általi minősítését (közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel társulva írták le az adott ritka variánst az irodalomban), az adott mutáció CRIM-státuszát, a kezelés és követés hosszát, valamint a kezelés során mért legmagasabb és legalacsonyabb antitesttiteret. A betegek 92%-a járóképes (12/13), 46% (6/13) használ légzéstámogató készüléket (három noninvazív lélegeztetést használ, a többiek BiPAP-respirációban részesülnek). A BiPAP-készüléket éjjel alváshoz használják a betegek, napközben mindössze ketten igényelnek légzéstámogatást fekvő helyzetben. Két további betegnek szüksége lenne az éjjeli alváshoz a légzéstámogatásra, de egyelőre nem kívánták ezt a lehetőséget igénybe venni. Egy betegnek sincs cardiomyopathiája.

#### KOHORTUNK GAA-MUTÁCIÓ-JELLEMZŐI

Kohortunk 13 betege 10 családból származik (három testvérpár; B2 és 3, B7 és 8, B10 és 11). A 13 betegből 11 compound heterozigóta GAA génmutációkkal rendelkezett, egy testvérpárnál a leggyakoribb kaukázusi mutáció, a c.-32-13T>G homozigóta formában volt jelen (**1. táblázat**). Ez a splicing variáns a 13 esetből 11 esetben volt jelen legalább az egyik allélen, ami 8 családot jelentett. A holland Pompe-betegek között igen gyakori c.525delT mutáció három esetben (két családban) volt jelen kohortunkban. Két betegnél találtunk c.925G>A mutációt, ami egy esetben c.-32-13T>G mutációval, míg egy esetben c.1488T>C mutációval társult. Ezeket a heterozigóta mutációkat is közölték már több esetben az irodalomban<sup>8</sup>. Két mutáció – a c.2407T>C és c.1488T>C mutációk – a Pompe genetikai variánsok regiszterében még nem került leírásra

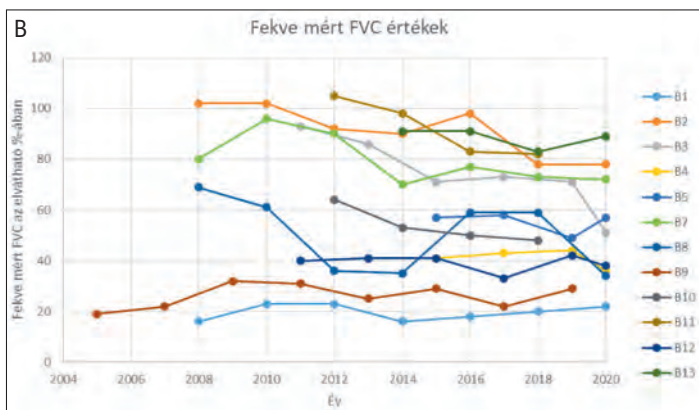
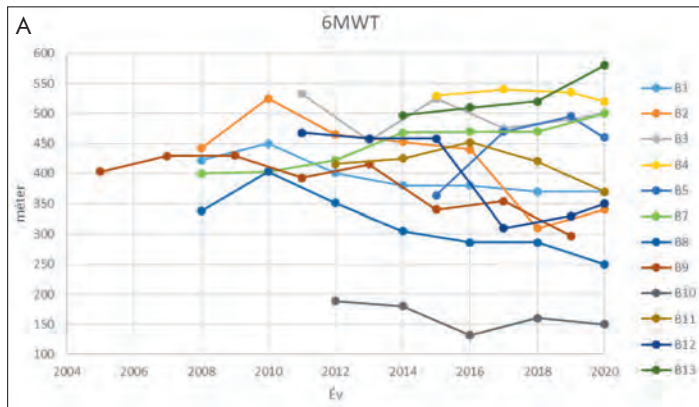
(<http://www.pompecenter.nl>), azonban a Polyphen és Mutation Taster predikciós szoftverek súlyosan károsítónak minősítették ezeket a variánsokat; e mutációk CRIM-státusza nem ismert.

Az irodalmi adatok szerint a c.2269C>T és a c.525delT mutációk súlyosan károsítók, a többi azonosított mutáció a kevésbé vagy közepesen súlyosan károsító kategóriába tartozik. A CRIM-státuszokat a mutációk melletti oszlopban tüntettük fel az **1. táblázatban**. Az adatbázisok szerint a súlyosan károsító két mutáció minősül CRIM-negatívnak, a többi mind CRIM-pozitív. Érdekes módon a kezdeti  $\alpha$ -glükozidáz enzimaktivitási érték nem korrelált egyértelműen a CRIM-státusszal, bár tendenciát megfigyelhettünk. A c.2269C>T és a c.525delT mutációval rendelkezők ugyanis átlagosan alacsonyabb enzimaktivitással rendelkeztek, mint a többi mutációt hordozók, bár mindkét csoportban egy-egy 1  $\mu$ mol/l/h (normálérték >2,5  $\mu$ mol/l/h) közeli értéket is megfigyelhettünk. A legalacsonyabb enzimaktivitást a B12 betegünkénél lehetett megfigyelni, aki az egyik új mutációval rendelkezett. Nagy valószínűséggel ez a mutáció is CRIM-negatív státuszt eredményez.

Érdekes módon a legmagasabb antitesttiterrel rendelkező betegünk (B6) mindkét allélján ismert CRIM-pozitív státuszt eredményező mutáció van. Ez alapján jelen esetben önmagában a CRIM-státusszal nem tudjuk az intenzív ellenanyagválaszt magyarázni. Ennél a betegnél a rekombináns GAA-tolerancia javítása kihívás a kezelőorvos számára. A beteg eddig immunuszuppresszáns kezelésben nem részesült, ennek ellenére antitesttiterében nagy fluktuáció látható. A kezelés kezdetét követően relatíve gyorsan magas antitesttiter alakult ki, a kezelés 9. évében, egy lelkileg megterhelő életszakasz vége felé a titer meghaladta a 100 000-es értéket. Az elmúlt két évben ugyanakkor a korábbiaknál sokkal alacsonyabb értékek mérhetők. Jelenleg betegünk életminőségével elégedett, aktív életet él.

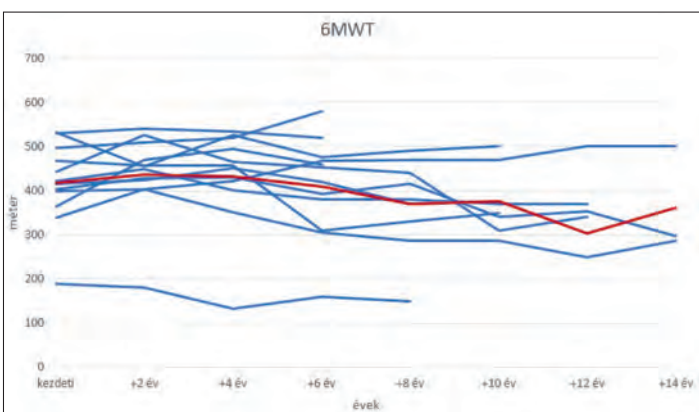
#### MOZGÁSTELJESÍTMÉNY

A betegség progressziójának jó indikátora a 6 perces járótavolság, ami randomizált klinikai vizsgálatban a placebokaron 90 egyén vizsgálata során évente 3 m romlást mutatott a 78 hét követés ideje alatt<sup>14</sup>. Az általunk követett Pompe-betegek B6, B10 és B12 beteg kivételével mind javulást mutattak a kezelés első 2–4. évében, és csak a kezelés 5–6. évétől kezdve figyelhettünk meg csökkenést a 6 perces járótavolságban (**1. ábra**). A 6 perces járótavolságok átlagait a kezelés kezdetén és végén összehasonlítva csoportszinten szignifikáns romlást nem lehetett észlelni (**2. ábra**). Egyénekre lebontva



1. ábra. A 6MWT (A) és a fekvő mért (B) FVC-értékek alakulása a követés teljes ideje alatt

Az ábrán jól látható, hogy a követés első négy évében a betegek többsége esetében javult a 6MWT, majd a 6–10. év között 3/13 esetben annak csökkenését tapasztaltuk. B6 betegünk adatait nem tartalmazza az ábra, mivel ő kerekesszék-használóvá vált a kezelés elején.



2. ábra. A 6MWT az átlaghoz hasonlítva betegenként

A követés időtartama alatt a 6MWT értéke nem mutatott szignifikáns romlást, de individuálisan nagyon eltérő terápiás választ detektáltunk.

azonban az látható, hogy B5, B7 és B13 betegek a diagnózis felállításakor mért értékhez képest a követés ideje alatt folyamatos javulást mutattak, B3 és

B4 beteg mozgásteljesítménye minimális progressziót mutatott, B2, B8, B9 beteg járótavolsága 10 év után mutatott a vártnál nagyobb romlást, B12 beteg pedig a 6. év után (2. ábra). Megjegyzendő, hogy B2 és B3, valamint B7 és B8 testvérpárok. B2 és B8 kezelését a betegség közepes mértékben előrehaladott állapotában kezdtük meg, míg a testvérek (B3 és B7) kezelése a nagyon korai stádiumban indult. Ezzel magyarázzuk az eltérő terápiás választ.

#### LÉGZÉSTELJESÍTMÉNY

Összesen hat beteg használ elsősorban az éjszakai órákban BiPAP-légzéstámogatást (B4, B6, B8, B9, B10, B11), hárman noninvazív lélegeztetési metodikával. B4, B6, B9 betegeknél éjszakai hypoventiláció és nappali hypercapnia miatt történt a lélegeztetés beállítása. Nocturnalis hypoventiláció miatt kapott BiPAP-készüléket a B8 és B10 beteg. Egy esetben súlyos obstruktív alvási apnoe miatt kezdtünk respirációs terápiát. Fontos megjegyezni, hogy B4 és B9 betegnél a betegség tünetei légzőszervi panaszokkal kezdődtek. A kezeletlen LOPD-betegekben a diagnózis felállításakor a légzésteljesítmény (FVC) átlagosan az elvárt érték 70%-a szokott lenni, és évente átlagosan 1,5%-kal csökken<sup>15</sup>. Esetünkben B1, B4, B6, B9 és B12 betegeknél a kiindulási érték az átlagnál rosszabb (64-60-27-48-48%) volt.

A diafragma érintettségére utal, ha a fekvő helyzeti FVC 10%-kal alacsonyabb a függőleges helyzetinél. A fekvő helyzetben mért értékek közül B1 és B9 beteg értékei voltak a legrosszabbak (16% a függőleges helyzetben mért 64%-hoz képest). Ez is bizonyítja, hogy mindkét pozícióban szükséges a vizsgálat.

A kezeletlen betegekben évente 8%-kal nő a valószínűsége, hogy noninvazív vagy invazív légzéstámogatásra szorulnak<sup>11</sup>. Az általunk kezelt betegek közül az 5–15 éves nyomon követés során B2, B3 B8 betegnél mutatkozott jelentős mértékű vitálkapacitás-csökkenés. Ennél is fontosabb a függőleges és a vízszintes helyzetben mért mind nagyobb különbség. A lélegeztetési metodika tekintetében B6 beteg dependens noninvazív lélegeztetetté vált, B9 betegnél BiPAP-ventilációról noninvazív lélegeztetésre tértünk át.

#### Diszkusszió

Közleményünkben 13 késői kezdetű Pompe-beteg genetikai és klinikai adatait, valamint Myozyme enzimpótló kezelésének hosszú távú, longitudinális

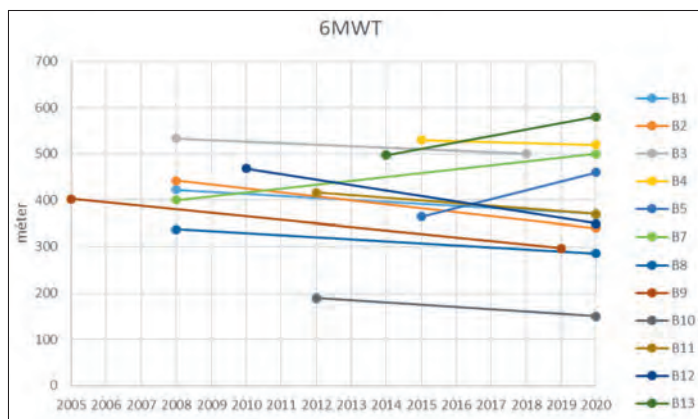
követésének (5–15 év) eredményeit foglaljuk össze. A betegség kezdete  $30,62 \pm 7,34$  év volt. A diagnózis 2–15 év alatt született meg. A hazai diagnosztikai késés nem volt nagyobb a nemzetközi irodalomban közölnél<sup>6</sup>. A járáshoz segítséget igénylők száma relatíve alacsony a kohortban (2/13), egy betegünk a követés időtartama alatt vált járásképtelenné, ezzel szemben az irodalom nagyobb számúban riportál segédeszköz-használatot<sup>6</sup>. A 12 betegből hat igényelt légzéstartámogató eszközt, és további kettőnek lenne szüksége erre. Így a légzésfunkció az általunk vizsgált kohortban a szokásosnál intenzívebben érintett. Cardiomyopathia egyetlen betegünkönél sem volt igazolható, ezzel is alátámasztva a korábbi megfigyeléseket, hogy a késői kezdetű formákban ez a tünet relatíve ritka<sup>9</sup>.

Az FVC és a 6MWT megbízható klinikai kimeneteli mutatóknak minősült a késői kezdetű Pompe-betegségben<sup>16</sup>. Korábbi vizsgálatok is azt mutatták, hogy az FVC pozitívan korrelált egyéb olyan LOPD-mutatókkal, melyek multiplex domének mérésére is alkalmasak (például 6MWT)<sup>16</sup>.

Több irodalmi adat is igazolja, hogy a rendszeresen végzett fizikai aktivitás csökkenti az izomsorvadás mértékét<sup>17</sup>. Különösen az aerobik jellegű gyakorlatok során csökken az izom glycogenolysis, és az energiatárolás forrását inkább a zsírsavak jelentik<sup>17</sup>. A helyes táplálkozás (ami kevés szénhidrátot tartalmaz) is hozzájárul, hogy kevesebb intracelluláris és extracelluláris glikogén halmozódjon fel a sejtekben. Ugyanakkor a nagy mennyiségű fehérjebevitel és az L-alanin-szubsztitúció csökkenti a fehérjelebontást és fokozza a fehérjeszintézist, mivel így a sejt alternatív energiaszubsztitútként elágazó láncú aminosavakat fog használni<sup>18</sup>.

A helyes táplálkozás és a rendszeres fizikai aktivitás az ERT mellett elengedhetetlen része a betegek kezelésének, hiszen hozzájárul az életminőség javulásához, és lassítja a betegség progresszióját<sup>18</sup>. Betegeink közül B12 betegünk BMI-je rendkívül alacsony volt, számos dietetikai konzultációt követően sem sikerült követnie a számára ideális étrendet. Mozgásteljesítménye a 10 éves követés alatt ERT mellett is 26%-os romlást mutatott, ami szignifikánsan nem jobb a természetes betegségfolyásnál. B7 betegünk a kezelés 10. évében vállalt életforma-módosítást. Diétás tanácsadás mellett tudatosan fogyott le, és intenzív irányított tréning mellett növelni tudta 6 perces járástávolságát is. B13 betegünk a kezelés megkezdésével egy időben kezdett aktívan edzeni, ennek hatására testsúlya lényegesen csökkent, 6 perces járástávolsága pedig a követés 5 éve alatt folyamatos javulást mutatott.

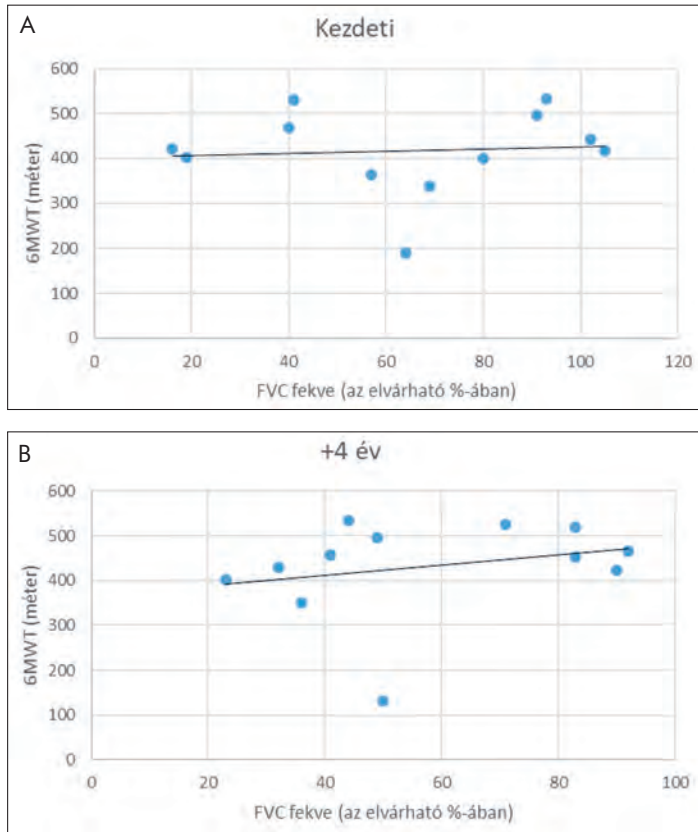
A CRIM-negatív státusz, azaz az immuntolerancia hiánya antitestválaszt indukálhat a rekombináns



3. ábra. A kezelés kezdetén és az utolsó vizsgálat alkalmával mért 6MWT-értékek

Három beteg 6MWT-értéke a kezelés alatt folyamatos javulást mutatott, ezzel szemben a többi kilenc beteg 6MWT-értékében mérsékelt csökkenést észleltünk.

enzim ellen, ami neutralizálja a terápiás enzim felvételét, így rossz terápiás választ eredményezhet. A késői kezdetű Pompe-kórban általában van reziduális enzimaktivitás, azaz CRIM-pozitív a betegek mutációja, ennek következtében van GAA immuntoleranciájuk és gyengébb az ellenanyagválaszuk. Megfigyelések szerint azonban a gyengébb terápiás választ nem csak a CRIM-státusz eredményezheti. Esetünkben a legmagasabb antitesttiterrel rendelkező beteg CRIM-pozitív státuszú volt, ezzel szemben B2, B3 és B9, B10, B11 betegeink egyik allélján CRIM-negatív mutációk voltak, és antitesttiterük nem voltak magasabbak a többi betegénél. Valószínűleg ezt a másik allélon levő CRIM-pozitív státuszú mutációnak köszönhetik. A kórlefoylásra még így is erős hatással bírhatnak ezek a CRIM-negatív mutációk, ugyanis B2 beteg kezelése a betegség közepesen súlyos stádiumában kezdődött, a beteg naponta végez egyénileg megtervezett gyógytornát, betartja a számára javasolt étrendet, BMI-je ideális, ennek ellenére állapota a kezelés második öt évében a kohort átlagánál gyorsabban romlott. A 6 perces járó távolság a kezelés 12 éve alatt a kiindulási állapotról 24%-kal lett alacsonyabb. A leggyakoribb mutáció a c.-32-13T>G variáns volt a GAA génnek legalább egyik allélján, az esetek 92%-ában detektáltuk ezt a variánst. Ez az arány megfelel más európai országok kaukázusi populációba tartozó, késői kezdetű Pompe-betegei közötti mutációs frekvenciáknak<sup>9</sup>. Kohortunkban két új variánst is igazoltunk, ezek egyike valószínűleg súlyos fenotípust prediktál. Az új c.2407C>T és c.1488T>C missense variánsokat az adatbázisok nem említik, a predikációs szoftverek károsítóknak minősítik mindkettőt. A c.1488T>C ritka variánssal rendelkező betegünk



**4. ábra.** A 6MWT és a fekvő mért FVC korrelációja a kezelés kezdetén (A) és a kezelés 4. évében (B)

BMI-je nagyon alacsony, táplálkozási szokásai (minimális kalóriabevitel, relatíve kevés fehérjével, sok szénhidráttal) egy izombeteg számára nem ideálisak, fizikai aktivitása minimális. Feltételezzük, hogy a követés csaknem 10 éve alatt megfigyelt 25%-os romlás nemcsak a mutáció típusának, hanem a komplex hatásoknak a következménye.

Az ERT-t követő FVC-értékek sem vízszintes (fekvő), sem függőleges (ülő) pozícióban nem romlottak lényegesen a követési időszak alatt. A 6 perces járótavolság azonban érdekesen alakult. A kezelés első, második és esetenként még a harmadik évében is egyértelmű javulást észleltünk, ami azonban a kezelés 4–6. évében hanyatlani kezdett. Kivételesen a legfiatalabb betegünk (B13), akinél 20 évesen kezdődött az ERT, több mint egy évtizeddel korábbi betegségkezdetet követően. Esetében az ERT melletti testsúlycsökkenés, aerobik jellegű rendszeres fizikai aktivitás mellett a 6 perces járótavolság még a kezelés 5. évében is fokozatosan javult.

Egy betegünk (B3) betegségét igen korai stádiumban diagnosztizáltuk testvére betegségének köszönhetően. Kezelése azonnal elkezdődött, amikor terhességét követően észleltük a medencehajlítók progresszív gyengeségét. Mivel az ERT-t a

betegség igen korai fázisában megkapta, a 6MWT a követés 5. évére csak minimálisan csökkent (a kiindulási érték 6%-ával). Követése alatt nagy ingadozások voltak, a fluktuációt a terhesek következtében kialakuló testsúlynövekedések okozhatták.

A legrosszabb 6MWT-értéket mutató betegünk teljesítménye lassan, egyenletesen romlott, esetében a kezelés a késői stádiumban kezdődött. Egy beteg (B7) betegtársaitól eltérően négy év ERT-t követően fokozatos, lassú javulást mutatott.

Egyetlen betegünk (B6) került kerekesszékekbe (a kezelés első évében). Adataink alapján a 6MWT az ERT indítása után körülbelül 3-4 évig javult, majd az esetek döntő többségében (77%) csökkent. Hasonló megfigyelései voltak Alandy és munkatársainak, akik a 6MWT hosszú távú csökkenését tapasztalták a kezdeti javulást követően<sup>6</sup>. A 12–15 éve követetteknel a 6MWT a kiindulási értékhez képest átlagosan 88%-ra csökkent. Mi a legkifejezettebb csökkenést a 10. év után figyeltük meg, mind a 6 perces járótavolság, mind a (különösen a fekvő testhelyzetű) FVC vonatkozásában. Ha a függőleges és fekvő FVC romló tendenciát mutat, akkor a 6MWT is romlik, mint a mi B2, B3 testvérpárunknál, akiknél több 100 m-rel csökkent a járótavolság, miközben a függőleges-vízszintes (ülő-fekvő) FVC közti különbség 30%-osra emelkedett. Ugyanakkor jelentős, ám stagnáló diafragmaérintettség esetén, mint B1 betegnél láthattuk, a 6MWT is szolidabban csökkent.

## Összefoglalás

A genetikai eltérés fajtája és a CRIM-státusz erősen befolyásolja a Pompe-kór kezelésének hatékonyságát. Az erőltetett vitálkapacitás (ülő és fekvő helyzetben is meghatározva) és a 6 perces járótavolság alkalmas paraméterek a beteg hosszmetriai követésére. A késői kezdetű Pompe-kórban az FVC és pozicionális különbsége pozitívan korrelál a 6MWT-vel. A korai diagnózis és a betegség minél korábbi kezelése nagymértékben javítja a kezelés hatékonyságát. A betegek tudatos táplálkozása és mindennapos fizikai aktivitása nagymértékben befolyásolja klinikai állapotukat, még abban az esetben is, ha a mutáció a predikciós programok alapján súlyos klinikai képet vetít előre.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönettel tartoznak betegeknek a hosszú távú együttműködésért; dr. Lorx Andrásnak az otthoni lélegeztetési programban részt vevő betegek követéséért; valamennyi Pompe-kezelő központ

ápolóinak: László Izabellának, Sárosi Mónikának, Török Noéminak és lelkes csapatának, Fritz Máriának, Szauer Mónikának, Erdős Beátának, Deák Máriának, Fülöp Beátának, Volford Ágnesnek és Lőrincz Zsuzsannának; Kiss Erikának, Tajti Évának a dietetikai tanácsadásért, Boncsér Zoltánnak

az egyéni gyógytornák programjának összeállításáért, Fedor Mariann-nak a pszichológiai segítségnyújtásért.

MMJ, BB és GZ munkáját a Nemzeti Kutatási Program (KTIA\_NAP\_2017-1.2.1-NKP-2017-00002) támogatta.

## IRODALOM

1. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 2001;3:3389-420.
2. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey A, Abuzinadah A, et al. Dimachkie Pompe disease: Literature review and case series. Neurol Clin 2014;32(3):751-76. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.010>
3. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Der Ploeg AV, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2012;160C:59-68. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31318>
4. Labrousse P, Chien YH, Pomponio RJ, Keutzer J, Lee NC, Akmaev VR, et al. Genetic heterozygosity and pseudodeficiency in the Pompe disease newborn screening pilot program. Mol Genet Metab 2010;99:379-83. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.12.0145>
5. [http://www.pompevariantdatabase.nl/pompe\\_mutations\\_list.php?orderby=aMut\\_ID1](http://www.pompevariantdatabase.nl/pompe_mutations_list.php?orderby=aMut_ID1)Too few terms
6. Alandy J, Wencel, Hall K, Simon J, Chen Y, Valenti E, et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late-onset Pompe disease. Ann Transl Med 2019;7(13):276. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.48>
7. Musumeci O, Thieme A, Claeys KG, Wenninger S, Kley RA, Kuhn M, et al. Homozygosity for the common GAA gene splice site mutation c.-32-13T>G in Pompe disease is associated with the classical adult phenotypical spectrum Neuromuscular Disorders 2015;25:719-24. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.07.002>
8. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. Ann Transl Med 2019;7(13):278. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.13>
9. van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, van der Ploeg AT, van Doorn PA, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late onset Pompe disease. Neuromuscul Disord 2009;19:113-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2008.11.007>
10. Engel AG, Seybold ME, Lambert EH, et al. Acid maltase deficiency: comparison of infantile, childhood, and adult types. Neurology 1970;20:382.
11. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Neurology 2005;64:2139-41. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000165979.46537.56>
12. Martiniuk F, Chen A, Mack A, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet 1998;79:69-72. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980827\)79:1<69::aid-ajmg16>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980827)79:1<69::aid-ajmg16>3.0.co;2-k)
13. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/myozyme-h-c-636-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/myozyme-h-c-636-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)Too few terms
14. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010;362:1396-406. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909859>
15. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis 2012;7:88. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-88>
16. Berger KI, Kanters S, Jansen JP, Stewart A, Sparks A, Haack K, Bolzani A, et al. Forced vital capacity and cross domain late onset Pompe disease outcomes: an individual patient level data meta analysis. Journal of Neurology 2019; 266:2312-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09401-1>
17. Iolascon G, Vitacca M, Carraro E, Chisari C, Fiore P, Messina S, et al; AIM, AIPO, SIRN, and SIMFER. Adapted physical activity and therapeutic exercise in late-onset Pompe disease (LOPD): A two-step rehabilitative approach. Neurol Sci 2019 Dec 7. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04178-7>
18. Tarnopolsky MA, Nilsson MI. Nutrition and exercise in Pompe disease. Ann Transl Med 2019;7(13):282.

# CSALÁDTERVEZÉS SCLEROSIS MULTIPLEXBEN: FOGANTATÁS, TERHESSÉG, SZOPTATÁS

RÓZSA Csilla

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0161> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## FAMILY PLANNING IN MULTIPLE SCLEROSIS: CONCEPTION, PREGNANCY, BREASTFEEDING

Rózsa Cs, MD, PhD

*Ideggyogy Sz* 2020;73(5–6):161–169.

**Célkitűzés** – A sclerosis multiplex leggyakrabban fogamzóképes korú nőket érint, így a családtervezés kiemelkedően fontos kérdés ebben a betegségben. Napjainkra egyértelműen bebizonyosodott, hogy a terhesség nem rontja a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex hosszú távú prognózisát, ennek ellenére sok beteg még manapság is bizonytalan a gyermekvállalást illetően. A kérdést bonyolítja, hogy az egyre növekvő számú betegségmódosító terápia terhességre gyakorolt hatásával nincsenek eléggé tisztában a betegek, és sokszor az orvosok sem. Még kevésbé tisztázottak és ismertek a szoptatással kapcsolatos kérdések. A betegek ezekről a témákról elsősorban gondozó neurológusukkal konzultálnak. A neurológus feladata a fogamzásgátlással, terhességgel, asszisztált reprodukcióval, szüléssel, szoptatással, betegségmódosító kezelésekkel járó kockázatokat és előnyöket reálisan értékelni, a beteget ezekről tájékoztatni, majd a beteggel közösen a családtervezési tervekkel összhangban a megfelelő betegségmódosító gyógyszert megválasztani. A jelen közlemény célja a klinikusok eligazodását segíteni ezekben a kérdésekben.

**Módszer** – A releváns szakirodalom áttekintése alapján, a nemzetközi irányelvekkel összhangban a közleményben áttekintjük a fogantatás, terhesség és szoptatás témakörét, különös tekintettel a törzskönyvezett betegségmódosító terápiák terhesség és szoptatás alatti alkalmazhatóságára.

**Kulcsszavak:** *sclerosis multiplex, családtervezés, terhesség, szoptatás, betegségmódosító kezelés*

**Background** – Family planning is an exceptionally important question in multiple sclerosis, as women of childbearing age are the ones most often affected. Although it is proven that pregnancy does not worsen the long-term prognosis of relapsing-remitting multiple sclerosis, many patients are still doubtful about having children. This question is further complicated by the fact that patients – and often even doctors – are not sufficiently informed about how the ever-increasing number of available disease-modifying treatments affect pregnancies. Breastfeeding is an even less clear topic. Patients usually look to their neurologists first for answers concerning these matters. It falls to the neurologist to rationally evaluate the risks and benefits of contraception, pregnancy, assisted reproduction, childbirth, breastfeeding and disease modifying treatments, to inform patients about these, and then together come to a decision about the best possible therapeutic approach, taking the patients' individual family plans into consideration.

**Purpose** – Here we present a review of relevant literature adhering to international guidelines on the topics of conception, pregnancy and breastfeeding, with a special focus on the applicability of approved disease modifying treatments during pregnancy and breastfeeding. The goal of this article is to provide clinicians involved in the care of MS patients with up-to-date information that they can utilize in their day-to-day clinical practice.

**Keywords:** *multiple sclerosis, family planning, pregnancy, breastfeeding, disease modifying treatment*

Levelezési cím (correspondence): Dr. RÓZSA Csilla, Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet; 1204 Budapest, Köves u. 1. Telefon: +361289-6200, fax: +361283-9509, e-mail: [rozsa.csilla@delpestikorhaz.hu](mailto:rozsa.csilla@delpestikorhaz.hu)  
<https://orcid.org/0000-0001-9415-6177>

Érkezett: 2020. február 9. Elfogadva: 2020. április 28.

A sclerosis multiplexben (SM) szenvedő betegek többsége fiatal, fogamzóképes korú nő. A legújabb epidemiológiai adatok szerint a nő-férfi arány a betegségben 3:1<sup>1-3</sup>. Az utóbbi húsz évben a

betegség a neurológusok figyelmének fókuszába került. Ennek hátterében az a szinte hihetetlen kutatási és gyógyszerfejlesztési folyamat áll, mely során a rettegett, fiatal embereket kerekesszéke kényesze-

rítő, feltartóztathatatlanul progrediáló és sokszor korai halálhoz vezető betegségtől eljutottunk ahhoz a részben gyulladáso-autoimmun, részben neurodegeneratív központi idegrendszeri betegséghez, melyet ugyan meggyógyítani továbbra sem tudunk, de a betegség természetes kórlefolyását kedvezőbb irányba megváltoztatni igen. Ma már széles terápiás paletta áll rendelkezésre a betegség kezelésére. Tíznel is több, bizonyítottan hatékony betegségmódosító kezelés (disease modifying drug, DMD) közül választhatunk<sup>4</sup>. Szemléletünk a kezelés vonatkozásában mind annak időzítését, mind „agresszivitását” illetően sokat változott, jelentős elmozdulás történt a korai, hatékony kezelés, hatástalanság esetén a gyors terápiaeszközök irányába, sőt, rossz prognózisú, nagyon aktív esetekben akár az úgynevezett „indukciós” stratégia is megvalósítható: nagy hatékonyságú kezeléssel kezdhető az SM-betegek terápiája<sup>5</sup>. Ezen előrelépések nyomán jelentős szemléletváltás történt az SM-betegek gyermekvállalását illetően is. Miközben 40 évvel ezelőtt még eltiltották az SM-betegeket a szüléstől, jelenleg eljutottunk oda, hogy a kezelés hatására még az igen aktív, súlyosabb betegek állapota is annyira stabil lehet, hogy gyermeket tudnak vállalni<sup>6-12</sup>.

Ugyanakkor kihívást jelent és számos kérdést vet fel a fogantatás, terhesség a krónikusan folytatott gyógyszeres terápiák mellett. A teherbe eső SM-betegek közel 60%-a valamilyen DMD-kezelés alatt áll<sup>9</sup>. A gyógyszerek törzskönyvezéséhez vezető klinikai vizsgálatokban a betegek bevonásánál értelemszerűen mindig kizáró ok a terhesség, és szigorú fogamzásgátlást kell alkalmazni a vizsgálat teljes időtartama alatt, sokszor még utána is. Így a gyógyszerek úgy kerülnek piacra, hogy igen kevés humán adat áll rendelkezésünkre róluk a fogantatás, terhesség, fejlődési rendellenesség, magzati fejlődésre gyakorolt hatás vonatkozásában<sup>13-16</sup>. Így különösen azokban az esetekben, amikor az állatkísérletekből teratogenitásra utaló adataink vannak, a gyógyszerek előírataiban a terhességre vonatkozó kontraindikáció megjelenik. Akcidentális terhességek nyilván ennek ellenére előfordulnak, a terhességre, magzatra vonatkozó adatok feldolgozásra kerülnek, és így nagyon lassan összegyűlik annyi tudományos megalapozott bizonyíték, ami alapján elmozdulás történik vagy az alkalmazási előirat „lazítása”, vagy a szigorítás irányába. Az európai (EMA) és az amerikai (FDA) gyógyszerhatóságok minden gyógyszert kategorizálnak ebben a vonatkozásban, a két hatóság véleményében az SM-gyógyszereket illetően is adódnak diszkrepanciák<sup>8, 9, 14</sup>. Még nehezebb eligazodni a szoptatást illetően. Jól ismert tény, hogy a post partum periódusban, különösen az első három hónapban a relapsusok száma

megnő<sup>15-18</sup>. Ebből adódóan egészen az utóbbi évekig sokszor azt tanácsoltuk a betegeknek, hogy ne szoptassanak, hanem a terhesség után minél előbb kezdjék újra DMD-kezelésüket. A legújabb kutatók abba az irányba mutatnak, hogy a kizárólagos szoptatás védőhatású a szülés utáni első pár hónapban<sup>8, 18, 19</sup>, ezért a mérsékelt aktivitású betegek esetében a szülést követően javasolható. Hangsúlyozni kell a kizárólagos szoptatás fogalmát: a hozzátáplálás megkezdése után a napi 2-3 alkalommal történő szoptatás már nem jelent biztonságot. Ugyanakkor arról is egyre többet tudunk, hogy melyik terápia lehet biztonságos a szoptatás alatt is, így bizonyos esetekben, ha az édesanya szoptatni szeretne, a legújabb ajánlások szerint a jól megválasztott DMD melletti szoptatás is lehet alternatíva.

## Fogamzásgátlás

A családtervezés lényege, hogy tervezetten, optimális időpontban jöjjön létre a terhesség. SM-betegeknél ez az időpont akkor jön el, amikor a betegség legalább 12 hónapja nem mutat aktivitást, és ha szükséges DMD-kezelés, akkor a beteg számára optimális kezelés már stabilan beállításra került<sup>7, 8, 13, 20</sup>. Ahhoz, hogy ez megvalósítható legyen, célszerű hatékony fogamzásgátlást alkalmazni a szexuálisan aktív SM-betegeknél. Jelenlegi tudásunk szerint csaknem valamennyi fogamzásgátlási módszer veszélytelen, alkalmazható SM-betegekben. Egyetlen kivétel ez alól a kombinált hormonális fogamzásgátló előrehaladott SM-ben, amikor a beteg mozgásszegény életmódja miatt ezen fogamzásgátló mellett megnő a vénás thromboemboliás szövődmények kockázata<sup>21</sup>.

A WHO-, az USA-beli és az európai ajánlások is az úgynevezett LARC („long acting reversible contraceptives”) metódusokat tartják a legbiztonságosabb és leginkább javasolható módszernek, amíg a terhességet el akarjuk kerülni. Ezek közé tartoznak az intrauterin eszközök (réztartalmú és levonorgesztrelkibocsátó), valamint a (házánkban nem hozzáférhető) hormon- (etonogesztrel-) kibocsátó implantátumok<sup>22</sup>.

A kizárólag progeszterontartalmú orális vagy implantált kontraceptívumok szabadon adhatók SM-ben, de alkalmazásuk esetén SM-betegekben fokozott figyelmet kell fordítani a csontsűrűség rendszeres ellenőrzésére (különösen mozgásszegény életmód, mozgáskorlátozottság esetén).

Kombinált, de alacsony ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók ( $\leq 35 \mu\text{g}$  etinil-ösztradiol) – orális, hüvelygyűrű vagy tapasz formában – szabadon adhatók SM-betegeknek, ha a betegnek nincs semmilyen

mozgáskorlátozottsága. Tartós immobilitás esetén ugyanezeket a készítményeket javasolt elkerülni.

Bármelyik barrier módszer alkalmazható SM-ben, ha a betegnek nincs olyan neurológiai tünete, ami az alkalmazást nehézkessé és megbízhatatlanná tenné

A DMD-k általánosságban nem befolyásolják a fogamzásgátlók hatását, bár a gyógyszer-interakciók hivatalos vizsgálata kevés esetben történt meg (fingolimod, dimetil-fumarát és teriflunomid vonatkozásában vannak közölt adatok, melyek szerint ezek egyike se csökkenti az orális fogamzásgátlók hatását)<sup>13</sup>. Bizonyos terápiák mellett (például cladribin) férfi betegeink fogamzásgátlási módszereit is tisztázni kell. A gyógyszer-interakciók lehetőségének mérlegelésekor gondolni kell az SM-ben alkalmazott tüneti szerekre is (például antiepileptikumok).

## Fogantatás, fertilitás

Az általánosan elterjedt nézet szerint az SM nem csökkenti a fogamzóképeséget<sup>9, 13</sup>, bár egyes vizsgálatokban találtak hormonális eltéréseket SM-es nőbetegekben, amik negatív irányba befolyásolhatják a fertilitást<sup>8, 23, 24</sup>. Az SM-beteg nőknek a dán regiszter adatai szerint kevesebb terhessége és szülése van már a diagnózis felállítása előtt is, mint az átlagpopulációnak<sup>25</sup>. A kérdés tehát további vizsgálatokat igényel. Nem hagyhatjuk figyelmen kívül az SM-ben igen gyakori szexuális diszfunkció szerepét sem: egy nemrég metaanalízis szerint 14 538 beteg közül a nők 63%-ának és a férfiak 61%-ának volt valamiféle szexuális diszfunkciója<sup>26</sup>.

Az USA-ban a 15–44 éves nők körében 10–15% között mozog az átlagpopulációban a fertilitási zavar. A 35–44 éves európai női populációban ez az arány rendkívül magas: 30%-ot meghaladó<sup>8</sup>. SM-betegek körében is történt felmérés, a tanulmányban az SM-mel élő nők 10%-ának volt nehézsége a teherbeeséssel, vagy a terhesség megtartásával<sup>16</sup>.

Ha figyelembe vesszük a gyermekvállalás időpontjának kitolódását a gazdaságilag fejlett országokban, akkor könnyen beláthatjuk, hogy az asszisztált reprodukciós eljárások (ART) alkalmazása egyre gyakoribbá fog válni, és ez érinti SM-mel élő nőbetegeinket is.

### ASSZISZTÁLT REPRODUKCIÓS TECHNIKÁK (ART) SM-BEN

A vizsgálatok száma egyelőre limitált a témában, de a legújabb adatok szerint SM-beteg nők 14%-ának sikerült teherbe esnie valamilyen asszisztált reprodukciós eljárás segítségével<sup>8</sup>. Több tanulmányban azt találták, hogy sikertelen in vitro fertilizációs

(IVF) kísérletet követően megnő a relapsusok száma, különösen az első három hónapban. Ezt a növekedést gonadotropin-releasing hormon (GnRH-) agonista kezeléssel végzett IVF-kezeléseknél figyelték meg elsősorban, más tanulmányok GnRH-antagonistával is hasonló adatokat találtak<sup>13, 23, 24, 27–29</sup>. A legújabb megfigyelések szerint ez a hatás talán kivédhető, ha a betegek a kezelés alatt folyamatos DMD-kezelésben részesülnek<sup>8</sup>.

## Genetikai rizikó

Az SM komplex betegség, genetikai faktorok és környezeti tényezők kölcsönhatásának eredményeképpen alakul ki, nem tekinthető genetikai betegségnek. A betegek 80%-ának családjában nem fordult elő a betegség. Első fokú rokon érintettsége esetén a betegség kialakulásának a rizikója 0,13%-ról 2-2,5%-ra emelkedik. A rizikó kissé magasabb, ha az első fokú rokon a testvér, mint ha a szülő beteg<sup>13, 16</sup>. Monozigóta ikrek, vagy mindkét szülő érintettsége esetén 30%-os rizikóval számolhatunk.

## Terhesség-terhesgondozás

### AZ SM HATÁSA A TERHESSÉGRE

Az SM szignifikáns mértékben nem befolyásolja a terhesség lefolyását, kihordását, a magzat prae- és postnatalis fejlődését. Nem nő meg sem a spontán vetélés, sem a foetalis malformációk kockázata a legújabb tanulmányok szerint. Az egyetlen „negatív” adat, amit egyes tanulmányokban találtak, az újszülöttek átlagosnál valamivel kisebb súlya. Egy korábbi metaanalízis szerint a koraszülés-gyakoriság is kissé magasabb, de ennek jelentőségét a szerzők is kérdésesnek gondolták<sup>13–15, 34</sup>.

Már a terhesség létrejötte előtt, a fogamzásgátló elhagyásával párhuzamosan célszerű a praenatalis vitaminok megkezdése, D-vitamin, folsav szedése<sup>8, 9, 16</sup>. Minden egyéb vonatkozásban: alkohol, dohányzás kerülése, megfelelő alváshigiéne, egészséges étrend – az egészséges nők terhességének tervezésével azonos tanácsokat adhatunk betegeinknek.

### A TERHESSÉG HATÁSA AZ SM-RE

Az 1950-es, '60-as évekig az SM-betegeket eltiltották a terhességtől. Később kiderült, hogy a betegség hosszú távú kórlefordását nem befolyásolja negatív irányban a terhesség, legalábbis a relapszáló-remitáló kórlefordású betegség esetében (az SM-es terhességek 87%-a ebből a kórformából kerül ki)<sup>18</sup>.



A terhesség és a szülés a legújabb tanulmányok adatai szerint egyfajta védelmet is jelent az SM kialakulásával, illetve a CIS definitív SM-mé alakulásával szemben<sup>8, 15</sup>. Maga a terhesség az immuntolerancia állapota, ebben az időszakban a relapsusok számának csökkenését írta le a természetes kórfolyású betegeket vizsgáló PRIMIS vizsgálat is, és a későbbi, nagyobb, már jelentős arányban DMD-vel kezelt betegpopulációkat górcső alá vevő tanulmányok is<sup>18-20</sup>. Ezzel szemben a szülést követően, különösen az első három hónapban a relapsusok száma megemelkedik. Alapvető jelentőségű az alapbetegség várandósság előtti stabilizálása, aktivitásmentessége, mivel a post partum relapsusok rizikója a terhesség előtti relapsusrátával és a terhesség alatti relapsusok számával mutat összefüggést több tanulmány szerint<sup>15, 18, 22, 23</sup>. A betegek egy részénél ez az állapot DMD nélkül is elérhető, de a betegek nagyobb részét célszerű előbb DMD-vel kezelni, méghozzá megfelelően megválasztott terápiával, és a fogamzásgátlást csak egyéves aktivitásmentes állapot után leállítani. Külön odafigyelést és gondos terápiaválasztást igényel a magas aktivitású SM-beteg nők gyermekvállalása, mivel náluk – különösen fingolimod- vagy natalizumabkezelés terhesség miatti elhagyása esetén – akár a terhesség alatt is sokszor jelentkezik relapsus<sup>8, 9, 13, 14</sup>.

A terhesgondozás a védőnő, szülész-nőgyógyász szempontjából optimális esetben semmilyen vonatkozásban nem kell, hogy eltérjen a többi várandós nő terhesgondozásától. Az SM-beteget gondozó neurológus bevonása a beteg követésébe a terhesség során, a neurológiai tanácsadás a beteg számára viszont fontos és szükséges.

#### TERHESSÉG ÉS DMD-K

Egy közelmúltban végzett dán felmérés szerint 590 SM-beteg 47%-a érezte úgy, hogy nincs megfelelően tájékoztatva a DMD-k alkalmazásának lehetőségeiről és veszélyeiről terhesség alatt<sup>33</sup>.

Ezek az adatok felhívják a figyelmet, hogy több időt és energiát kell szentelnünk a betegfelvilágosításra. A rendelkezésünkre álló adatok persze korlátozottak, az egyes DMD-k terhesség alatti alkalmazhatóságát illetően mindenekelőtt az adott gyógyszer alkalmazási előírata a mérvadó, attól eltérni hazánkban csak az OGYÉI által kiadott indikáción túli alkalmazási engedély birtokában lehet! A szakmai eligazodást különböző terápiás irányelvek, elsősorban azECTRIMS/EAN (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis és European Academy of Neurology), azAAN (American Academy of Neurology) és a kifejezetten SM és terhesség témakörében 2019-ben

megjelent brit (Association of British Neurologists) irányelv segíthetik<sup>34-36</sup>.

AzECTRIMS/EAN irányelv a glatiramer-acetát (GA) és a  $\beta$ -interferonok ( $\beta$ -IFN) folytatását javasolja a terhesség igazolódásáig. A perzisztáló magas betegségaktivitású betegek esetében a beteggel történő részletes megbeszélést követően (Magyarországon indikáción túli alkalmazási engedély birtokában!) a natalizumab folytatását javasolja a terhesség alatt, vagy a teherbe esés halasztását az alemtuzumabkezelés utáni 4. hónapig. AzAAN irányelv sokkal kevésbé specifikus, inkább csak általánosságban javasolja, hogy beszéljük át a beteggel családtervezési elképzeléseiket, a fogamzásgátlás és terhesség témakörét.

A brit irányelv ad a lepragmatikusabb tanácsokat a klinikusoknak, de elveiben nem tér el azECTRIMS javaslatától: a GA (csak az eredeti, Copaxone nevű készítmény, mivel a jelenleg piacon lévő biohasonló készítményekre vonatkozóan nincsenek terhességi adatok) és a  $\beta$ -IFN-ok vonatkozásában nincs tiltás a terhességet illetően. Az irányelv megjelenésekor még csak a GA volt hivatalosan adható terhességben, időközben a  $\beta$ -IFN-készítmények is bekerültek ebbe a kategóriába. Elvileg tehát ezen készítmények adása indokolt esetben az orvos döntése alapján folytathatók akár a terhesség alatt is, de célszerű az adagolásukat legalább a terhesség igazolódásáig folytatni.

Az orális készítmények közül a teriflunomid és a fingolimod váltása javasolt, ha a beteg terhességet tervez. A fingolimodot legalább 2 hónappal a fogamzásgátlás felfüggesztése előtt javasolt elhagyni, a teriflunomid esetében pedig gyorsított elimináció szükséges cholestiraminnal (esetleg aktív szénnel), a 0,02 mg/l szérumkoncentráció eléréséig. Ezt követően még 6 hétig javasolt a fogamzásgátlás. A dimetil-fumarát (DMF) esetében gyakorlatilag nincs kimosási időszak, terhesség tervezése esetén fontolóra kell venni a gyógyszerváltást, és ha nem tervezett terhesség következik be DMF mellett, a gyógyszert el kell hagyni (kivéve, „ha a potenciális nyereség meghaladja a potenciális magzati veszélyeket”), de a terhességet nem kell megszakítani. A DMF-nek állatkísérletekben (és az eddigi, korlátozott számú humán terhességi adat szerint) nem volt teratogén hatása, és a spontán vetélés kockázatát sem találták emelkedettnek.

A *magas betegségaktivitású betegek* esetében a brit irányelv szerint is szóba jön a natalizumabkezelés folytatása egészen a 34. gesztációs hétig, majd annak újratekzdése a szülés után, így biztosítható a gyógyszer elhagyását követően potenciálisan fellépő „rebound” hatás kivédése. A tények ezen stratégia mögött: a natalizumabról tudjuk, hogy az első

trimeszterben nem jut át a placentán, utána viszont aktív transzport révén átjut; a natalizumab elhagyása után 12–16 héttel potenciálisan „rebound hatás” érvényesül, azaz a betegek relapsusrátája a korábbihoz képest megemelkedik, súlyosabb relapsusai alakulhatnak ki, és ez akár a terhesség alatt is bekövetkezhet<sup>7</sup>. Ha a 34. gesztációs hétig folytatjuk a kezelést, és a szülés után rövidesen újrakezdjük, akkor csak 8–12 hetes időtartam marad ki a kezeléssel, ami a szokásos „rebound hatás” jelentkezéséhez szükségesnél rövidebb, így elvileg kivédi azt. A brit irányelv szerint a natalizumabkezelés folytatása a szülés után nem jelent kontraindikációt a szoptatás szempontjából. A terhesség alatt az infúziókat hosszabb időközönként javasolják adagolni (8 hetente), az újszülött hematológiai ellenőrzése pedig célszerű, ha későbbi terhességig folytatjuk a kezelést (minor hematológiai eltérések előfordultak a babáknál ilyen esetekben). Mindez természetesen „off-label” alkalmazásnak minősül, gondos dokumentációt, betegkommunikációt és OGYÉI-engedélyt igényel!

Ocrelizumabkezelés esetében az európai előírás szerint 12 hónapig nem szabad teherbe esni (6 hónap az FDA előírása). A humanizált monoklonális IgG-ellenanyag ocrelizumab átjut a placentán; kevés terhességi adat van még e szerre vonatkozóan, az újszülöttek esetleges B-sejt-depléciójáról például nem tudunk semmit, az adatok inkább más anti-CD20 monoklonális ellenanyagokkal (főleg rituximab) szerzett tapasztalatok alapján extrapolálhatók, feltételezve, hogy hasonló a két szer hatása a magzatra. Javasolják az újszülöttek B-sejt-monitorozását, ha a terhesség véletlenül ocrelizumabkezelés mellett következik be, illetve B-sejt-depléció esetén a csecsemők oltási menetrendjének átgondolását.

Alemtuzumabkezelés után 4 hónapig szükséges fogamzásgátlás, ezt követően a brit irányelv is lehetségesnek tartja az igen aktív betegek terhességét, szoros pajzsmirigyfunkció-kontroll mellett. Az autoimmun pajzsmirigybetegség kialakulásának potenciális veszélye az anyára és a magzatra nézve is fennáll. Az utóbbi miatt, ha az anyánál a terhesség alatt pajzsmirigyproblémák jelentkeznek, az újszülött speciális, hozzáértő kezelést igényel, függetlenül attól, hogy az anyai pajzsmirigybetegség kompenzált vagy nem kompenzált!

Cladribinkezelés mellett, a szer potenciális genotoxicitása miatt (férfiaknál és nőknél egyaránt!) nagyon szigorú fogamzásgátlás szükséges, és a kezelés befejezése után még 4 hétig az alapfogamzásgátlás mellé barrier módszerrel történő kiegészítést is javasolnak. A gyógyszer utolsó adagja után 6 hónapnak kell eltelnie, utána tervezhető a terhesség.

Figyelembe véve, hogy a teljes kezelési ciklus két éve után a betegek jelentős részénél a 3. és a 4. évben remisszióban van a betegség, erre a másfél éves időszakra potenciálisan tervezhető a terhesség.

#### RELAPSUSKEZELÉS A TERHESSÉG ALATT

A terhesség alatt ugyan ritkábbak, de azért jelentkezhetnek relapsusok, rendszerint inkább az első két trimeszterben. A relapsusokat elvileg kezelhetjük nagy dózisu, rövid ideig ható szteroid adásával. Minden esetben prednizolont vagy metilprednizolont használunk, mert ezeknek csak 10%-a éri el a magzatot, szemben a dexamethason 100%-os átjutásával. A 12. gesztációs hét előtt a szájpadhasadék kialakulásának kissé emelkedő rizikója miatt csak nagyon indokolt esetben adjunk szteroidot<sup>13</sup>.

#### MR-VIZSGÁLAT A TERHESSÉG ALATT

Nincs meggyőző adat arra vonatkozóan, hogy az MR-vizsgálat (maximum 3T) káros lenne a magzat számára. A gadolíniumtartalmú kontrasztanyag kerülése mindenképpen javasolt, mivel átjut a placentán és bekerül a magzat keringésébe<sup>16</sup>.

## Szülés

Több tanulmányban azt találták, hogy SM-beteg nőknél gyakrabban történik császármetszés annak ellenére, hogy ez nem lenne szükséges az esetek többségében<sup>8, 9</sup>. Bármilyen aneszteziológiai módszer, epiduralis, spinalis anesztézia akár fájdalomcsillapításként, akár császármetszés esetén elfogadható és alkalmazható, nincs hatása sem a későbbi esetleges mozgáskorlátozottság kialakulására, sem pedig a post partum relapsusokra<sup>8, 9, 16</sup>.

A szülés módját a szülést vezető nőgyógyász szakmai judíciuma és az SM-beteg szülő nő állapota alapján lehet és kell megválasztani.

Megelőző alemtuzumab- és cladribinkezelés után, ha a beteg valamilyen szülészeti szövődmény miatt (vagy egyéb okból) transzfúzióra szorul, lehetőség szerint csak besugarazott vérkészítményt kapjon<sup>36</sup>.

## Szoptatás

A csecsemő szoptatása az élet első hónapjaiban igazolt, rövid és hosszú távú egészségnyereséggel jár mind a csecsemő, mind az anya számára. Ezért a WHO érvényben lévő ajánlása szerint fél évig javasolt a csecsemőket lehetőség szerint kizárólagosan

**1. táblázat.** A törzskönyvezett DMD-k alkalmazási lehetőségei terhességben és szoptatás alatt

DMD név (gyógyszerforma)	Humán expozíció ismert kimenetellel	Terhesség előtti kimosás időtartama	Terhesség alatti alkalmazás	Szoptatás alatti alkalmazás	Megjegyzés/speciális szem- pont
Glatiramer- acetát (Copa- xone®) <sup>8, 9, 12, 13</sup>	>2500	nem szükséges	nem kontra- indikált	kevés adat/ megtanulható	csak a Copaxone-ra vannak terhességi adatok, biohasonló készítményekre nincsenek
β-interferonok (injekció) <sup>8, 9, 12, 13</sup>	>2500	nem szükséges	alkalmazható	kevés adat/ megtanulható	az anyatejbe nagyon kis kon- centrációban jut át
Teriflunomid (orális) <sup>8, 9, 12, 13, 35</sup>	222	gyorsított eliminációs eljárás a 0,02 mg/l szérum- szint eléréséig	kontra- indikált	kontra- indikált	állatkísérletekben teratogén
Dimetil-fumarát (orális) <sup>8, 9, 12, 13, 40</sup>	214	nem szükséges	csak akkor adható, ha a várható nyere- ség felülmúlja a potenciális magzati rizikót	kontra- indikált	kis molekula lévén potenciáli- san átjut az anyatejbe
Fingolimod (orális) <sup>8, 9, 12, 13, 37</sup>	1586	6–8 hét	kontra- indikált	kontra- indikált	a vetélés kockázatát növeli, foetális malformációkra vonat- kozó adatok ellentmondáso- sak, de potenciálisan emeli a kockázatot; a gyógyszer elha- gyásakor előfordult rebound
Cladribin (orális) <sup>8, 9, 12, 13, 24</sup>	16	6 hónap	kontra- indikált a gyógyszer- bevétele után 6 hónapig	kontra- indikált az utolsó gyó- gyyszerbevitel után 7 napig	minden terápiás ciklus alatt és utána 4 hétig szigorú, kettős fogamzásgátlás szükséges (férfiaknak is)
Natalizumab (in- fúzió) <sup>8,9,12,13, 39</sup>	649	nem szükséges	csak akkor adható, ha a várható nyere- ség felülmúlja a potenciális magzati rizikót	a gyógyszer előírata szerint nem adható, szakmai irány- elvek szerint megtanulható	az 1. trimeszterben nem jut át a placentán, utána igen; a gyógyszer elhagyásakor előfordult rebound; anyatejbe nagyon kis mennyiségben jut át, a csecsemő keringésébe jutása kevésbé valószínű
Alemtuzumab (infúzió) <sup>8, 9, 12, 13, 36</sup>	218	4 hónap	kontra- indi- kált az utolsó infúzió után 4 hónapig	kontra- indikált	autoimmun pajzsmirigybeteg- ség (anya és magzat) veszélye miatt szoros ez irányú kontroll kell a terhesség alatt!
Ocrelizu- mab <sup>8, 9, 12, 13, 41</sup>	101	12 hónap	kontra- indi- kált az utolsó infúzió után 12 hónapig	kontra- indikált	az USA-ban az utolsó infúzió után 6 hónapig a terhesség kontra- indikált

szoptatni. Az SM-mel élő anyák esetében az édesanya szándékán és az objektív lehetőségeken (van-e elegendő anyatej) kívül az alapbetegség aktivitását, prognózisát, súlyosságát is figyelembe kell ven-

nünk ennél a döntésnél. Ellentmondásos eredményei vannak azoknak a tanulmányoknak, amelyek a szoptatás betegségaktivitást csökkentő hatásával foglalkoztak<sup>9, 13, 17</sup>. Egyes esetekben azt találták,

hogy a szülés után legalább 2 hónapig folytatott kizárólagos szoptatás csökkenti a post partum relapsusok rizikóját<sup>21</sup>. Más vizsgálatban nem tudták igazolni ezt a hatást, de meg kell említeni, hogy a vizsgálatokba sokszor nem csak a kizárólagosan szoptató nőbetegeket vonták be<sup>37</sup>.

Több vizsgálat eredménye alapján az is felmerült, hogy a kizárólagos szoptatás a csecsemő életének első hónapjaiban a későbbiekben csökkentené az SM kialakulásának rizikóját a gyermekekben<sup>21</sup>.

Összességében jelenlegi tudásunk alapján, ha a terhesség alatt nem jelentkezik relapsus, és a szülés után 2–4 hónappal elvégzett koponya-MRI sem mutat aktivitást, akkor betegeinknek a WHO-ajánlásnak megfelelő 6 hónapos szoptatási periódus javasolható<sup>13</sup>.

#### SZOPTATÁS ÉS DMD-K

Felmerül a kérdés, hogy csökkenthető-e a szoptatás alatti relapsusrizikó azáltal, ha már a szoptatás idején megkezdjük a DMD-kezelést? A DMD-k szoptatás alatti alkalmazásáról és a gyógyszerek anyatejbe jutásáról kevés információ áll rendelkezésre, de mindenképpen többet tudunk már erről a kérdérről, mint néhány évvel ezelőtt. A  $\beta$ -interferonok ( $\beta$ -IFN) és a glatiramer-acetát (GA) alkalmazása szóba jön szoptatás alatt is; a GA-t biztonságosnak gondolják, nem ismert, hogy átjutna az anyatejbe, a  $\beta$ -IFN pedig elhanyagolható mennyiségben mutatható ki az anyatejből (az anyai dózis 0,006%-a). A 2019-ben megjelent brit irányelv egyértelműen úgy foglal állást, hogy a GA vagy  $\beta$ -IFN melletti szoptatás előnyei meghaladják a kockázatot, és alkalmazásuk javasolt. A kis molekulák (orális készítmények) átjutása az anyatejbe nagyon valószínű, bár formális vizsgálatokkal nem erősítették ezt meg, így ezek alkalmazása szoptatás idején nem javasolható (fingolimod, cladribin, DMF). A cladribinre vonatkozóan a gyógyszer alkalmazási előiratában egyértelmű utasítás van: a bevétel után 7 napig nem szabad szoptatni (utána megkezdhető vagy folytatható a szoptatás). A natalizumab extrém alacsony adagban (2–412 ng/ml) jut át az anyatejbe, és kevésbé valószínű, hogy ez az alacsony mennyiség a csecsemő bélrendszeréből érdemi mennyiségben bejutna a keringésébe, ezért egyes ajánlások (UK) és szakértői vélemények szerint az igen aktív SM-ben szenvedő, de szoptatni kívánó anyák esetében a natalizumab újratekérése a szülés után, és mellette a szoptatás megvalósítható stratégia lehet (hazánkban csak az OGYÉI indikáción túli alkalmazási engedélyével!). A többi monoklonális ellenanyag – alem-

tuzumab és ocrelizumab – esetében nem ismert, hogy átjutnak-e az anyatejbe, alkalmazásuk szoptatás alatt nem javallt (**1. táblázat**).

#### Összefoglalás

SM-betegeink többsége fiatal, fogamzóképes korú nő. Ebből következik, hogy a családtervezés, a terhesség, szülés, szoptatás megbeszélése a beteggondozás része kell legyen. Ezekre a témákra sokszor már gondozásuk legelején rákérdeznek a betegek, leggyakrabban a családalapítás előtt álló nők, de olykor a potenciális édesapák is. Nagyon fontos, hogy az SM-centrumokban dolgozó neurológusok, SM-nővérek, és tulajdonképpen minden neurológus, szülész-nőgyógyász, aki SM-beteggel találkozik, tisztában legyen a gyermekvállaláshoz kapcsolódó legfontosabb adatokkal, irányelvekkel. Az alapelv az, hogy az SM-betegséggel élő nők szülhetnek, ebben kell őket támogatnunk, a mi feladatunk, hogy a gyermekvállalás a betegségük szempontjából lehetőleg optimális időpontban következzen be. Napjainkban betegeink többsége, legalábbis a relapszáló-remittáló SM-ben szenvedők többsége – a terhes SM-betegek javarészt közéjük tartoznak – valamilyen hosszú távú kezelésben, betegségmódosító terápiában részesül. A DMD-k megválasztása, terhesség esetén történő alkalmazása vagy elhagyása felelős döntés, amit csak megfelelő tudással felvértezve lehet meghozni: mérlegelni kell az anyai oldalt és a potenciális magzati veszélyeket is. Az anya esetében perdöntő az SM-betegség aktivitása, prognózisa, a beteg neurológiai állapota, esetleges kísérő betegségei, a magzati oldalról pedig a teratogenitás kockázatával, az esetleges spontán vetélés kockázatával kell elsősorban számot vetnünk. A terhességben adott gyógyszerekre vonatkozóan korlátozott, de egyre növekvő adathalmaz áll rendelkezésünkre, ami alapján mindennapi klinikai döntéseinket segítő szakmai irányelvek születnek. Az adatgyűjtéshez alapvető fontosságú lenne, hogy precíz, tudományos igényességgel kialakított terhességi regiszterekben rögzítsük és gyűjtsük ezeket az adatokat, hogy a jövőben minél tisztább képet kapjunk az egyes DMD-k terhességre, magzatra gyakorolt hatásáról. A szoptatás talán még kevésbé körbejárt témakör, ebben a kérdésben szinte évről évre változnak a stratégiák. A szakértők többségének véleménye az utóbbi néhány évben egyértelműen abba az irányba mozdult, hogy a szoptatást az SM-es édesanyák esetében is támogatni kell (a betegek többségénél), adott esetben oly módon, hogy a szoptatással egy időben a DMD-kezelést visszaállítjuk vagy folytatjuk.

## IRODALOM

1. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, et al. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology* 2018;90(22):e1954-e1963. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005612>
2. Magyari M, Koch-Henriksen N. Changes in the sex ratio are a good indicator of changes in MS incidence. *Mult Scler Journal* 2019;1-2. <https://doi.org/10.1177/1352458519837926>
3. Zsiros V, Friccska-Nagy Z, Fuvesi J, Kincses ZT, Langane E, Paulik E, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrad County Hungary. *Acta Neurol Scand* 2014;130:277-82. <https://doi.org/10.1111/ane.12219>
4. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019;26(1):27-40.
5. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curt Opin Neurol* 2018;31:233-43. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000561>
6. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology* 2018;90(10):e823-e831. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29438046. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005067>
7. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology* 2018;90(10):e832-e839. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29438041. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005068>
8. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *J Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 32:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.003>
9. Langer-Gould A. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25(3):773-92.
10. Thone J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2017. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1311321>
11. Vécsei L. Current questions of multiple sclerosis: the secondary progressive form of the disease. *Ideggyogy Sz* 2020;73(1-2):7-14. PMID: 32057199.
12. Fuvesi J, Bencsik K, Losonczy E, Friccska-Nagy Z, Mátyás K, Mészáros E, et al. Factors influencing the health-related quality of life in Hungarian multiple sclerosis patients. *Ideggyogy Sz* 2010;293(1-2):59-64. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20394948. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.03.007>
13. Hellwig K. Multiple sclerosis and family planning. *Neurodegener Dis Manag* 2015;5(6s):39-42. <https://doi.org/10.2217/nmt.15.61>
14. Van Der Walt A, Nguyen AL, Jokubaitis V. Family planning, antenatal and post partum care in multiple sclerosis: a review and update. *MJA* 2019;1-7. <https://doi.org/10.5694/mja2.50113>
15. Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM Jr, and Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;118(7):790-7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>
16. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Adv Neurol Disord* 2016;9(3):198-210. <https://doi.org/10.1177/1756285616631897>
17. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med* 1998;339(5):285-91. <https://doi.org/10.1056/nejm199807303390501>
18. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaesi A, et al. MSBase study group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(6):739-46.
19. Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology* 2018;91(17):e1570-e1578. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006382>
20. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Sturchio A, Martinelli V, Moiola L, et al for the MS Study Group of the Italian Neurological Society. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(8):845-50.
21. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1132-8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1806>
22. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* 2018;90(10):e840-e846. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005065>
23. Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Wise LA. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(6):e661-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.002>
24. Houtchens M. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler* 2017; 23(6):757-64. <https://doi.org/10.1177/1352458517701314>
25. World Health Organization, 2015. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/MEC-5/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/). Accessed 21 August 2018.
26. Correale J, Farez M, Ysraelit M. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012;72:682-94. <https://doi.org/10.1002/ana.23745>
27. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2013;149:219-24. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.02.001>
28. Magyari M, Koch-Henriksen N, Pflieger CC, Sorensen PS. Reproduction and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(12):1604-9. <https://doi.org/10.1177/1352458513481397>
29. Kim D, Leurer C, So B, Casserly C, Seyman E, Baral S, Oh J. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of prevalence (P692). *ECTRIMS* 2018; Berlin, German.
30. Rankin K, Zhao C, Correale J, Hellwig K, Michel L, Laplaud D, et al. Assisted reproductive technologies and multiple sclerosis relapses: a new case series, and pooled analyses of existing studies. (P4.366). *Neurology* 2018;90(15 Suppl):9. <https://doi.org/10.1177/1352458519865118>

31. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effects of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler* 2019;1352458519865118. <https://doi.org/10.1177/1352458519865118>
32. Vanya M, Nyari T, Bencsik K, Bartfai Gy. Pregnancy and perinatal outcomes among women with multiple sclerosis: a retrospective case-controlled study in South Hungary. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(6):577-81. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.825596>
33. Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY, Bøgelund C M, Jensen UFA, Madsen KG. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018; 24:129-34. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.006>
34. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.
35. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development Dissemination, and Implementation. Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):777-88. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000006722>
36. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* 2019;0:1-9. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002060>
37. Ribeiro JJ, Martins AI, Fonseca M, Marques I, Batista S, Nunes C, et al. Pregnancy in multiple sclerosis: A Portuguese cohort study. *Sclerosis and Related Disorders* 2017; 17:63-8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.002>
38. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler* 2019;1352458519843055. <https://doi.org/10.1177/1352458519843055>
39. Compston AD on behalf of the CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS03409, and TOPAZ Investigators. Outcomes in Alemtuzumab-Treated RRMS Patients. Poster presented at the MS Trust 2018 Conference, 4-6 November 2018, Hinckley, UK. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315106.155>
40. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Guennec M, Butzkueven H, Tilson H, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1-9. <https://doi.org/10.1177/1756286418804760>
41. Lopez Leon S, Geissbühler Y, Moore A, Saxena A, Bhatt A, Guennec M, et al. Effect of fingolimod on pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis. P411 -ECTRIMS 2019.
42. Peng A, Qiu X, Zhang L, Zhu X, He S, Lai W, Chen L. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences* 2019;396:202-5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.11.026>
43. Hellwig K, Rog D, McGuigan C, Chen K, Parks B, Jones CC. An International Registry Tracking Pregnancy Outcomes in Women Treated With Dimethyl Fumarate. ECTRIMS 2019 P1147.
44. Oreja Guevara C, Wray S, Buffels R, Zecevic D, Vukusic S. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab ECTRIMS 2019 P780. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.1408>

# A SARS-COV-2 KORONAVÍRUS ÁLTAL OKOZOTT COVID-19-JÁRVÁNY NEUROLÓGIAI VONATKOZÁSAI\*

Berezki Dániel<sup>1, 2, 3</sup>, Stang Rita<sup>1</sup>, Böjti Péter<sup>1</sup>, Kovács Tibor<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>MTA-SE Neuroepidemiológiai Kutatócsoport, Budapest

<sup>3</sup>European Academy of Neurology, EANcore COVID-19 Taskforce

\*A közlemény az Orvosképzés folyóiratban megjelent közlemény lektorált formája.

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0171> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## NEUROLOGICAL ASPECTS OF THE COVID-19 PANDEMIC CAUSED BY THE SARS-COV-2 CORONAVIRUS

Berezki D, MD, PhD, DSc; Stang R, MD; Böjti P, MD; Kovács T, MD, PhD

*Ideggyogy Sz 2020;73(5-6):171-175.*

A SARS-CoV-2 koronavírus által okozott COVID-19-járvány 2020 tavaszára világszerte elterjedt, gyors és hatékony reakciót igényelve állampolgári szinten, és az egészségügyi ellátás szervezésében is. A COVID-19 fő tünetének a lázat, a köhögést és a nehézlégzést tartják. A légzőszervi érintettségén túl a fertőzés egyéb panaszokat és tüneteket is okozhat. Az eddigi adatok alapján neurológiai jellegű panaszok és tünetek a kórházba kerülő COVID-19-betegek 30–50%-ánál előfordulnak, és gyakrabban jelentkeznek a súlyos állapotú eseteknél. Leírtak a COVID-19-hez társuló klasszikus akut neurológiai kórképeket is. A COVID-19-ellátásra fókuszáló egészségügyi ellátórendszerekben az egyéb akut ellátást igénylő kórképek szakellátásának visszaesését figyelték meg. A COVID-19-járvány során fontos feladat a krónikus neurológiai kórképekben szenvedők folyamatos ellátásának biztosítása is. A jövő feladata lesz a COVID-19 járvány által az egyéb neurológiai kórképekre kifejtett hatások felmérése, valamint annak megítélése, hogy a SARS-CoV-2 koronavírus által okozott fertőzés járhat-e késői neurológiai szövődményekkel.

**Kulcsszavak:** SARS-CoV-2, COVID-19, neurológiai tünetek, neurológiai kórképek, neurológiai ellátás, kísérőveszteségek

By the spring of 2020 the COVID-19 outbreak caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus has become a pandemic, requiring fast and efficient reaction from societies and health care systems all over the world. Fever, coughing and dyspnea are considered the major signs of COVID-19. In addition to the involvement of the respiratory system, the infection may result in other symptoms and signs as well. Based on reports to date, neurological signs or symptoms appear in 30-50% of hospitalized COVID-19 patients, with higher incidence in those with more severe disease. Classical acute neurological syndromes have also been reported to associate with COVID-19. A drop in the volume of services for other acute diseases has been described in countries with healthcare systems focusing on COVID-19. During the COVID-19 epidemic it is also important to provide appropriate continuous care for those with chronic neurological disorders. It will be the task of the future to estimate the collateral damage caused by the COVID-19 epidemic on the outcome of other neurological disorders, and to screen for the possible late neurological complications of the SARS-CoV-2 coronavirus infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, neurological signs, neurological diseases, neurological services, collateral damage

Levelező szerző (correspondent): Dr. BEREZKI Dániel, Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika; 1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: +36 1 210 0337, e-mail: [berezki.daniel@med.semmelweis-univ.hu](mailto:berezki.daniel@med.semmelweis-univ.hu) <https://orcid.org/0000-0002-8374-0500>

Érkezett: 2020. május 5.

Elfogadva: 2020. május 11.

Az új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) által okozott COVID-19-betegség 2019 végén Kínából indult és legrettegettebb következménye a

fatális kimenetelű légzési elégtelenség<sup>1</sup>. A SARS-CoV-2-vírus Magyarországon jelentősebb számban 2020 márciusától okoz megbetegedéseket. A labo-

ratórium vizsgálatával igazoltan fertőzött betegek száma 2020. május 1-jére országosan meghaladta a 2800-at, a fertőzéshez társuló halálos esetek száma pedig a 320-at<sup>2</sup>. A tünetmentes fertőzöttek és a nem típusos, enyhe tünetekkel járó fertőzések száma csak becsülhető. Ezt a becslést pontosítja majd a Semmelweis Egyetem által kezdeményezett, a négy hazai orvosegyetem szervezésében május első felében lefolytatandó, populációalapú, a teljes országot lefedő reprezentatív szűrés<sup>3</sup>.

Bár a betegség vezető tünetének a lázat és a légúti tüneteket (köhögés, dyspnoe) tartják, a fertőzés az idegrendszert is érinti<sup>4</sup>, így a fertőzéshez neurológiai jellegű panaszok és tünetek is társulhatnak. Mao és munkatársai a kórházban kezelt minden harmadik COVID-19-betegnél talált neurológiai tüneteket<sup>5</sup>. A COVID-19-beteg neurológiai vizsgálatára, konzultációjára ezért gyakran van szükség<sup>6, 7</sup>.

A COVID-19 elterjedését követően felmérések Európában is folynak. Az Európai Neurológiai Akadémia külön munkacsoportot (EANcore COVID-19 Taskforce) hozott létre a COVID-19-betegség neurológiai vonatkozásainak vizsgálatára. Az *EAN Survey on Neurological Symptoms in COVID-19 patients*<sup>8</sup> a neurológiai tünetek felmérésére irányul, online kitöltésére 2020. május 15-ig van lehetőség. A felmérésben való részvételt a Magyar Neurológiai Társaság is propagálta: a több mint négyezer válaszadó között április végéig közel ötven magyar neurológus is nyilatkozott tapasztalatairól. Önálló intézményi kutatásokat is végeznek hazánkban a COVID-19-hez társuló neurológiai tünetek elemzésére: például a hazai betegek által gyakran említett szaglászvesztés és ízérvészavar célzott felmérése a Semmelweis Egyetem fertőzésesen átesett munkatársai között jelenleg folyik<sup>9</sup>.

Egyéb hazai felmérések is történnek. A Magyar Stroke Társaság az Európai Stroke Szervezet (ESO) kezdeményezésére adatgyűjtést végez a koronavírus-járvány ideje alatt az akutstroke-ellátás helyzetéről<sup>10</sup>. A felmérésben szereplő 19 kérdés döntően az ellátásszervezés részleteire irányul.

A fentiek is tükrözik, hogy a COVID-19 neurológiai vonatkozásait két szempontból érdemes elemezni. Az *első kérdéscsoport* a betegség közvetlen neurológiai tüneteire vagy neurológiai szövődményeire irányul. Kérdés, hogy vannak-e olyan neurológiai jellegű *panaszok és tünetek*, melyek akár önmagukban is – láz és légúti tünetek nélkül – felhívhatják a figyelmet COVID-19-betegség jelenlétére. Másrészt, vannak-e olyan neurológiai *körképek*, melyek okának a SARS-CoV-2-fertőzést tekinthetjük. Harmadrészt, ma még nem megválaszolható, de fontos további kérdés, hogy a SARS-CoV-2-fer-

tőzés lezajlását követően közép- és hosszabb távon jelentkezők-e *késői neurológiai szövődmények*.

A *második kérdéscsoport* arra irányul, hogy a járvány következtében hogyan változik a nem COVID-19 neurológiai betegek ellátása. A járvánnyal kifejezetten sújtott országok egy részében ugyanis azt tapasztalták, hogy az egyéb akut – köztük idegrendszeri – betegségek kórházi felvételeinek száma sok helyen visszaesett. Egyrészt fontos tehát vizsgálni a COVID-19-járvány során az egyéb akut idegrendszeri betegségek kórházi felvételének, esethalálzásának és mortalitásának alakulását a járvány okozta kísérőveszteségek (katonai kifejezéssel „collateral damage”) felmérésére. Másrészt fontos kérdés az is, hogy a gondozást igénylő krónikus neurológiai betegségek (sclerosis multiplex, epilepszia, Parkinson-kór, demenciák stb.) ellátása hogyan alakul a COVID-19-járvány idején.

## A COVID-19-hez társuló neurológiai tünetek

Az idegrendszer érintettségét leírták a humán koronavírusok által okozott korábbi járványokban – mind az ázsiai SARS-CoV-járványban<sup>11</sup>, mind a közel-keleti MERS-CoV-járványban<sup>12-14</sup>, valamint HCoV-OC43 típusú humán koronavírus (a közönséges nátha egyik kórokozója) fertőzésben is<sup>15</sup>. COVID-19-hez társuló encephalitiszes beteg liquorában kimutatták a SARS-CoV-2-vírus jelenlétét<sup>16</sup>. A kínai egészségügyi hatóságok 2020. március elején arról számoltak be, hogy a COVID-19 központi idegrendszeri érintettséggel jár: hisztopatológiai vizsgálattal az agyszövetben oedemát és részleges neurodegenerációt írtak le<sup>17</sup>. Várható volt tehát, hogy az új típusú koronavírus is okoz idegrendszeri tüneteket. Az egyik első jelentés Wuhanból<sup>18</sup> egyetlen kórház 2020 januárjában kezelt 138 beteg között már leírt neurológiai jellegű panaszokat: szédülést és fejfájást. Mao és munkatársai 2020 első két hónapjában Wuhanban 214, egymást követően kezelt COVID-19-beteg közül 78 betegnél (36%) találtak neurológiai tüneteket<sup>5</sup>. Úgy tűnik, hogy a súlyosabb COVID-19-betegeknél az enyhébb tünetekkel járó esetekhez képest ötször gyakoribb volt a stroke, és négyszer gyakoribb a tudatzavar és a vázizom-károsodás. A gyakori panaszok és tünetek közé tartozott a szédülés és a fejfájás, ritkábban figyelték meg ataxiát és epilepsziás rohamot. A perifériás idegrendszeri panaszok közül szaglászavart a kínai betegek 5%-ában<sup>5</sup>, míg európai betegekben jóval gyakrabban (47–86%-ban) találtak, szinte mindig ízérvészavarral társulva<sup>19, 20</sup>. A jelentős különbség oka nem ismert. A szaglászavar döntően



anosmia, körülbelül 20%-ban hyposmia volt, a betegek közel felében phantosmiával és parosmiával is járt; körülbelül 12%-ban a szaglásparasz volt az első tünet<sup>20</sup>. Az anosmia átlagosan 9 napig tartott, a betegek 20%-ában 14 napnál tovább<sup>19</sup>.

Akut súlyos légzéscsavar (ARDS) miatt Franciaországban kórházba kerülő COVID-19-eseteknél is gyakoriak voltak a neurológiai tünetek: például a pyramispálya károsodására utaló jeleket a betegek kétharmadánál találtak, és gyakran előfordult agitáltság és executiv zavar is<sup>21</sup>.

## SARS-CoV-2-fertőzéshez társuló neurológiai betegségek

A COVID-19-betegséghez társuló neurológiai kórkepekről egyelőre még döntően esetismertetések jelentek meg. A súlyosabb állapotok közül kiemelhető az akut haemorrhagiás nekrotizáló encephalopathia<sup>22</sup>, az encephalitis<sup>23, 24</sup> és a meningoencephalitis<sup>25</sup>. Felvetődött annak lehetősége, hogy koronavírus-fertőzésben a légzéscsavar hátterében alkalmanként az agytörzsi légzőközpont közvetlen érintettsége is állhat<sup>26</sup>. Leírták akut myelitis előfordulását<sup>27</sup>. Súlyos COVID-19 mellett a vártnál gyakrabban (a kínai vizsgálatokban 5-6%-ban) jelentkezhetnek akut cerebrovascularis betegségek<sup>5</sup>. Intracranialis nagyérelzáródás által okozott ischaemiás stroke eseteket ismertettek súlyos kísérőbetegség nélküli 50 évnél fiatalabbakban<sup>28</sup>. A perifériás idegrendszeri betegségek közül többen leírták Guillain-Barré-szindróma megjelenését COVID-19-betegekben<sup>29-32</sup>. Cranialis neuropathia és Miller Fisher-szindróma is társult COVID-19-hez<sup>33</sup>. A harántcsíktal izomzat károsodásáról (rhabdomyolysisről) is beszámoltak<sup>34</sup>.

## Késői lehetséges neurológiai szövődmények

A koronavírus HCoV-OC43 és HCoV-229E típusai elleni ellenanyagot találtak közel 30 évvel ezelőtt Parkinson-kóros betegek liquorában, ez alapján felvetették a koronavírus lehetséges szerepét neurodegeneratív folyamatok etiológiájában<sup>35</sup>. Az akut fázisban észlelt neurológiai tünetek miatt felvetődik az akut SARS-CoV-2-fertőzést követően gyulladással, parainfekciós vagy neurodegeneratív mechanizmussal kialakuló, középtávú (a fertőzés után 1-2 hónappal) és késői (a fertőzést követően akár évekkel később jelentkező) neurológiai és neuropszichiátriai szövődmények lehetséges megjelenése<sup>36, 37</sup>. Mivel központi idegrendszeri tünetek esetén a vírus feltehetően jelen van az idegrendszerben, a posztin-

fekciós immunreakciók mellett az idegrendszerben esetleg tartósan perzisztáló vírus reaktiválódása is előfordulhat, ami korai vagy késői kezdetű posztinfekciós neurológiai tünetek kialakulását eredményezheti<sup>38, 39</sup>. Mivel a COVID-19-járvány mindössze néhány hónapja zajlik, egyelőre késői neurológiai szövődményekről nincsen adat. Javasolható azonban a SARS-CoV-2-fertőzés után az akut fázisban neurológiai tünetekkel rendelkező betegek ilyen szempontok alapján történő követése is<sup>40, 41</sup>.

## Krónikus neurológiai betegek ellátása

A COVID-19-járvány által okozott speciális helyzetre való tekintettel javaslatok születtek egyes betegcsoportok ellátásával kapcsolatban. Neuroimmunológiai betegségek vonatkozásában ajánlások jelentek meg sclerosis multiplexben, neuromyelitis optica-ban és krónikus immun-neuropathiákban szenvedők ellátására<sup>42-44</sup>. A neurodegeneratív kórkepek közül a Parkinson-kórban és a dementiákban szenvedő betegekkel kapcsolatos teendőket foglalták össze<sup>45, 46</sup>. Az antiepileptikumok és a koronavírus-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek interakciójáról közöltek táblázatot<sup>47</sup>.

## A COVID-19-járvány hatása a nem COVID-19 akut neurológiai betegek ellátására – a „collateral damage” jelentősége

A COVID-19-ellátásra irányuló törekvések egyéb betegségektől – köztük idegrendszeri betegségektől is – elvonhatják az erőforrásokat. A nem COVID-19-kórkepekben szenvedők kisebb arányban juthatnak egészségügyi intézményekbe, így betegségük kimenetele rosszabbodhat. A csökkenő kórházi felvételek hátterében egyrészt a kórházi kapacitások COVID-19-ellátásra történő átszervezése áll, másrészt az enyhe tünetekkel járó esetekben a betegek egy része – félve attól, hogy a kórházban megfertőződhet – nem él a kórházi kezelés lehetőségével. Ilyen jelenséget figyeltek meg például az idegsebészeti ellátásban is<sup>48</sup>. Egy felmérés eredménye szerint 55 ország 426 stroke-ellátó intézményének 80%-ában a stroke-ellátást hátrányosan érintette a koronavírus-krízis<sup>49</sup>. Franciaországban a stroke és az átmeneti tünetekkel járó agyi vérkeringési zavar (TIA-) esetek miatti megjelenések harmadával csökkentek<sup>50</sup>, és több országban az akut stroke miatti kórházi felvételek számának jelentős – akár 50-80%-os – csökkenéséről számoltak be<sup>51, 52</sup>. Előzetes adataink szerint a Semmelweis Egyetem

Neurológiai Klinikáján 2020. március–áprilisában az akut stroke miatti thrombolysisek száma közel harmadával volt kevesebb az előző év azonos időszakához képest annak ellenére, hogy a beavatkozáshoz folyamatosan rendelkezésre álltak mind a tárgyi, mind a személyi feltételek, és a neurológiai hivatalos eljárásrendben egyértelműen szerepel, hogy a beavatkozás sürgős, ezért a járványhelyzettől függetlenül el kell végezni<sup>53</sup>.

A COVID-19 hatását a stroke és az egyéb akut neurológiai állapotok miatti kórházi felvételek számának alakulására, az ilyen kórképek kimenetelére és a halálzási arányok változására a járvány lezajlását követő elemzések fogják majd pontosan tisztázni.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munkát a NAP2.0 (Nemzeti Agykutató Program 2017-1.2.1-NKP-2017-00002) támogatta (KT).

## IRODALOM

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Magyarország kormánya. Tájékoztató oldal a koronavírus-ról. [www.koronavirus.gov.hu](http://www.koronavirus.gov.hu).
- Dobozi P. Országos szűrővizsgálat-sorozatba kezdenek a hazai orvosképzők. <https://semmelweis.hu/hirek/2020/04/29/indulnak-a-koronavirus-szuresek-a-negy-orvoskepzo-egyetem-vizsgalatakereteben-video/>
- Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Sellner J, Taba P, Öztürk S, Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur J Neurol* 2020 Apr 23. <https://doi.org/10.1111/ene.14257>
- Talan J. COVID-19: Neurologists in Italy to colleagues in US: Look for poorly-defined neurologic conditions in patients with the coronavirus. <https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920> <https://doi.org/10.1097/01.nt.0000662096.35724.1f>
- European Academy of Neurology, EANcore COVID-19 Taskforce. EAN survey on neurological symptoms in COVID-19 patients. [https://www.surveymonkey.com/r/eancovidsurvey\\_email](https://www.surveymonkey.com/r/eancovidsurvey_email)
- Semmelweis Egyetem Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet. COVID-19 íz- és szagérzékelésre gyakorolt hatása. <http://evasys.sote.hu/evasys/online.php?p=AQ31E>
- Magyar Stroke Társaság és ESO-Angels Initiative. Stroke-ellátás a koronavírus idején. <https://forms.gle/XsdtY2E5fffxTQUW8>.
- Lau K, Yu W, Chu C, Lau S, Sheng B, Yuen K. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004;10:342-4. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030638>
- Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of Middle East respiratory syndrome coronavirus: A report of two cases and review of the literature. *Case Rep Neurol Med* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3502683>
- Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015;43:495-501. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y>
- Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13:227-33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
- Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med* 2016;375:497-8. <https://doi.org/10.1056/nejmc1509458>
- Lahiri D, Ardila A. COVID-19 pandemic: A neurological perspective. *Cureus* 2020;12(4):e7889. <https://doi.org/10.7759/cureus.7889>
- Li Z, Huang Y, Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci* 2020;63:771-3. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1690-y>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer P-Yves, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Maladies Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicentre European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06024-5>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Hughes R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020 Apr 15. <https://doi.org/10.1056/nejmc2008597>
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020;31:201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv* 2020:T202003.00015.
- Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19: Brain Behav Immunol 2020 Apr 10. pii: S0889-1591(20)30465-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>

25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
26. Li YC, Bai W and Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *T J Med Virol* 2020 Feb 27. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
27. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
28. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020 Apr 28. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009787>
29. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 Apr 17. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009191>
30. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases* 2020 Apr 18;e00771. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>
31. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383-4. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5)
32. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Apr 15. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
33. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020 Apr 17. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009619>
34. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020 Mar 20;26(7). <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
35. Fazzini E, Fleming J, Fahh S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992;7:153-8. <https://doi.org/10.1002/mds.870070210>
36. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care* 2020 Apr 28. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>
37. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Petersen NC, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-Cov2 sobre Enfermedades Neurodegenerativas y Neuropsiquiátricas: Una pandemia demorada? *Neurología* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>
38. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol* 2020 Apr 25. <https://doi.org/10.1111/ene.14277>
39. Roe K. Explanation for COVID-19 infection neurological damage and reactivations. *Transbound Emerg Dis* 2020 Apr 22. <https://doi.org/10.1111/tbed.13594>
40. Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia* 2020;35:170-5. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.03.002>
41. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis* 2020;10:1642. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101642>
42. Coles A, Lim M, Giovannoni G, Anderson P, Dorsey-Campbell R, Qualie M. ABN guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the threat of a coronavirus epidemic. 02.04.20\_ABN\_Guidance\_on\_DMTs\_for\_MS\_and\_COVID19\_VERSION\_4\_April\_2nd.pdf
43. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020 Apr 2. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009507>
44. Rajabally YA, Goedee HS, Attarian S, Hartung HP. Management challenges for chronic dysimmune neuropathies during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve* 2020 Apr 20. <https://doi.org/10.1002/mus.26896>
45. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, et al; and the MDS-Scientific Issues Committee. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders. *Mov Disord* 2020 Apr 6. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12953>
46. Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, Brodaty H, Molinuevo JL, et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet* 2020;395:1190-1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30755-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30755-8)
47. Russo E, Iannone L. Clinically relevant drug-drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients. Updated to March 24, 2020. [https://mcusercontent.com/9971e1bd8fbf33bfd52781157/files/0543281f-fced-4ba5-a8b4-cdb575d9dfd1/Antiepileptic\\_drugs\\_interactions\\_in\\_COVID\\_19.01.pdf](https://mcusercontent.com/9971e1bd8fbf33bfd52781157/files/0543281f-fced-4ba5-a8b4-cdb575d9dfd1/Antiepileptic_drugs_interactions_in_COVID_19.01.pdf)
48. Galarza M, Gazzeri R. Collateral pandemic in face of the present COVID-19 pandemic: A neurosurgical perspective. *Neurosurgery* 2020 Apr 20. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa155>
49. van der Worp, Sandset EC, Dichgans M, Caso V. Likely increase in the risk of death or disability from stroke during the COVID-19 pandemic. The European Stroke Organisation (ESO) cautions against the consequences of the Coronavirus-Crisis on stroke care. <https://eso-stroke.org/likely-increase-in-the-risk-of-death-or-disability-from-stroke-during-the-covid-19-pandemic/> <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030023>
50. Feral-Pierssens AL, Claret PG, Chouihed T. Collateral damage of the COVID-19 outbreak: expression of concern. *Eur J Emerg Med* 2020 Apr 27. <https://doi.org/10.1097/mej.0000000000000717>
51. Morelli N, Rota E, Terracciano C, Immovilli P, Spallazzi M, Colombi D, et al. The baffling case of ischemic stroke disappearance from the casualty department in the COVID-19 era. *Eur Neurol* 2020 Apr 14:1-3. <https://doi.org/10.1159/000507666>
52. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke - a global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke* 2020 Apr 29. <https://doi.org/10.1177/1747493020923472>
53. Emberi Erőforrások Minisztériuma. Eljárásrend. Az EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozatának ajánlása a COVID-19 ellátásrenddel kapcsolatban. 2020. március 21; URL: <https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3453>

# CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: A SINGLE CENTER EXPERIENCE AND SYSTEMIC ANALYSIS OF CASES IN TURKEY

Ferda Ilgen USLU, Elif GOKCAL, Azize Esra GÜRSOY, Mehmet KOLUKISA, Gulsen Babacan YILDIZ

Bezmialem Vakif University, Department of Neurology, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0177> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## CREUTZFELDT-JAKOB-KÓR: EGY NEUROLÓGIAI KÖZPONT TAPASZTALATAI ÉS A TÖRÖKORSZÁGI ESETEK SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSE

Uslu FI, MD; Gokcal E, MD; Gürsoy AE, MD; Kolukisa M, MD; Yildiz GB, MD

*Ideggyogy Sz* 2020;73(5-6):177-184.

**Introduction** – We aimed to analyze the clinical, laboratory and neuroimaging findings in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in a single center as well as to review other published cases in Turkey.

**Method** – Between January 1st, 2014 and June 31st, 2017, all CJD cases were evaluated based on clinical findings, differential diagnosis, the previous misdiagnosis, electroencephalography (EEG), cerebrospinal fluid and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings in our center. All published cases in Turkey between 2005-2018 were also reviewed.

**Results** – In a total of 13 patients, progressive cognitive decline was the most common presenting symptom. Two patients had a diagnosis of Heidenhain variant, 1 patient had a diagnosis of Oppenheimer-Brownell variant. Seven patients (53.3%) had been misdiagnosed with depression, vascular dementia, normal pressure hydrocephalus or encephalitis. Eleven patients (87%) had typical MRI findings but only 5 of these were present at baseline. Asymmetrical high signal abnormalities on MRI were observed in 4 patients. Five patients (45.4%) had periodic spike wave complexes on EEG, all appeared during the follow-up. There were 74 published cases in Turkey between 2005 and 2018, with various clinical presentations.

**Conclusion** – CJD has a variety of clinical features in our patient series as well as in cases reported in Turkey. Although progressive cognitive decline is the most common presenting symptom, unusual manifestations in early stages of the disease might cause misdiagnosis. Variant forms should be kept in mind in patients with isolated visual or cerebellar symptoms. MRI and EEG should be repeated during follow-up period if the clinical suspicion still exists.

**Keywords:** sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, clinical features, diagnosis, Turkey

**Bevezetés** – A tanulmány célja az isztambuli Bezmialem Vakif Egyetem Neurológiai Részlegén diagnosztizált sporadikus Creutzfeldt-Jakob-kóros (CJD) betegek klinikai, laboratóriumi és idegrendszeri képalkotó leleteinek elemzése, és a törökországi CJD-esetek áttekintése.

**Módszerek** – Elemeztük a Neurológiai Részleg valamennyi, 2014. január 1. és 2017. június 31. között diagnosztizált CJD-esetét, a klinikai, az EEG- és a koponya-MRI-leletek, a cerebrospinalis folyadék vizsgálati eredménye, a differenciáldiagnózis, valamint a korábbi téves diagnózisok felhasználásával. Áttekintettük továbbá a Törökországban 2005 és 2018 között publikált CJD-eseteket.

**Eredmények** – A Neurológiai Részleg összesen 13 CJD-betege esetében a progresszív kognitív hanyatlás volt a legelső tünet. Két beteg esetében Heidenhain-variánst, egy beteg esetében Oppenheimer-Brownell-variánst diagnosztizáltak. Korábbi téves diagnózis a 13 CJD-beteg 53,3%-a (7 fő) esetében fordult elő (depresszió, vascularis dementia, normális nyomású hydrocephalus vagy encephalitis). 11 beteg esetében (87%) tipikus MRI-leletek mutattak ki, azonban ezek csak öt beteg esetében voltak jelen már kiinduláskor. Négy beteg esetében figyelték meg az MRI-n aszimmetrikus magasjel-abnormalitást. Öt beteg (45,4%) esetében figyelték meg az EEG-n periodikus túskehullám-komplexeket, valamennyi esetben az utánkövetés során. 2005–2018 között Törökországban 74 esetet publikáltak, különböző klinikai tünetekkel.

**Következtetés** – A CJD-betegek részlegünkön és a törökországi esetekben egyaránt különböző klinikai tünetekkel jelentkeztek. Habár a leggyakoribb induló tünet a progresszív kognitív hanyatlás, a korai stádiumban a szokatlan tünetek téves diagnózist eredményezhetnek. Izolált vizuális vagy cerebellaris tünetek esetén a variánsformákra is gondolni kell. Továbbra is fennálló klinikai gyanú esetén az utánkövetés során ismételt EEG- és MR-vizsgálatokra van szükség.

**Kulcsszavak:** sporadikus Creutzfeldt-Jakob-kór, klinikai tünetek, diagnózis, Törökország

Correspondent: Dr. Ferda Ilgen USLU, Bezmialem Vakif University, Department of Neurology; Istanbul, Turkey.  
E-mail: [ferdailgen@yahoo.com](mailto:ferdailgen@yahoo.com)

Érkezett: 2018. november 11. Elfogadva: 2019. február 14.

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most frequent phenotype of a group of fatal illnesses called transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases<sup>1</sup>. Sporadic CJD is the most common type accounting for about 85% of all human prion disease<sup>2</sup>. Pathogenesis of sporadic CJD has not been well characterized but it is believed to be conformational change in abnormal prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) that causes widespread neuronal degeneration<sup>1</sup>. Histopathological examination is the only option for definitive diagnosis of CJD however it is often impractical as it is an invasive procedure and increases the risk of transmission to healthcare professionals as well as to other patients via re-used surgical instruments<sup>3</sup>. In clinical practice, the diagnosis of CJD relies on clinical presentation, laboratory and neuroimaging findings. Although progressive cognitive decline is the core feature of CJD, it has a variety of other symptoms such as myoclonus, ataxia, visual impairment and behavioral changes<sup>4</sup>. The significant heterogeneity in symptomatology as well as in the progression patterns of symptoms make the exact diagnosis challenging, particularly in the early stages of the disease<sup>5</sup>. Although the most updated diagnostic criteria for definitive and/or probable CJD involves immunocytochemical or biochemical confirmation by using prion real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) assay to substitute for histopathological confirmation, these methods are not available worldwide yet<sup>6</sup>. The most commonly used clinical neuroimaging-based diagnostic criteria for CJD still requires waiting for a full-blown clinical picture<sup>6</sup>. In clinical practice, an early and accurate diagnosis is mandatory in order to distinguish this untreatable disease from the treatable conditions of progressive cognitive impairment, to improve patient's outcome with appropriate supportive interventions as well as to prevent iatrogenic transmission.

In this study, we aimed to report our single center experience in patients with CJD, with a special emphasis on the time course of the symptoms, the rate and reasons of misdiagnosis and applicability of cerebrospinal fluid (CSF) and neuroimaging findings at various stages of the disease to establish an accurate diagnosis of CJD. We also aimed to review all CJD patients reported from Turkey between 2005 and 2018.

## Material and methods

### STUDY PARTICIPANTS

All patients who were admitted to the Neurology Department and Intensive Care Units of our univer-

sity hospital between January 1<sup>st</sup>, 2014 and June 31<sup>st</sup>, 2017 were retrospectively screened. The patients having the clinical differential diagnosis of dementia, delirium, behavioral disorders, depressive disorders, epileptic seizures were determined. International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) diagnosis codes (F00-F07, F09, F22, F32, F33, F38, F39, F41, F90, F91, F99, G40) and their sub-headings were used to identify the patients. Of a total 7037 patients, 147 had those above-mentioned clinical diagnoses. The medical records and clinical charts of those patients were extensively reviewed for the presence of CJD. The inclusion criteria for the study were as following: a) the presence of rapidly progressive cognitive decline, behavioral changes, myoclonus, visual disturbance, akinetic mutism that cannot be explained by other reasons b) the presence of CJD as a differential diagnosis according to the medical records c) the presence of the available data (clinical findings, laboratory results, electroencephalography (EEG), cranial magnetic resonance imaging (MRI) etc.) in order to be able to evaluate for the diagnostic criteria of CJD. According to these inclusion criteria, a total of 23 patients were identified in the database. After excluding 8 patients who had a non-CJD diagnosis and 2 patients who had insufficient data, 13 patients with probable CJD were included into the study. Of 8 patients who had a progressive cognitive decline, behavioral changes or visual disturbances but did not have a diagnosis of CJD, 6 patients were diagnosed with limbic encephalitis (paraneoplastic in 2 of 6 patients), 1 was diagnosed with progressive cortical atrophy and the remaining 1 patient was diagnosed with vascular dementia. The diagnosis of sporadic CJD was done according to the CDC's updated diagnostic criteria<sup>6</sup> (Table 1).

Demographic characteristics and risk factors were recorded. Clinical presentation type, time course of symptoms, time from symptom onset to diagnosis, previous misdiagnosis and family history of any known CJD diagnosis or any progressive cognitive decline, behavioral changes myoclonus, ataxia, or visual impairment with unknown diagnosis were extensively reviewed. Missing information and the medical condition of the patients at the time of study were gathered via phone calls to patient's relatives. All hematological and biochemical analysis from plasma and CSF were recorded.

### CEREBROSPINAL FLUID

In patients who underwent lumbar puncture, the CSF analysis included leucocyte count, glucose levels, protein levels and the presence of 14-3-3

**Table 1.** CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2018. Adapted from: a) Global surveillance, diagnosis, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: Report of a WHO consultation, February 9-11, 1998, Geneva, Switzerland; b) Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (8); and c) National CJD Research & Surveillance Unit. Protocol: Surveillance of CJD in the UK

Definite CJD	Diagnosed by standard neuropathological techniques; and/or immunocytochemically; and/or Western Blot confirmed protease-resistant PrP; and/or presence of scrapie-associated fibrils
Probable CJD	Neuropsychiatric disorder plus positive RT-QuIC in CSF or other tissues OR Rapidly progressive dementia; and at least two of the following four clinical features: 1. Myoclonus 2. Visual or cerebellar signs 3. Pyramidal/extrapyrmidal signs 4. Akinetic mutism AND a positive result on at least one of the following laboratory tests; 1. A typical EEG (periodic sharp wave complexes) during an illness of any duration; and/or 2. A positive 14.3.3 CSF assay in patients with a disease duration of less than 2 years 3. Magnetic resonance imaging (MRI) high signal abnormalities in caudate nucleus and/or putamen on diffusion imaging (DWI) or fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) AND without routine investigation indicating an alternative diagnosis
Possible CJD	Progressive dementia; and at least two of the following clinical features: 1. Myoclonus 2. Visual or cerebellar signs 3. Pyramidal/extrapyrmidal signs 4. Akinetic mutism AND the absence of a positive result for any of the three laboratory tests that would classify a case

RT-QuIC: real-time quacking-induced conversion

proteins. CSF glucose and protein levels were compared with the serum plasma levels obtained simultaneously with the CSF. Neuron specific enolase, S-100b and tau protein were not evaluated in any of the patients.

#### STRUCTURAL MRI

All patients underwent a 1.5T MRI, including at least a T<sub>1</sub>-weighted, T<sub>2</sub>-weighted, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) and Diffusion-Weighted Imaging (DWI) sequences. Nine of patients had also follow-up MRI. All MRIs were reviewed for high signal abnormalities in caudate nucleus and/or putamen on DWI and/or FLAIR sequences. Other pathological findings, if present, were also recorded.

#### EEG

The clinical international 10-20 monitoring system for positioning of the electrodes was used to perform EEG. The records were reviewed for the presence of typical periodic sharp wave complexes (PSWC) as well as for other pathological conditions.

#### STATISTICAL ANALYSIS

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 23 software was used for statistical analyses. Descriptive analysis included mean, minimum, maximum, and percentage values, as appropriate. Because of the lack of groups in the study population, comparison tests were not performed.

### Results

Of all 13 patients (9 female, 4 male), the mean age at symptom onset was 66.4 years (minimum-maximum: 45-79). None of the patients had a history of potential iatrogenic exposure from human cadaveric pituitary hormones, dura mater implants or corneal grafts. Since there was no family history of CJD or any progressive neurological symptom history with an unknown diagnosis, all patients were accepted as cases of probable sporadic CJD. None of the patients had an apparent contact with another CJD patient. According to the information obtained from the patients' relatives, all our patients had experienced mood distur-

**Table 2.** Demographics and clinical characteristics of all patients

Case	Age/sex	Symptoms at onset	Symptoms during illness	Time from onset to death/ months	Time from diagnosis to death/ months	DWI MRI	14-3-3 protein	EEG	MMSE
1	63/F	Memory impairment, apathy	Parkinsonism, myoclonus	19	7	-	-	Diffuse slowing of background activity	20
2	79/F	Behavioral abnormalities, decrease speech output, memory impairment	Myoclonus, akinetic rigid state	15	4	Asymmetric CR	-	R>L periodic wave	AM
3	72/F	Memory impairment	Myoclonus, ataxia, akinetic mute	11	6	Symmetric CH, P, CR	+	Unknown	AM
4	73/F	Memory impairment	Myoclonus, akinetic mute	3	1	Symmetric CR	+	Symmetric periodic spike and slow wave	AM
5	58/F	Ataxia, apathy	Myoclonus, Memory impairment	17	9	Symmetric CR, CH	Unknown	Symmetric periodic spike and slow wave	24
6	66/F	Memory impairment		7	3	Asymmetric CR	+	R>L diffuse slowing of background activity	19
7	54/M	Cortical blindness, Visual hallucination	Memory impairment, rapidly progressive cognitive decline, myoclonus	7	1	Symmetric CH	+	L>R periodic spike and slow wave	21
8	45/F	Visual hallucination	Memory impairment, rapidly progressive cognitive decline, myoclonus	5	3	Symmetric CR, CH	-	Diffuse slowing of background activity	Unable to
9	77/F	Memory impairment	Myoclonus	4	3	Asymmetric CR	+	Diffuse slowing of background activity	AM
10	62/M	Depressive mood, memory impairment	Myoclonus	18	12	-	+	Diffuse slowing of background activity	Unable to
11	78/F	Anxiety, cerebellar ataxia	Myoclonus	6	1	Symmetric CH	+	Symmetric periodic spike and slow wave	25
12	66/F	Rapidly progressive cognitive decline	Myoclonus	13	12	Symmetric CR, CH	Unknown	Unknown	Unable to
13	79/M	Walking difficulty, memory impairment	Myoclonus	3	2	Asymmetric CR, CH	+	Diffuse slowing of background activity	8

F: female, M: male, EEG: electroencephalography, DWI-MRI: Diffusion weighted Magnetic Resonance Imaging, MMSE: Mini mental Status Examination, CR: cortical ribbon, CH: head of caudate, P: putamen, AM: akinetic mute, L: left, R: right

bances such as anxiety and depression before the symptom onset. The detailed clinical, laboratory and imaging characteristics of the patients are presented in **Table 2**.

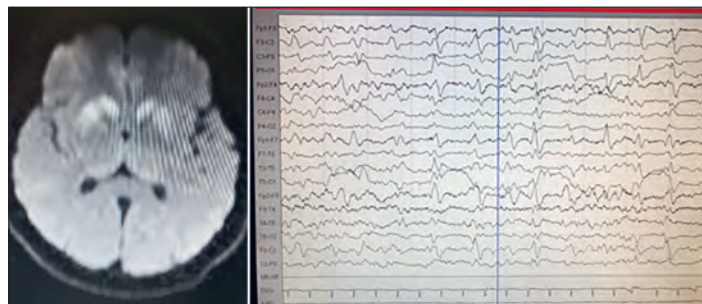
All patients had shown at least two of the four concomitant symptoms which are necessary to assume the potential diagnosis of sporadic CJD. Progressive cognitive decline was present in 12

patients (92.3%). Memory impairment was the initial symptom in 9 of these 13 patients whereas the remaining 4 patients experienced memory impairment during the course of the disease. The Mini Mental State Examination (MMSE) test was performed in 6 patients at the time of diagnosis and the mean score was 19.5 (minimum-maximum: 8-26). Myoclonus was present in 10 patients (76.9%), and all of them emerged during the course of the disease. Ataxia was present in 4 patients (30.7%), and 3 of those were in the early phase. Of these, only 1 patient had only ataxia without any other symptoms at the time of symptom onset (Case 11). There were 2 patients (15.3%) who presented with cortical blindness and visual hallucinations, and the clinical features as well as MRI findings of these patients were compatible with the Heidenhain variant of CJD. These were the youngest patients (54 and 45 years old) within the group. Cognitive decline was emerged during the course of the disease in both patients. 46.1% of the patients (n=6) were already in the akinetic mutism at the time of admission. The mean time between appearance of the first symptoms and development of akinetic mutism was 5.6 (min: 1-max: 11.2) months. The mean time from symptom onset to death was 10.4 months (3–19), time from diagnosis to death was 4.8 months (minimum-maximum: 1-11).

Seven patients (53.3%) had been misdiagnosed before the diagnosis of CJD. Of these, 3 patients had received a diagnosis of major depression and they were given antidepressant medications. 2 patients having history of ischemic stroke were misdiagnosed with vascular dementia for their progressive cognitive decline. One of them was admitted to the emergency department with frequent myoclonic seizures and DWI-MRI showed the typical CJD findings (case 12). This patient was hospitalized to intensive care unit where she died before the lumbar puncture and EEG were performed. The other patient was hospitalized with akinetic mutism and new onset myoclonus following progressive cognitive decline and personality changes.

There were no pathological findings in terms of hematological and biochemical blood analysis. 10 (91%) of the 11 patients who underwent CSF examination had positive 14-3-3 protein results. There were no significant changes in CSF leucocyte count, glucose or protein levels.

Eleven patients (87%) had typical DWI-MRI findings (**Figure 1**). Five of these (45%) were present at the time of the diagnosis. In the remaining 6 patients, typical findings were found at an average of 7.5 weeks (minimum-maximum: 5-10). In 5 patients, the involvement of both cortical ribs and



**Figure 1.** One of our patient's MRI and EEG done on the same day. Abnormal signal hyperintensity in the head of the caudate nucleus and in the putamen on the diffusion-weighted sequence. EEG showed slowing and periodic lateralized discharges (case 11)

basal ganglia was observed. Only cortical involvement was present in 4 patients while only caudate head involvement was observed in 2 patients. The appearance of cortical ribbon was asymmetric in 4 patients.

EEG was performed in 11 patients, and none of those were within normal limit. 5 (45.4%) had PSWCs suggestive of CJD. PSWCs were not present in any of the baseline EEG on admission but detected during the follow-up period. There were generalized slowing in the remaining 6 patients both in the baseline and follow-up EEG. EEG findings were asymmetric in 3 patients who had asymmetric MRI findings, too.

Overall, there were only 5 patients who had DWI-MRI findings, EEG finding and 14-3-3 positivity at the same time. All patients had died at the time of the study. None of them underwent histopathological examination.

When we searched MEDLINE (PubMed), 'Web of Science' and 'Google scholar' for relevant published studies, using a search strategy that included of the terms 'Creutzfeldt Jakob disease', 'CJD', 'Turkish' and 'Turkey', we found a total of 74 cases between 2005 and 2018<sup>7-30</sup>. Only 1 of 74 cases has been suggested as a variant CJD, but the proposed diagnosis was uncertain because of the lack of neuropathological diagnosis<sup>30</sup>. Although the most frequent symptom at onset was progressive cognitive decline in published cases, there were cases presenting with unusual manifestations such as epileptic seizures and movement disorders.

## Discussion

Creutzfeldt-Jakob disease is a rare neurodegenerative disorder affecting 1-2 persons per million annually worldwide<sup>31</sup>. The data of incidence and prevalence of CJD in our country are lacking due



to the absence of regional or national surveillance system. However, 74 cases had been reported in a 13-year period in Turkey. Although most of these cases had typical manifestations, unusual disease presentations including isolated psychiatric manifestations, movement disorders and seizures were not uncommon<sup>10–15, 18, 21, 23, 26, 27</sup>. Awareness of unusual manifestations has been regarded as mandatory to enhance the overall diagnostic accuracy in the early stages of the disease<sup>32</sup>. The mean age of our patient series was similar to those cases reported in Turkey as well as other previous reports. There was a female dominance in our series, although it has been reported that both sexes were equally affected<sup>33, 34</sup>.

A growing number of studies indicate that CJD may present with prodromal psychiatric manifestations including anhedonia, anxiety, irritability, depression and insomnia<sup>35, 36</sup>. All of our patients had experienced anxiety and depression in the prodromal phase based on the information from medical charts and gathered from patients' relatives. Moreover, 3 of our patients had misdiagnosed with major depression. A recent study showed that 44% of the patients were diagnosed first as "psychiatric patients" due to psychiatric presenting symptoms in a single center experience with 23 CJD patients<sup>36</sup>. CJD should be kept in mind in patients with unusual manifestation of psychiatric diseases such as unexpected memory changes and those who fail to respond to standard treatments.

The most frequent presenting symptom of the disease was cognitive decline similar to the previously published data (34). Myoclonus is also a well-known clinical feature of CJD, and it was frequently observed during the late stages of the disease<sup>37</sup>. All of our patients had also myoclonus during the late stage of the disease. However, 2 of our patients with cognitive decline had the misdiagnosis of vascular dementia, probably because of the late development of myoclonus. Because both diseases are well known causes of progressive cognitive decline, we cannot be sure if those patients had concomitant vascular dementia. However, myoclonus is not a frequent clinical feature in patients with vascular dementia and focal onset rather than the rapid progression has been reported to be the main indicators of vascular dementia<sup>38</sup>. Moreover, MRI findings were comparable to CJD in both patients. One patient in our series was misdiagnosed with normal pressure hydrocephalus, which is another cause of progressive cognitive decline. Indeed, initial MRI of the patient was negative for CJD when retrospectively reviewed. However, cortical ribbon hyperintensities on DWI-MRI appeared in the fol-

low-up MRI when the patient deteriorated rapidly, and myoclonic seizures started. Moreover, there was a patient with a misdiagnosis of encephalitis. This patient had a very rapid progression which was evaluated as an acute condition. However, continuous progression despite medical treatments and supervening of myoclonic seizures led to the suspicion of CJD and serial EEG showed the characteristic pattern of the disease.

Although visual symptoms are commonly seen in patients with CJD, it is called as 'Heidenhain variant' if isolated visual symptoms such as vision loss, cortical blindness and visual hallucinations are present in the early stages of the disease<sup>39</sup>. Parieto-occipital regions are predominantly affected on MRI in this variant<sup>40</sup>. 15% of our patients (n=2) fulfilled the proposed criteria for 'Heidenhain variant' and the prevalence of this variant was quite consistent with previously published data (20%)<sup>41</sup>. Although the mean age of onset has been reported to be similar to classical CJD, our patients with 'Heidenhain variant' were younger as compared to classical cases<sup>41</sup>. There was only 1 patient who presented with ataxia in the absence of other presenting symptoms (Case 11). We classified this patient as 'Oppenheimer-Brownell variant' which defines the patients presenting with ataxia<sup>42</sup>. Our case had both PSWCs on EEG and basal ganglia hyperintensity on MRI although lack of these findings has been reported for this variant in an 'Oppenheimer-Brownell variant' case series with 9 patients<sup>43</sup>.

As in our patient series, the concomitant presence of all of these CSF, MRI and EEG findings is not common. The detection of 14-3-3 proteins in the CSF correlated with the clinical diagnosis with 94% sensitivity and 84% specificity while PSWCs on EEG had a sensitivity of 66% and specificity of 74%<sup>44</sup>. However, more recent research has reported that MRI findings was more sensitive and more specific when compared to the presence of 14-3-3 protein in CSF and PSWCs on EEG<sup>19</sup>. About half of the patients had a normal MRI at baseline and follow-up imaging was needed to be able to observe typical findings. In our patient series, the rate of positive results in CSF and MRI were very similar (90.9% and 87% respectively), however MRI has already a very important advantage of being a non-invasive method as compared to CSF analysis. EEG was also negative in all patients at baseline and positive findings were found in only 38% of patients during the follow-up period. Asymmetrical hyperintensities on MRI, which was found in about one third of our patients, have been rarely reported in the published data<sup>45, 46</sup>.

The major limitations of our study are the retro-

spective nature of the study, the absence of neuropathological diagnosis and RT-QuIC evaluation. Our sample size was also small. However, the aim of our study was to share our single-center experience in clinical practice in CJD which is a rare disease and neuropathological diagnosis has been rarely performed. The evaluation of RT-QuIC assay was also not available in our country at the time of this study. Another limitation is that although none of the patients had family history and they met the criteria for sporadic CJD, disease-specific PrP gene mutation was not performed in any of the patients.

In conclusion, although the classical clinical features of CJD are usually well-known by neurology practitioners in order to be able to differentiate it

from other treatable conditions as well as to be aware of potential transmission risks, the diagnosis of this rapidly progressive fatal disease can be challenging. Based on our experience with these patient series as well as review of other published cases in Turkey, we should emphasize that clinical features can be variable even in classical form of the disease, which may cause frequent misdiagnosis. Variant types having peculiar clinical features should be considered in patients with isolated visual or cerebellar symptoms. It is also important to note that MRI and EEG should be repeated during follow-up period if the clinical suspicion still exists. All these factors should be kept in mind to make a true clinical diagnosis.

## REFERENCES

1. Gibson LM, Chappell FM, Summers D, Collie DA, Sellar R, Best J, et al. Post-mortem magnetic resonance imaging in patients with suspected prion disease: Pathological confirmation, sensitivity, specificity and observer reliability. A national registry. *PLoS One* 2018;13(8):e0201434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201434>
2. Appleby BS, Zerr I. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: changes not only in the brain? *Neurology* 2012;79(10):965-6. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318265a6be>
3. Organization WH. The revision of the surveillance case definition for Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD): report of a WHO consultation, Edinburgh, United Kingdom 17 May 2001. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Parmar P, Cooper CL, Kobewka D. An Evaluation of rapidly progressive dementia culminating in a diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Case Rep Infect Dis* 2018;2018:2374179. <https://doi.org/10.1155/2018/2374179>
5. Kim MO, Geschwind MD. Clinical update of Jakob-Creutzfeldt disease. *Curr Opin Neurol* 2015;28(3):302-10.
6. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132(Pt 10):2659-68. <https://doi.org/10.1093/brain/awp191>
7. Atalay FO, Tolunay S, Ozgun G, Bekar A, Zarifoglu M. Creutzfeldt-Jakob disease: report of four cases and review of the literature. *Turk Patoloji Derg* 2015;31(2):148-52. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01195>
8. Taskapilioglu O, Seferoglu M, Yurtogullari S, Hakyemez B, Erer S, Karli N, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: An 8-Year Experience from a Single Center in Turkey. *Noro Psikiyatr Ars* 2013;50(4):306-11. <https://doi.org/10.4274/npa.y5903>
9. Şen A, Günaydın S, Ülker M, Arpacı BJT, Jo N. Creutzfeldt-Jakob Disease: Two Case Reports *12(1):50-8*.
10. Erdal Y, Atalar AC, Emre U. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting With Symptoms of Corticobasal Degeneration: A Case report. *J Neurol Neurosci* 2016;7(6):1-4. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000161>
11. Guler S, Aytar H, Genc S, Ramazan H. A difficult diagnosis in Emergency Department: Creutzfeldt-Jakob Disease. *Acil Tip Olgu Sunumlari Dergisi* 2015;6(1):49. <https://doi.org/10.5152/jaemcr.2015.1070>
12. Taskiran A, Tezer FI, Saygi S. Epilepsia partialis continua as the presenting symptom in probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Epileptic Disord* 2011;13(1):82-7. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0400>
13. Rabia Koç E, Acar B, Ayüürk Z, Cengiz T, Düzgün Ü, İhan AJT. Creutzfeldt-Jakob's Disease Presenting with Psychiatric Symptoms and Severe Itching 2013;19(1).
14. İnanç Y, Arlier Z, İnanç Y, Geyik S, Giray S, Kocatürk Ö. Creutzfeldt-Jakob disease presented with dizziness, weakness and neuropsychiatric symptoms: 2 Case Reports 2015; 21(2):142-6. <https://doi.org/10.5455/gmj-30-173253>
15. Uca AU, Genç BO, Güney F, Akpınar ZJ. Atypical Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mimicking nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsi* 2014;20(2):87-92. <https://doi.org/10.5505/epilepsi.2014.86158>
16. Gencer AG, Pelin Z, Kucukali CI, Topcuoglu OB, Yilmaz N. Creutzfeldt-Jakob disease. *Psychogeriatrics* 2011;11(2):119-24. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2011.00361.x>
17. Aydın H, Sargin H, Tatar IG, Kızılgöz V, Hekimoğlu BJ. Creutzfeldt-Jakob disease: conventional brain MR imaging findings. *Neurol Croat* 2013;62:1-2.

18. Milanlioglu A, Ozdemir PG, Cilingir V, Ozdemir O. Catatonic depression as the presenting manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosci Rural Pract* 2015;6(1):122. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.143220>
19. Bozluolcay M, Elmali AD, Menku SF, Zeydan B, Benbir G, Delil S, et al. Magnetic resonance imaging findings in probable Creutzfeldt-Jakob disease: comparison with electroencephalography and cerebrospinal fluid characteristics. *Acta Radiol Short Rep* 2014;3(10):2047981614552218. <https://doi.org/10.1177/2047981614552218>
20. Gozke E, Erdal N, Unal J. Creutzfeldt-Jakob disease: a case report. 2008;1(1):146.
21. Donmez B, Cakmur R, Men S, Oztura I, Kitis A. Coexistence of movement disorders and epilepsy partialis continua as the initial signs in probable Creutzfeldt-Jakob disease. *Mov Disord* 2005;20(9):1220-3. <https://doi.org/10.1002/mds.20502>
22. Aykaç Ö, Arica Polat BS, Erdoğan S, Sorgun MH, Delen F, Tuncay E, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Hastalığı: On Altı Hastanın Dökümü 2016;22(2):46-50.
23. Karatas H, Dericioglu N, Kursun O, Saygi S. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as hyperparathyroidism and generalized tonic status epilepticus. *Clin EEG Neurosci* 2007;38(4):203-6. <https://doi.org/10.1177/155005940703800404>
24. Dinc Y, Eryildiz ES, Ozdemir A. Differential Diagnosis of Cortical Blindness, Creutzfeldt-Jakob Disease, Heidenhain Variant/Kortikal Korlugun Ayirici Tanisi, Creutzfeldt Jakob Hastaligi, Heidenhain Varyanti 2018;24(2):175-7. <https://doi.org/10.4274/tnd.37531>
25. Yavuz N, Erdal Y, Emre U, Atalar AÇ, Yalın O. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease with isolated cerebellar findings at onset. *Turkish Journal of Neurology* 2018;24(3):0-. <https://doi.org/10.4274/tnd.79989>
26. Gultekin M, Baydemir R, Gol MF, Mirza MJ. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as corticobasal syndrome: A rare case/kortikobazal sendrom ile prezente olan sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastaligi. *Nadir Bir Olgu* 2018;24(2):177-80. <https://doi.org/10.4274/tnd.97992>
27. Balcioglu YH, Erdogan M, Dayan C, Atakli H. Creutzfeldt-Jakob Disease with presence of psychomotor agitation. *Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2018;31(1):110-2. <https://doi.org/10.5350/dajpn2018310113>
28. Şahin A, Meteroglu F, Toptanci R, Eren TŞ, Eren CJ. Case Report. *Olgu Sunumu* 2018;24(3):128-31.
29. Yılmaz NH, Aysal F, Başkan Ö, Altay EE, Tavlı AM, Taşkın D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in the light of diffusion Magnetic Resonance Imaging Findings. 2015. <https://doi.org/10.4274/tnd.32657>
30. Adapinar DO, Saylisoy S, Yenilmez C, Aslan H, Ertan B, Artan S, et al. The first report of a patient with probable variant Creutzfeldt-Jakob disease in Turkey. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011;1:429-32. <https://doi.org/10.1159/000332024>
31. Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005;4(10):635-42.
32. Baiardi S, Capellari S, Bartoletti Stella A, Parchi P. Unusual clinical presentations challenging the early clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Alzheimers Dis* 2018;64(4):1051-65. <https://doi.org/10.3233/jad-180123>
33. Conti RP, Arnone J. Neuropsychiatric Symptoms among the Major Categories of Creutzfeldt-Jakob Disease 2016;4(1):1-7.
34. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986;20(5):597-602. <https://doi.org/10.1002/ana.410200507>
35. Chrobak AA, Dudek A, Wnuk M, Lysiak Z, Siwek M, Adamek D, et al. Brain biopsy in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease with a history of prodromal psychiatric symptoms and catatonic behavior. *Psychiatr Psychother* 2016;2:48-53. <https://doi.org/10.12740/app/63511>
36. Abudy A, Juven-Wetzler A, Zohar JJ. The different faces of Creutzfeldt-Jakob Disease CJD in psychiatry 2014;36(3):245-8. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2014.02.002>
37. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;46(2):224-33. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199908\)46:2<224::aid-ana12>3.3.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199908)46:2<224::aid-ana12>3.3.co;2-n)
38. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol* 2004;251(3):298-304. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0311-9>
39. Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, Strumia S, Santangelo M, Pocchiari M, et al. Revisiting the Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: Evidence for prion type variability influencing clinical course and laboratory findings. *J Alzheimers Dis* 2016;50(2):465-76. <https://doi.org/10.3233/jad-150668>
40. Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, Yokode M, Mezaki T, Doh-ura K, et al. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics. *J Neuroimaging* 2004;14(1):63-6. <https://doi.org/10.1177/1051228403258147>
41. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, Riedemann C, Windl O, Steinhoff BJ, et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999;56(1):55-61. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.1.55>
42. Brownell B, Oppenheimer DR. An Ataxic Form of Subacute Presenile Polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob Disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28:350-61. <https://doi.org/10.1136/jnnp.28.4.350>
43. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol* 2009;66(2):208-15. <https://doi.org/10.1001/archneur.2008.533>
44. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55(6):811-5. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.6.811>
45. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001;56(9):726-39. <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0771>
46. Bavis J, Reynolds P, Tegeler C, Clark P. Asymmetric neuroimaging in Creutzfeldt-Jakob disease: a ruse. *J Neuroimaging*. 2003;13(4):376-9. <https://doi.org/10.1177/1051228403254785>

# AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM MAY BE AFFECTED AFTER CARPAL TUNNEL SYNDROME SURGERY: A POSSIBLE MECHANISM FOR PERSISTENCE OF SYMPTOMS AFTER SURGERY

Burcu ONDER, Betül Yavuz KELES

University of Health Sciences, Istanbul Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital, Istanbul



English | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0185> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**Background** – After carpal tunnel surgery, some patients report complaints such as edema, pain, and numbness.

**Purpose** – The aim of this study was to evaluate autonomic nervous system function in patients with a history of carpal tunnel surgery using sympathetic skin response (SSR).

**Methods** – Thirty three patients ( $55 \pm 10$  years old) with a history of unilateral operation for carpal tunnel syndrome were included in the study. The SSR test was performed for both hands. Both upper extremities median and ulnar nerve conduction results were recorded.

**Results** – A reduced amplitude ( $p=0.006$ ) and delayed latency ( $p<0.0001$ ) were detected in the SSR test on the operated side compared to contralateral side. There was no correlation between SSR and carpal tunnel syndrome severity.

**Conclusion** – Although complex regional pain syndrome does not develop in patients after carpal tunnel surgery, some of the complaints may be caused by effects on the autonomic nervous system.

**Keywords:** *carpal tunnel syndrome, autonomic nervous system, sympathetic skin response, operation*

## SZIMPATIKUS BŐRREAKCIÓ CSUKLÓTÁJI ALAGÚTSZINDRÓMA MŰTÉTI KEZELÉSE UTÁN

Onder B, MD; Keles BY, MD

*Ideggyogy Sz 2020;73(5–6):185–188.*

**Háttér** – Csuklótáji alagútszindróma műtéti kezelése után egyes betegek oedemát, fájdalmat, zsibbadást panaszolnak.

**Cél** – A tanulmány célja az volt, hogy szimpatikus bőrreakció (SSR) kiváltásával megvizsgáljuk, milyen az autonóm idegrendszer működése csuklótáji alagútszindróma miatt operált betegek esetében.

**Módszerek** – A vizsgálatba 33 olyan ( $55 \pm 10$  éves) beteget vontunk be, akik csuklótáji alagútszindróma miatt egyoldali operáción mentek keresztül. Az SSR-tesztet mindkét kézen elvégeztük. Mindkét felső végtag nervus medialis és ulnaris konduktációs eredményeit rögzítettük.

**Eredmények** – A nem operált oldallal összehasonlítva, az SSR-teszt az operált felső végtagon csökkent amplitúdót ( $p = 0,006$ ) és késleltetett latenciát ( $p < 0,0001$ ) mértünk. Az SSR és a csuklótáji alagútszindróma súlyossága között nem találtunk összefüggést.

**Következtetés** – Habár csuklótáji alagútszindróma műtéti kezelése után nem alakul ki komplex regionális fájdalom-szindróma, a panaszok egy részét okozhatja az autonóm idegrendszerre gyakorolt hatás.

**Kulcsszavak:** *csuklótáji alagútszindróma, autonóm idegrendszer, szimpatikus bőrreakció, műtét*

Correspondent: Dr. Burcu ONDER, University of Health Sciences, Istanbul Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital; Istanbul. Phone: +905054579068, e-mail: bhazer@yahoo.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3170-345X>

Érkezett: 2019. április 26. Elfogadva: 2019. június 14.

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common entrapment neuropathy of the median nerve that causes nocturnal paraesthesia, numbness, and pain in the hand and arm. CTS mostly occurs in females aged 40-50 years<sup>1</sup>.

The aim of the treatment is to relieve the symptoms and slow the progression of CTS. Individuals with mild and moderate CTS are usually offered conservative treatment. In severe cases where conservative treatment had not been effective, surgery

may be appropriate. In these cases, carpal tunnel release surgery is the most commonly performed surgical procedure<sup>2</sup>. Although the operation is safe, complications do occur. These complications include intraoperative injury to nerves, vessels, and tendons, infection, pain syndromes, and wrist instability. After surgery, some patients may also develop persistent pain<sup>2</sup>. Complex regional pain syndrome (CRPS) may rarely occur after CTS surgery without any nerve damage.

There are a few available techniques to evaluate the autonomic nervous system. Sympathetic skin response (SSR), a simple and non-invasive test to evaluate sympathetic sudomotor deficit and the autonomic nervous system (ANS), can be used and is readily available in most clinics.

In the literature, there are a few studies that investigate autonomic dysfunction in CTS patients<sup>3-6</sup>. To our knowledge, autonomic dysfunction after carpal tunnel release surgery in patients with persistent symptoms has not been investigated. Our aim is to investigate SSR after CTS surgery in symptomatic patients.

## Patients and methods

This study included 33 patients with history of unilateral CTS operation referred to our electromyography (EMG) laboratory between June 2017 and February 2018 with CTS as their initial diagnosis. This study was approved by the local ethics committee (Approval number: 2017-139). Informed consent was obtained from all participants included in the study. Exclusion criteria were bilateral CTS operation, local injections to carpal tunnel, diabetes mellitus, hypothyroidism, connective tissue disorders, other upper extremity nerve disorders, other upper extremity operations or fractures for any reason, and CRPS according to the Budapest criteria. Patients conforming to polyneuropathy, cervical radiculopathy, or other upper extremity nerve lesions were also excluded after a result of EMG.

Electrophysiological studies were conducted with a "Dantec Keypoint" 3-channel EMG device while the patient was in the supine position in a lukewarm and calm room. The upper extremity skin temperature was kept above 32 °C. On both upper extremities median and ulnar nerve motor and sensorial nerve conduction studies (NCSs) were conducted. Minimal latencies of F responses were recorded.

Bilateral median nerve motor conduction was recorded at the abductor pollicis brevis muscle by stimulating the wrist and antecubital fossa. Ulnar

nerve motor conduction was recorded at the adductor digiti minimi muscle by stimulating the wrist and upper elbow. Median and ulnar nerve sensory examination was studied antidromically with ring electrodes from the 2nd and 5th digits, respectively. Supramaximal electrical stimulation was performed in all NCSs. The severity of CTS was determined using the Padua classification<sup>7</sup>.

SSR recordings were made from both hands. Active and reference electrodes were placed on the palm and dorsum of the hand, respectively. The response was processed by a standard electromyography with optimal time base set for 500-1000 ms/division, sensitivity set to 50-500 V/division, and filter bands in the range of 0.1-2 Hz. Single square wave electrical stimulus with an intensity of 30 mA and duration of 0.5 ms was applied to the median nerve on the left and right side. Three repetitive stimulations were applied and the highest amplitude and shortest latency was chosen.

Demographic data of the patients, operation side, sensory amplitude, sensory conduction velocity (CV), distal motor latency, distal and proximal motor amplitude, motor CV of median and ulnar nerves, SSR amplitudes, and latencies were recorded.

## STATISTICAL ANALYSES

The statistical analysis was performed using MedCalc v16.2.1. Descriptive statistics (mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, and maximum) were reported. Categorical variables were compared using the Chi-Square test. For quantitative data, non-normally distributed variables were compared between the two groups using the Mann-Whitney U test and normally distributed variables were compared using the Student's T-Test. Spearman's Correlation Analysis was performed to assess the relationship of non-normally distributed variables. Results were evaluated at a significance level of  $p < 0.05$ .

## Results

There were 33 patients in this study, of whom 30 (90%) were female. The average age was  $55 \pm 10$  years. Eighteen of the patients had operations on the right hand and the rest on the left hand. The duration after the operation to the EMG evaluation was  $58 \pm 53$  (range 8-250) months. In electrophysiological studies, 91% of the patient had CTS of the right side and 82% of the left side.

Recurrence of CTS after operation was seen as minimal as in 2 (6.1%), mild in 12 (36.4%), moderate

in 13 (39.4%), and severe in 1 (3%) patients. The number of patients with normal nerve conduction was 5 (12.5%). On the contralateral side, CTS was detected as minimal in 3 (9.1%), mild in 7 (21.2%), moderate in 17 (51.5%), severe in 3 (9.1%) patients, and 3 had normal electrophysiological studies (**Table 1**). There was no significant difference in CTS severity between the operated and non-operated hand.

A reduced amplitude ( $p=0.006$ ) and delayed latency ( $p<0.0001$ ) were detected in the SSR study on the operation side compared to the non-operation side (**Table 2**). SSR could not obtain a response in one patient bilaterally. Two patients could not receive SSR on the operation side and 1 patient on the non-operation side.

There was no correlation between SSR, CTS severity, and median motor and sensory conduction values.

## Discussion

CTS is the most common condition treated surgically by hand surgeons<sup>8</sup>. In 3% to 19% of surgical patients, symptoms may persist or re-occur and new symptoms may develop after surgery<sup>9</sup>.

SSR is a polysynaptic reflex that can be used to evaluate the function of sympathetic sudomotor fibers. SSR can be recorded by electrical stimulation of peripheral nerves, acoustic stimuli, or magnetic stimulation of cranial nerves<sup>10</sup>. Baseline values of SSR have significant inter-individual variability. In addition, some studies report that SSR recordings show no differences between healthy controls and CTS patients<sup>6, 11</sup>. Because of this variability, we compared SSR from the operated side with the contralateral non-operated side of the same patient.

CRPS is a chronic painful syndrome associated with autonomic dysfunction. CRPS may develop in 2-8.3% of patients after CTS surgery<sup>12, 13</sup>. In our study, none of the patients had CRPS according to the Budapest diagnostic criteria. According to our hypothesis, sudomotor changes after CTS surgery may have a role in the development of persistent pain and dysesthesia. This may cancel the favourable effects of the successful surgery on the improvement of symptoms.

## REFERENCES

1. Luchetti R. Etiopathogenesis. In: Luchetti R, Amadio P (ed.) Carpal Tunnel Syndrome. New York: Springer; 2007. p. 21-7. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-49008-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-49008-1_4)

**Table 1.** Carpal tunnel syndrome severity

	Operated side	Non-operated side
Normal EMG	5 (12.5%)	3 (9.1%)
CTS severity		
Minimal CTS	2 (6%)	3 (9.1%)
Mild CTS	12 (36.4%)	7 (21.2%)
Modarate CTS	13 (39.4%)	17 (51.5%)
Severe CTS	1 (3%)	3 (9.1%)

**Table 2.** SSR values of both extremities

	Operated side	Non-operated side	p*
SSR amplitude	0.83±0.80	1.66±1.12	<0.0001
SSR latency	1503.7±286	1232.8±168.6	0.0001

SSR: sympathetic skin response

\* Student-t test

In some studies, interleukin IL-6, IL-1 $\beta$ , tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , nerve growth factor (NGF), and tryptase were significantly higher in CRPS patient skin biopsies and skin blister fluids compared to the contralateral extremity<sup>14-16</sup>. These cytokines may be associated with sensitization to pain and development of pain. In the study of *Pepper et al.*, the extremity of the patients were evaluated 1 month after hand surgery and immobilization. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , NGF, and tryptase expression were high, similar to CRPS<sup>17</sup>. We believe that after successful surgery, CPRS-like symptoms and signs may develop due to the effects of such cytokines. We believe that studies on this subject will be useful in explaining both the pathogenesis of CRPS and reasons underlying unsuccessful surgeries.

Our study limitation is that the preoperative SSR values of patients are unknown.

This study is valuable because it demonstrates a number of findings regarding ANS dysfunction in patients without CRPS after CT release.

## CONFLICTS OF INTEREST

*This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.*

2. Karl JW, Gancarczyk SM, Strauch RJ. Complications of carpal tunnel release. *Orthop Clin N Am* 2016;47:425-33. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2015.09.015>
3. Linscheid RL, Peterson LF, Juergens L. Carpal tunnel

- syndrome associated with vasospasm. *J Bone Joint Surg* 1967;49:1141-6.  
<https://doi.org/10.2106/00004623-196749060-00011>
4. *Pal B, Keenan J, Misra HN, Moussa K, Morris J.* Raynaud's phenomenon in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:143-5.  
<https://doi.org/10.3109/03009749609080004>
  5. *Verghese J, Galanopoulou AS, Herskovitz S.* Autonomic dysfunction in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23:1209-13.  
[https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200008\)23:8<1209::aid-mus8>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200008)23:8<1209::aid-mus8>3.0.co;2-#)
  6. *Zyluk A, Kosovets L.* An assesment of the sympathetic function within the hand in patients with carpal tunnel syndrome. *The J of Hand Surgery* 2010;35E(5):402-8.  
<https://doi.org/10.1177/1753193410361292>
  7. *Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali P.* Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome. *Acta Neurol Scand* 1997;96(4):211-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00271.x>
  8. *Amadio P.* History of Carpal Tunnel Syndrome. In: *Luchetti R, Amadio P* (ed.). *Carpal Tunnel Syndrome*. New York: Springer; 2007. p. 3-9.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-540-49008-1>
  9. *Djerbi, Cesar M, Lenoir H.* Revision surgery for recurrent and persistent carpal tunnel syndrome: Clinical results and factors affecting outcomes. *Chirurgie de la main* 2015;34(69):312-7. <https://doi.org/10.1016/j.main.2015.08.010>
  10. *Selçuk B, Ersoz M, İnanur M, Kurtaran A, Akyuz M.* Sympathetic skin responses in hemiplegic patients with and without complex regional pain syndrome. *Neurology India* 2006;54(3):279-82.  
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.27153>
  11. *Sener HO, Tascilar NF, Balaban H, Selcuki D.* Sympathetic skin response in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2000;111(8):1395-9.  
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00333-3](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00333-3)
  12. *Costa VV, Oliveira SB, Fernandes MCB, Saraiva RA.* Incidence of regional pain syndrome after carpal tunnel release. Is there a correlation with anesthetic technique? *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:4:425-33.  
[https://doi.org/10.1016/s0034-7094\(11\)70050-2](https://doi.org/10.1016/s0034-7094(11)70050-2)
  13. *Lichtman DM, Florio RL, Mack GR.* Carpal tunnel release under local anesthesia: evaluation of the outpatient procedure. *J Hand Surg Am* 1979;4(6):544-6.  
[https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(79\)80007-6](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(79)80007-6)
  14. *Huygen FJ, Ramdhani N, van Toorenenbergen A, Klein J, Zijlstra FJ.* Mast cells are involved in inflammatory reactions during Complex Regional Pain Syndrome type 1. *Immunol Lett* 2004;91:147-54.  
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2003.11.013>
  15. *Kramer HH, Eberle T, Uceyler N, Wagner I, Klonschinsky T, Muller LP, et al.* TNF-alpha in CRPS and 'normal' trauma—significant differences between tissue and serum. *Pain* 2011;152:285-90.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.024>
  16. *Munnikes RJ, Muis C, Boersma M, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Huygen FJ.* Intermediate stage complex regional pain syndrome type 1 is unrelated to proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm* 2005;14(6):366-72.  
<https://doi.org/10.1155/mi.2005.366>
  17. *Pepper A, Li W, Kingery WS, Angst MS, Curtin CM, Clark JD.* Changes resembling complex regional pain syndrome following surgery and immobilization. *J Pain* 2013;14(5):516-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.004>

# THE ETIOLOGY AND AGE-RELATED PROPERTIES OF PATIENTS WITH DELIRIUM IN CORONARY INTENSIVE CARE UNIT AND ITS EFFECTS ON INHOSPITAL AND FOLLOW UP PROGNOSIS

Servet ALTAY, Muhammet GÜRDOĞAN, Çağlar KAYA, Fatih KARDAŞ, Utku ZEYBEY, Burcu ÇAKIR, Mustafa EBIK, Melik DEMİR

Department of Cardiology, School of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0189> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A DELÍRIUM ELŐFORDULÁSA KOSZORÚÉR-BETEGEKET ELLÁTÓ INTENZÍV OSZTÁLYON; ETIOLÓGIA, BETEGJELLEMZŐK, PROGNÓZIS

Altay S, Asc. Prof, MD; Gürdoğan M, Asst. Prof, MD; Kaya Ç, MD; Kardaş F, MD; Zeybey U, MD; Çakır B, MD; Ebik M, MD; Demir M, MD

**Ideggyogy Sz 2020;73(5-6):189-197.**

**Objective** – Delirium is a syndrome frequently encountered in intensive care and associated with a poor prognosis. Intensive care delirium is mostly based on general and palliative intensive care data in the literature. In this study, we aimed to investigate the incidence of delirium in coronary intensive care unit (CICU), related factors, its relationship with inhospital and follow up prognosis, incidence of age-related delirium and its effect on outcomes.

**Methods** – This study was conducted with patients hospitalized in CICU of a tertiary university hospital between 01 August 2017 and 01 August 2018. Files of all patients were examined in details, and demographic, clinic and laboratory parameters were recorded. Patients confirmed with psychiatry consultation were included in the groups of patients who developed delirium. Patients were divided into groups with and without delirium developed, and baseline features, inhospital and follow up prognoses were investigated. In addition, patients were divided into four groups as <65 years old, 65-75 yo, 75-84 yo and >85 yo, and the incidence of delirium, related factors and prognoses were compared among these groups.

**Results** – A total of 1108 patients (mean age:  $64.4 \pm 13.9$  years; 66% men) who were followed in the intensive care unit with variable indications were included in the study. Of all patients 11.1% developed delirium in the CICU. Patients who developed delirium were older, comorbidities were more frequent, and these patients showed increased inflammation findings, and significant increase in inhospital mortality compared to those who did not develop delirium ( $p < 0.05$ ). At median 9-month follow up

**Cél** – A delírium gyakran jelentkezik intenzív osztályon ápolott betegek körében, és rossz prognózissal társul. A delírium intenzív osztályos ellátása leginkább általános és palliatív intenzív osztályos adatokon alapul. Ebben a vizsgálatban azt a célt tűztük ki, hogy megállapítsuk a delírium incidenciáját és sajátosságait coronaria intenzív osztályon (CICU), továbbá megállapítsuk prognózisát, életkori eloszlását és a betegkimenetre gyakorolt hatását.

**Módszerek** – A vizsgálatba egy tercier egyetemi kórház CICU-ján 2017. augusztus 1. és 2018. augusztus 1. között ápolott betegeit vontuk be. Részletesen tanulmányoztuk a betegdokumentációkat, rögzítettük a demográfiai, klinikai és laboratóriumi paramétereket. A delírium diagnózisát pszichiáter konzulens erősítette meg. A betegeket két csoportra osztottuk (delírium vs. delíriummentesség), megállapítottuk a két csoportba kerülő betegek sajátosságait a vizsgálat kezdetén, és prognózisukat a kórházi ápolás és az utánkövetés során. Életkori sajátosságok alapján négy csoportba osztottuk a pácienseket: <65 éves, 65–75 éves, 75–84 éves és >85 éves, és a különböző életkori csoportok között összehasonlítottuk a delírium incidenciáját, sajátosságait és prognózisát.

**Eredmények** – 1108, különböző indikációk miatt intenzív osztályon ápolott beteget vontunk be a vizsgálatba (átlagos életkor:  $64,4 \pm 13,9$  év; 66% férfi). Az összes beteg 11,1%-a esetében alakult ki delírium a CICU-n. A delíriumban szenvedő betegek idősebbek voltak, több kísérő betegségben szenvedtek, magasabb volt a szervezetük gyulladásos szintje, és magasabb volt a mortalitásuk is a kórházi ápolás során, mint azok esetében, akiknél nem

Correspondence: Servet ALTAY, MD, Department of Cardiology, School of Medicine, Trakya University; Şükrüpaşa, Bülent Ecevit Cd. 22 C, 22030 Edirne 22030, Turkey.  
Phone: 90 5063779751, e-mail: svtaltay@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7112-3970>

Érkezett: 2019. február 4. Elfogadva: 2019. április 9.



period, rehospitalization, reinfarction, cognitive dysfunction, initiation of psychiatric therapy and mortality were significantly higher in the delirium group ( $p < 0.05$ ). When patients who developed delirium were divided into four groups by age and analyzed, incidence of delirium and mortality rate in delirium group were significantly increased by age ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion** – Development of delirium in coronary intensive care unit is associated with increased in-hospital and follow up morbidity and mortality. Delirium is more commonly seen in geriatric patients and those with comorbidity, and is associated with a poorer prognosis. High-risk patients should be more carefully monitored for the risk of delirium.

**Keywords:** delirium in coronary intensive care unit, etiology, in-hospital mortality, follow-up mortality

Delirium is acute cerebral dysfunction progressing with rapidly developing impairment in attention, awareness and consciousness related to general medical status<sup>1</sup>. Development of delirium has been reported as a predictor of adverse clinical outcomes including prolonged mechanical ventilation, prolonged duration of ICU stay, increasing mortality and healthcare costs<sup>2-5</sup>. Although the effect of delirium on negative outcomes is well known, its pathophysiological mechanisms are not fully understood<sup>6</sup>.

The incidence of delirium in general and palliative ICUs where chronic disease are often followed up is 20% in non-intubated patient, and 50-75% in patients receiving mechanical ventilation<sup>3, 7</sup>. However, studies about etiology and prevalence of delirium in CICU where mostly patients with myocardial infarction are followed up, with a rapid circulation of elderly patient with comorbidities are limited. Most of the studies including cardiac patients have focused on delirium following cardiac surgery, while studies conducted in CICU have reported quite different results.

Delirium is often seen in CICU, especially in patients aged over 65 years, although it may be seen in any age<sup>8</sup>. There is limited evidence in the literature about features of patients who developed delirium, according to gender and specific age groups<sup>9</sup>.

In our study, all patients hospitalized in CICU of a high-volume tertiary center within one year were evaluated, factors related to the development of delirium were investigated, and effect of delirium in hospital and during median 9-month follow up prognosis was studied. In addition, patients were analyzed according to age, the relationship of the development of delirium with age, and the effect of

alagult ki delírium ( $p < 0,05$ ). A delirálók csoportjában az átlagosan 9 hónapos utánkövetés során szignifikánsan magasabb volt a kórházi újrafelvétel, az ismételt infarktus, a kognitív diszfunkció, a pszichiátriai kezelés szükségessége és a mortalitás is ( $p < 0,05$ ). Az életkori csoportok szerinti felosztásban a delirálók csoportjában az életkor előrehaladtával szignifikánsan nőtt a delírium és a mortalitás incidenciája egyaránt ( $p < 0,05$ ).

**Következtetés** – Amennyiben a coronaria intenzív osztályon ápolott betegnél delírium alakul ki, megnő a morbiditás és mortalitás incidenciája a kórházi ápolás alatt és az utánkövetés során is. A delírium gyakrabban fordul elő geriatríai betegek és társbetegségekkel küzdők körében, és rosszabb prognózissal társul. A delírium mielőbbi felismerése érdekében a nagy kockázatú betegeket szorosan után kell követni.

**Kulcsszavak:** delírium coronaria intenzív osztályon, etiológia, kórházi mortalitás, mortalitás az utánkövetés során

#### ABBREVIATIONS

ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitors  
ACS: acute coronary syndrome  
ADHF: acute decompensated heart failure  
AF: atrial fibrillation  
ARB: angiotensin receptor blockers  
CAD: coronary artery disease  
CICU; coronary intensive care unit  
CPA: cardiopulmonary arrest  
COPD: chronic obstructive pulmonary disease  
CRP: C-reactive protein,  
HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol  
ICU: intensive care unit  
LDL: low density lipoprotein  
LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol  
LVEF: left ventricular ejection fraction,  
NLR: neutrophil-lymphocyte ratio  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences  
TG: triglyceride  
WBC: white blood cell

delirium on outcomes according to age were evaluated.

## Material and methods

### STUDY SAMPLE

The study was conducted in Trakya University Medical Faculty, which has the highest patient volume in Trakya region of Turkey. The study was designed as a retrospective and observational study,

**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics of the study population

Variable	Total	Nondelirium Group (n=985)	Delirium Group (n=123)	P value
Age, years	64.4±13.9	63.7±14	70.3±11.8	<0.001*
Male, n (%)	731 (66)	659 (66.9)	72 (58.5)	0.06**
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27.4±3.5	27.7±3.1	27.1±4.0	0.1*
Hypertension, n (%)	687 (62)	607 (61.6)	80 (65)	0.2
Diabetes mellitus, n (%)	366 (33)	317 (32.2)	49 (39.8)	0.08**
Coronary artery disease, n (%)	401 (36.2)	355 (36)	46 (37.2)	0.7**
Smoking, n (%)	503 (45.4)	461 (46.8)	42 (34.1)	0.009**
Heart failure, n (%)	167(15.1)	138 (14)	29 (23.6)	0.005**
Atrial fibrillation, n (%)	158 (14.3)	113 (13.5)	25 (20.3)	0.04**
Chronic renal disease, n (%)	124 (11.2)	110 (11.2)	14 (11.4)	0.9**
Periferic artery disease, n (%)	31(2.8)	28(2.8)	3 (2.4)	0.8***
Dyslipidemia, n (%)	302 (27.3)	264(26.8)	38 (30.8)	0.3**
COPD, n (%)	96 (8.7)	83 (8.4)	13 (10.6)	0.4**
Previous stroke, n (%)	80 (7.2)	89(7.0)	11 (8.9)	0.4**
Thyroid disease, n (%)	65 (5.9)	55 (5.6)	10 (8.1)	0.2**
Psychiatric disease, n (%)	36 (3.2)	27 (2.7)	9 (7.3)	0.007**
Dementia	25 (2.3)	18 (1.8)	7 (5.7)	0.007**
Previous cardiac surgery, n (%)	133 (12)	117 (11.9)	16 (13)	0.7**
Previous CICU hospitalisation, n (%)	221 (19.9)	192 (19.5)	29 (23.6)	0.2**
<i>Laboratory data</i>				
WBC, (x10 <sup>3</sup> )	10.8±4.0	11.1±4.4	0.4*	
Hemoglobin, g/dL	13.0±2.2	12.7±2.4	0.1*	
Creatinine, mg/dL	1.1±0.8	1.2±0.9	0.3	
CRP, g/dL	2.8±5.6	2.7.1±3.7	0.6†	
LDL, mg/dL	115.2±36.7	114.2±40.9	0.7*	
Triglycerides, mg/dL	146.4±112.2	136.8±96.4	0.3†	
Sodium	137.2±3.8	137.2±4.2	0.2*	
Albumin g/dL	3.6±0.6	3.4±0.4	0.004*	
Neutrophil count, 10 <sup>9</sup> /L	7.8± 3.9	8.1 ± 4.2	0.2*	
NLR	5.5 ± 6.2	7.2 ± 9.5	0.008*	
LVEF, %	50.2±10.1	48.9±10.3	0.2*	

\*Student's t test, \*\*Chi-square test, \*\*\*Fisher's exact test, †Mann Whitney U test.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease CICU: coronary intensive care unit, CRP: C-reactive protein, LDL: low density lipoprotein, LVEF: left ventricular ejection fraction, NLR: neutrophil lymphocyte ratio, WBC: white blood cell

and all patients hospitalized in CICU between 1 August 2017 and 1 August 2018 were included. This sample was drawn from a total of 1183 patients applying in the stated period. Patients with missing data (n=18), and those hospitalized for less than 1 day (n=57) were excluded. This left 1108 individuals for the study sample. Data of all patients were examined in details, and demographic, clinical and laboratory parameters were recorded. Psychiatric consultation was requested in all patients with hypoactive or hyperactive delirium symptoms (unconsciousness, inattention, disorientation, hallucinations or delusions, psychomotor agitation or retardation, inappropriate mood or speech, sleep/wake cycle disturbance, drowsiness and inactivity etc.) in intensive care unit. Delirium was determined by liaison and consultation with a psychiatrist. Pa-

tients' data of inhospital mortality and prognosis were obtained from the patient files. Data about short term prognosis were obtained from hospital records and by phone interviews with the patients as of 1-10 December. Survival status of a few patients that could not be reached was confirmed from national death notification system. Study protocol was approved by Trakya University Scientific Research Ethics Committee with TUTF-BAEK 2018/307 numbered decision.

#### DEFINITIONS

We defined acute decompensated heart failure (ADHF) on the basis of the diagnostic criteria of the European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines<sup>10</sup>. Acute coronary syndrome (ACS) was

**Table 2.** *The distribution of diagnosis on admission*

Main Diagnosis	Total	Nondelirium Group (n=985)	Delirium Group (n=123)	P value
ACS, n (%)	749 (67.6%)	673(68.3%)	76 (61.8%)	0.1*
ADHF, n (%)	129 (11.6%)	106 (10.8%)	23 (18.7%)	0.01*
Atrioventricular node block, n (%)	52 (4.7%)	43 (4.4%)	9 (7.3%)	0.1*
Ventricular arrhythmia, n (%)	37 (3.3%)	36 (3.7%)	1 (0.8%)	0.1**
AF with rapid ventricular response, n (%)	34 (3.1%)	31 (3.1%)	3 (2.4%)	1**
Hypertensive emergency, n (%)	19 (1.7%)	18 (1.8%)	1 (0.8%)	0.7**
Sencop, n (%)	18 (1.6%)	16 (1.6%)	2 (1.6%)	1**
Severely valvuler disease, n (%)	16 (1.4%)	15 (1.5%)	1 (0.8%)	1
CPA, n (%)	16 (1.4%)	14 (11.2%)	2 (11.2%)	0.6**
Pericardial tamponade, n (%)	15 (1.4%)	12 (1.2%)	3 (2.4%)	0.2**
Myocarditis, n (%)	15 (1.4%)	15 (1.5%)	0 (0.0%)	0.3**
Others, n (%)	8 (0.7%)	6 (0.6%)	2 (1.6%)	0.2**

\*Chi-square test, \*\*Fisher's exact test

ACS: acute coronary syndrome, ADHF: acute decompensated heart failure, AF: atrial fibrillation, CPA: cardiopulmonary arrest

defined as the presence of unstable angina pectoris, non-ST-elevation, or ST-elevation myocardial infarction<sup>11</sup>. Dyslipidemia was defined on the basis of a prior diagnosis of dyslipidemia, presence of an abnormal lipid profile or current treatment with antidyplidemic agents. Hypertension was defined as a blood pressure 140 mmHg and/or 90 mmHg, and/or use of antihypertensive medication. Diabetes type-2 was diagnosed with the criteria of the American Diabetes Association<sup>12</sup>. Coronary artery disease (CAD) was diagnosed by a history of myocardial infarction and revascularization, by angiographic stenosis greater than 50% of at least one major coronary artery. The diagnosis of delirium was made through liaison and consultation with the psychiatrist and included in the local database.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 17.0 for Windows (IBM, Armonk, New York, USA). Whether or not the distributions of continuous variables were normal was determined by the Kolmogorov–Smirnov test. Data were shown as mean  $\pm$  standard deviation for continuous variables. Number of cases and percentages were used for categorical data. Mean differences between groups were compared by Student's t-test, whereas the Mann–Whitney U test was applied for comparisons of the non-normally distributed data. Categorical variables were analyzed by chi-square or Fisher's exact test, where applicable. Kruskal-Wallis test was used for analysis of age related characteristics of the patients with delirium, since there were more than 3 groups, and the groups were not homogeneously distributed.

Differences between two groups were compared with posthoc Games-Howell test. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

## Results

A total of 1108 patients (mean age,  $64.4 \pm 13.9$  years; 66% men) who were followed in CICU with variable indications were included in the study. The median duration of hospitalization in CICU was 4 days, and 11.1% (n=123) patients developed delirium in the CICU. Baseline characteristics of patients who developed and did not develop delirium were analyzed; it was found that patients who developed delirium were older, and the incidence of heart failure, diabetes, dementia, psychiatric disease and atrial fibrillation history was higher, and history of smoking was less in these patients ( $p < 0.05$ ). No significant difference was observed in terms of other demographic variables. Evaluating admission laboratory characteristics, albumin level was lower and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was higher in patients who developed delirium, while no significant difference was found between the groups in terms of other parameters (**Table 1**).

CICU hospitalization diagnoses of the patients were evaluated; a majority (67.6%) of the patients were diagnosed with ACS followed by ADHF (11.6%) and AV node block (4.7%). In terms of admission diagnoses, ADHF was significantly higher in the delirium group, while no significant difference was found in other diagnoses (**Table 2**).

Medical treatments of the patients in ICU were examined; the use of diuretics, digoxin, intravenous inotropic therapy and antibiotics was higher, while

**Table 3.** Drug therapy and procedures performed in coronary intensive care unit

	Nondelirium Group (n=985)	Delirium Group (n=123)	P value
CICU LOS, days	4.0 ± 4.3	8.2 ± 4.3	<0.001*
Total LOS, days	8.5 ± 6.9	13.5 ± 11.7	<0.001*
<i>Drug therapy</i>			
Antiplatelets, n (%)	803 (81.5)	100 (81.3)	0.9**
Oral anticoagulants, n (%)	89 (9.0)	9 (7.3)	0.5
Intravenous anticoagulants, n (%)	807 (81.9)	106 (86.2)	0.2**
ACE-I/ARB, n (%)	558 (56.7)	42 (34.1)	<0.001**
Beta blockers, n (%)	703 (71.4)	68 (55.3)	<0.001**
Calcium channel blockers, n (%)	80 (8.1)	11 (8.9)	0.7**
Statins, n (%)	678 (68.8)	84 (68.3)	0.9**
Diuretics, n (%)	187 (19.0)	35 (28.5)	0.01**
Nitrate, n (%)	198 (20.1)	25 (20.3)	0.9**
Digoxin, n (%)	7 (0.7)	4(3.3)	0.02***
Oral hypoglycemic agents, n (%)	317 (32.2)	49 (39.8)	0.08***
Antidepressants, n (%)	8 (0.8)	3 (2.4)	0.08***
Antipsychotics, n (%)	20 (2.0)	6 (4.9)	0.04**
Inotropic drugs, n (%)	93 (9.4)	30 (24.4)	<0.001**
Antibiotic therapy, n (%)	237 (24.1)	50 (40.7)	<0.001**
<i>Interventions</i>			
Coronary angiography, n (%)	710 (72.1)	87 (70.7)	0.7**
Primary percutaneous coronary intervention, n (%)	303 (30.8)	36 (29.3)	0.7**
TAVI, n (%)	10 (1.0)	2 (1.6)	0.6***
Pacemaker, n (%)	49 (5.0)	10 (8.1)	0.1**
Mechanic ventilation, n (%)	86 (8.7)	21 (17.1)	0.003**
Noninvasive ventilation, n (%)	14 (1.4)	6 (4.9)	0.007**
Cardiopulmonary resuscitation, n (%)	74 (7.5)	22 (17.9)	<0.001**
Pericardiosentesis, n (%)	9 (0.9)	3 (2.4)	0.1***
Central catheter, n (%)	40 (4.1)	8 (6.5)	0.2**
Teropetic hypothermia, n (%)	9 (0.9)	3 (2.4)	0.1***
Nasogastric tube, n (%)	73 (7.4)	21 (17.1)	<0.001**

\* Student's t test, \*\* Chi-square test, \*\*\* Fisher's exact test

ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin receptor blockers, CICU: coronary intensive care unit, LOS: length of stay, TAVI: transcatheter aortic valve implantation

angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers (ACE-I / ARB) and beta-blocker therapies were lower in the patients with delirium. In addition, among the interventional procedures applied in the ICU mechanical ventilation, non-invasive ventilation, cardiopulmonary resuscitation and nasogastric tube insertion were higher in the delirium group, while there was no statistically significant difference in terms of the other procedures (Table 3). Haloperidol therapy was administered in 77.4%, quetiapine in 10.5%, dexmedetomidine in 3.2% of patients who developed delirium, while 4.8% of these patients received no medical therapy for delirium.

Length of stay in CICU and total hospitalization was significantly higher in patients with delirium. Inhospital prognoses were evaluated; rates of morta-

lity, major bleeding, lethal ventricular arrhythmias, heart failure, atrial fibrillation (AF), cardiopulmonary arrest (CPA), acute renal failure, need for inotropic agent, development of vascular complications and total inhospital events were significantly higher in the delirium group. During median 9-month follow up of the patients following discharge, rehospitalization, reinfarction, cognitive dysfunction, initiation of psychiatric therapy, follow-up period mortality and cumulative mortality were significantly higher in the delirium group (Table 4).

In our study, the median age of the patients who developed delirium was 71 years. Prevalence of delirium was found as 14.8% in patients aged over 65 years. The majority of patients who developed delirium were aged 65 years old and over, and this was statistically significant compared to < 65 yo

**Table 4.** Inhospital and follow-up prognosis of the study population

	Nondelirium Group (n=985)	Delirium Group (n=123)	P value
<i>Inhospital period</i>			
Inhospital event, n (%)	252 (25.6)	58 (47.2)	<0.001*
Major bleeding, n (%)	17 (1.7)	10 (8.1)	<0.001*
VT/VF, n (%)	30 (3.0)	8 (6.5)	0.04*
Heart failure, n (%)	11 (1.1)	6 (4.9)	<0.001*
Atrial fibrillation, n (%)	41(4.2)	11 (8.9)	0.01*
Acute renal failure, n (%)	63 (6.4)	15 (12.2)	0.01*
CPA, n (%)	75 (7.6)	21 (17.1)	<0.001*
Inhospital mortality, n (%)	74 (7.5)	18 (14.6)	0.008*
Inotropic drug requirement, n (%)	74 (7.5)	26 (21.1)	<0.001*
Stroke, n (%)	4 (0.4)	0 (0.0)	1**
Vascular complications, n (%)	5 (0.5)	4 (3.3)	0.01**
Reinfarct, n (%)	6 (0.5)	1 (0.1)	0.5**
<i>Follow-up period</i>			
Total event, n (%)	181 (18.4)	42 (34.1)	<0.001*
Follow-up mortality, n (%)	66 (6.7)	15 (12.2)	0.02*
Rehospitalization, n (%)	75 (7.6)	18 (14.6)	0.008*
Reinfarct, n (%)	105 (10.7)	28 (22.8)	<0.001*
Cognitive dysfunction, n (%)	4 (0.4)	6 (4.9)	<0.001
Psychiatric therapy, n (%)	11 (1.1)	7 (5.7)	<0.001*
Cumulative mortality, n (%)	140 (14.2)	33 (28.8)	<0.001*

\*Chi-square test, \*\*Fisher's exact test

CPA: cardiopulmonary arrest, VT: ventricular tachycardia, VF: ventricular fibrillation

(68.3% vs 31.7%,  $p=0.001$ ). When patients were divided into four groups as <65 yo, 65-74 yo, 75-84 yo, and 85 yo and analyzed, there were significant differences between the groups in terms of the incidence of delirium, hypertension, heart failure, atrial fibrillation and history of dementia, and in-hospital and total mortality, while no significant difference was observed in terms of the other characteristics. In the posthoc analysis, the incidence of delirium was significantly higher in the 85 yo and 75-84 yo age groups compared to the <65 yo age group. In delirium patients, the incidence of hypertension, heart failure and dementia were significantly higher in the 85 yo age group compared to the <65 yo age group, the incidence of atrial fibrillation and mortality were significantly higher in the 65-74 yo compared to the <65 yo age group. Among delirium patients, total mortality rates were significantly higher in older age groups in all comparisons except for the comparison between the 85 yo age group and the 75-84 yo age group (Table 5).

## Discussion

Delirium is a syndrome, commonly encountered in intensive care unit, and is known to have a negative

effect on prognosis<sup>2-5</sup>. Rates of delirium in intensive care units in the literature are mostly based on general intensive care data, and reported by an incidence reaching up to 50-75%<sup>3, 7</sup>. However, CICU shows difference because of the frequent hospitalization of young patients, short duration of hospitalization, and disease characteristics. Data about the incidence of delirium in CICU are limited in the literature, and are different from each other. The incidence of CICU-delirium was found as 8.3% in recent Mayo Clinic data, 20.3% in North Carolina University, and 21% in Kanazawa University Hospital<sup>13-15</sup>. In our study, the incidence of CICU-delirium was 11.1%, and was rather similar to the data of Mayo Clinic. In light of these data, the results of our study indicated that the incidence developed in CICU was much lower than in the general and palliative intensive care units.

In our study, similarly to previous studies patients who developed delirium were found to have numerous comorbidities and were predominantly male gender<sup>6, 14, 16</sup>. Although some studies found no difference between genders<sup>17</sup>. Our study shows that CICU-delirium was more common in males due to a higher incidence of cardiac diseases in men.

Delirium may occur at any age in intensive care units, although it is more common in patients aged

**Table 5.** Age related characteristics of included coronary intensive care unit (CICU) patients with delirium

Variable	<65 years, (n: 39)	65-74 years, (n: 35)	75-84 years, (n: 34)	85≥ years (n: 15)	P
Delirium,%	7.2	12.3	15.9	22.4	<0.001
Female, n; (%)	11 (28.2%)	15 (42.9%)	18 (52.9%)	7 (46.7%)	0.18
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27.5±3.4	28.0±5.2	26.2±3.8	26.2±2.8	0.14
Hypertension, n (%)	18 (46.2%)	25 (71.4%)	23 (67.6%)	14 (93.3%)	0.007
Diabetes mellitus, n (%)	11 (28.2%)	17 (48.6%)	15 (44.1%)	6 (40%)	0.3
Coronary artery disease, n (%)	13 (33.3%)	14 (40%)	14 (41.2%)	5 (33.3%)	0.8
Smoking, n (%)	20 (51.3%)	12 (34.3%)	7 (20.6%)	3 (20%)	0.053
Heart failure, n (%)	5 (12.8%)	8 (22.9%)	8 (23.5%)	8 (53.3%)	0.02
Atrial fibrillation, n (%)	2 (5.1%)	5 (14.3%)	12 (35.3%)	6 (40%)	0.002
Chronic renal disease, n (%)	1 (2.6%)	5 (15.3%)	5 (14.7%)	3 (20%)	0.2
Dyslipidemia, n (%)	13 (33.3%)	11 (31.4%)	9 (26.5%)	5 (33.3%)	0.9
COPD, n (%)	4 (10.3%)	3 (8.6%)	3 (8.8%)	3 (20%)	0.6
Previous stroke, n (%)	2 (5.1%)	5 (14.3%)	3 (8.8%)	1 (6.7%)	0.5
Thyroid disease, n (%)	3 (7.7%)	4 (11.4%)	1 (2.9%)	2 (13.3%)	0.5
Psychiatric disease, n (%)	3 (7.7%)	3 (8.6%)	2 (5.8%)	1 (6.7%)	0.9
Dementia, n (%)	0(0%)	2 (5.7%)	5 (14.7%)	3 (0%)	0.004
Previous cardiac surgery, n (%)	4 (10.3%)	1 (2.9%)	8 (23.5%)	3 (20%)	0.07
Previous CICU hospitalization, n (%)	7 (17.9%)	9 (25.7%)	7 (20.6%)	6 (40%)	0.3
ICCU LOS, days	5.8±5.2	6.6±4.8	8.2±7.3	6.1±4.8	0.6
Total LOS, days	12.5±14.2	14.2±12.3	14.4±9.4	12.6±7.0	0.3
Inhospital event, n (%)	14 (35.9%)	16 (45.7%)	18 (52.9%)	10 (66.7%)	0.2
Inhospital mortality, n (%)	2 (5.1%)	3 (8.6%)	8 (23.5%)	5 (33.3%)	0.01
Cumulative mortality, n (%)	4 (10.3%)	5 (14.3%)	14 (41.2%)	10 (66.7%)	<0.001
Rehospitalization, n (%)	3 (7.7%)	5 (14.3%)	8 (23.5%)	2 (13.3%)	0.3

Kruskal Wallis, Games-Howell test

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CICU: coronary intensive care unit, LOS: length of stay, TAVI: transcatheter aortic valve implantation

over 65 years<sup>18, 19</sup>. In our study, the majority of patients who developed delirium aged over 65 years, and the development of delirium was increased by age. Likewise, the relationship between delirium and mortality also increased by age. There was only one study in the literature comparing the relationship between delirium and mortality according to age, and no difference was found between mortality rates by age<sup>9</sup>. Our study demonstrated the relationship between delirium and mortality, as well as showed that delirium was associated with a higher rate of mortality in older patients.

Delirium is a heterogeneous syndrome in term of phenomenology, duration, severity and presence of predisposing factors<sup>20</sup>. Besides psychosocial factors, structural changes in the brain, inflammation, and changes in neurotransmitter pathways have shown to play a role in the etiology, although the etiopathogenesis has not yet been fully clarified<sup>21</sup>. As in our study, there are studies showing that the presence of previous dementia and cognitive dysfunctions play an important role<sup>22, 23</sup>. In addition, malnutrition and inflammation have also been shown to play an important role in the etiology. In a study by *Sugita et al.* with acute cardiovascular

patients, albumin based malnutrition markers were found to predict delirium<sup>24</sup>. There are data in the current literature showing that inflammation plays a role in some psychiatric diseases and the development of delirium<sup>25, 26</sup>. Albumin has antioxidant and anti-inflammatory features by maintaining plasma osmotic pressure and transporting of inflammatory substances<sup>27-29</sup>. Therefore, a low level of albumin, which is a marker of malnutrition may cause increased inflammation and oxidative stress. In our study, low levels of albumin and high NLR, which is among the inflammatory parameters support these hypotheses.

Development of delirium in palliative and general ICU patients has been shown to increase duration and cost of hospitalization. In our study, we found that development of delirium in CICU was associated with increased duration of hospitalization, procedures such as mechanical ventilation and non-invasive ventilation, hospitalization and increased need for medical support during follow up, and thus was associated with increased cost to the national economy. Increased need for these applications in delirium patients in in-hospital and follow up periods suggests that these patients had worse clinical

status, while it is obvious that these interventions may trigger delirium. Therefore, initiation of conservative therapy in patients with a high risk for delirium can be considered in terms of both prognosis and cost-effectivity. It has been reported in the literature that especially the use of dexmedetomidine decreased the development of delirium, and is associated with shortened duration of hospitalization and decreased morbidity<sup>30, 31</sup>. Thus, prevention of delirium with appropriate conservative medical and paramedical measures could be a rational strategy, especially in patients with high morbidity.

In our study, delirium group was significantly associated with in-hospital and follow up morbidity and mortality. In a study with CICU patients, in-hospital mortality rate was found as 8.6% in patients who developed delirium, and the mean mortality rate was 72% higher compared to patients without delirium<sup>9</sup>. In another study, in-hospital mortality rate was found as 27%, and 9 times higher mortality was observed compared to patients without delirium<sup>14</sup>. In our study, in-hospital mortality rate was found as 14.6% in the patients who developed delirium, and differently to these studies, mortality was observed as 12.2% during median 9-month follow up. Rates of in-hospital and follow up mortality were about 2 times higher in the patients who developed delirium compared to those without delirium.

Renin-angiotensin-aldosterone system blocker ACE-I/ARB agents and beta blockers are protective against morbidity and mortality in cardiovascular diseases, especially in ACS and heart failure<sup>10, 32, 33</sup>. Another result of our study was that the development of delirium caused a limitation on the use of cardiovascular ACE-I/ARB and beta blockers, and an increase in the use of inotropic agents and antibiotics that are known to have negative effects on outcomes [10]. This may contribute to poorer outcomes in delirium patients.

Results of our study indicated that the incidence of delirium in CICU was lower compared to general and palliative intensive care units, although these

rates were significant, and that the development of delirium was associated with both in-hospital and follow up mortality and morbidity, and with increased healthcare cost. Delirium is more common in patients with high comorbidity and in the elderly, and is associated with poorer prognosis, suggesting that taking special measures would be rational in this patient group. Further prospective studies with a long follow up period are needed for the development of strategies to prevent delirium, especially in high-risk patients.

#### STUDY LIMITATIONS

The most important limitation of this study was being conducted in a single tertiary academic center. Thus, our results can not be generalized to secondary public hospitals. Another limitation was that the retrospective design of the study might cause some factors that may affect the results to be overlooked. In addition, the inclusion of patients diagnosed with psychiatric consultation to the delirium group was another limitation. Because the psychiatric evaluation was made when the clinical suspicion of delirium by the CICU team, the delirium incidence may be underestimated. Since the study was retrospective, simplified standardized questionnaires and rating scale could not be used.

#### PERSPECTIVES

*Competency in Medical Knowledge: Development of delirium in coronary intensive care unit is associated with increased in-hospital and follow up morbidity and mortality.*

*Translational Outlook: Further prospective studies with a long follow up period are needed for development of strategies to prevent delirium especially in high-risk patients.*

#### ACKNOWLEDGEMENTS

*No declared.*

*No conflict of interest declared by any author.*

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2014. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
2. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291(14):1753-62. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>
3. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46(9):e825-e873. <https://doi.org/10.3410/f.733825200.793559140>
4. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010;38(7):1513-20. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181e47be1>
5. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:213-22. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30062-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30062-6)

6. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med* 2017;377:1456-66.
7. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care units (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286:2703-10. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>
8. Inouye SK, Fearing MA, Marcantonio ER, Halter JBK, Ouslander JG, Tinetti MEA, et al (editors). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2009. <https://doi.org/10.12968/hmed.2011.72.5.297a>
9. Serpytis P, Navickas P, Navickas A, Serpytis R, Navickas G, Glaveckaite S. Age- and gender-related peculiarities of patients with delirium in the cardiac intensive care unit. *Kardiol Pol* 2017;75(10):1041-50. <https://doi.org/10.5603/kp.a2017.0122>
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-200. <https://doi.org/10.34101/ef.718489795.793497182>
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe A et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart* 2018;13(4):305-38. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000617>
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1): 64-71.
13. Sato K, Kubota K, Oda H, Taniguchi T. The impact of delirium on outcomes in acute, non-intubated cardiac patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6(6). <https://doi.org/10.1177/2048872615624239>
14. Pauley E, Lishmanov A, Schumann S, Gala GJ, van Diepen S, Katz JN. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit. *Am Heart J* 2015;170(1):79-86. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.04.013>
15. Naksuk N, Thongprayoon C, Park JY, et al. Editor's Choice-Clinical impact of delirium and antipsychotic therapy: 10-Year experience from a referral coronary care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6(6). <https://doi.org/10.1177/2048872615592232>
16. Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A. Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: incidence, prevalence, risk factor and outcome. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(2): 156-64. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.10.010>
17. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2015;43(1):40-7. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000625>
18. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine* 1990;113:941-8. <https://doi.org/10.1037/t27231-000>
19. Inouye SK. Delirium in older persons. *The New England Journal of Medicine* 2006;354:1157-65.
20. Cirbus J, MacLulich AMJ, Noel C, Ely EW, Chandrasekhar R, Han JH. Delirium etiology subtypes and their effect on six-month function and cognition in older emergency department patients. *Int Psychogeriatr* 2018:1-10. <https://doi.org/10.1017/s1041610218000777>
21. Morandi A, Jackson JC. Delirium in the intensive care unit: a review. *Neurol Clin* 2011;29(4):749-63.
22. Jackson TA, Wilson D, Richardson S, Lord JM. Predicting outcome in older hospital patients with delirium: a systematic literature review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2016;31:392-9. <https://doi.org/10.1002/gps.4344>
23. Davis D, Muniz-Terrera G, et al; *Epidemiological Clinico-pathological Studies in Europe (EClipSE) Collaborative Members*. Association of delirium with cognitive decline in late life: a neuropathologic study of 3 population-based cohort studies. *JAMA Psychiatry* 2017;74:244-51. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3423>
24. Sugita Y, Miyazaki T, Shimada K, et al. Correlation of nutritional indices on admission to the coronary intensive care unit with the development of delirium. *Nutrients* 2018;10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111712>
25. Altay MA. Sleep disorders and attention deficit: A consequence of proinflammatory state? *J Clin Sleep Med* 2018; 14(6):1081. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7190>
26. Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, et al. High C reactive protein predicts delirium incidence, duration, and feature severity after major noncardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65(8):109-16. <https://doi.org/10.1111/jgs.14913>
27. Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:143-6.
28. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004;17:432-7.
29. Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. *Rev Neurol* 2011;22:355-63.
30. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-17. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.206>
31. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM et al; *SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group*. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.56>
32. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al; *ESC Scientific Document Group*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-81. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9583-6>



# ALEXITHYMIA IS ASSOCIATED WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Yildizhan SENGUL<sup>1</sup>, Müge KOCAK<sup>2</sup>, Zeynep CORAKCI<sup>3</sup>, Hakan Serdar SENGUL<sup>4</sup>, Ismet USTUN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, School of Medicine, Bezmialem Foundation University, Fatih, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Neurology, Acibadem Altunizade Hospital, Uskudar, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Occupational Therapy, Faculty of Health Science, Bezmialem Foundation University, Eyup, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup>Department of Psychology, Gaziosmanpasa Taksim Research and Training Hospital, Gaziosmanpasa, Istanbul



English | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0199> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## PARKINSON-BETEGEK KÖRÉBEN AZ ALEXITHYMIA KOGNITÍV ZAVARRAL JÁR EGYÜTT

Sengul Y, MD; Kocak M, MD; Corakci Z, OT; Sengul HS, Psy; Ustun I, MD

**Ideggyogy Sz 2020;73(5-6):199-205.**

**Background** – Cognitive dysfunction (CD) is a common non-motor symptom of Parkinson's disease (PD). Alexithymia is a still poorly understood neuropsychiatric feature of PD. Cognitive impairment (especially visuospatial dysfunction and executive dysfunction) and alexithymia share common pathology of neuroanatomical structures. We hypothesized that there must be a correlation between CD and alexithymia levels considering this relationship of neuroanatomy.

**Objective** – The aim of this study was to evaluate the association between alexithymia and neurocognitive function in patients with PD.

**Methods** – Thirty-five patients with PD were included in this study. The Toronto Alexithymia Scale–20 (TAS-20), Geriatric Depression Inventory (GDI) and a detailed neuropsychological evaluation were performed.

**Results** – Higher TAS-20 scores were negatively correlated with Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) similarities test score ( $r = -0.71$ ,  $p$  value 0.02), clock drawing test (CDT) scores ( $r = -0.72$ ,  $p = 0.02$ ) and verbal fluency (VF) ( $r = -0.77$ ,  $p < 0.01$ ). Difficulty identifying feelings subscale score was negatively correlated with CDT scores ( $r = -0.74$ ,  $p = 0.02$ ), VF scores ( $r = -0.66$ ,  $p = 0.04$ ), visual memory immediate recall ( $r = -0.74$ ,  $p = 0.01$ ). VF scores were also correlated with difficulty describing feelings (DDF) scores ( $r = -0.66$ ,  $p = 0.04$ ). There was a reverse relationship between WAIS similarities and DDF scores ( $r = -0.70$ ,  $p = 0.02$ ), and externally oriented-thinking ( $r = -0.77$ ,  $p < 0.01$ ). Executive function Z score was correlated with the mean TAS-20 score ( $r = -0.62$ ,  $p = 0.03$ ) and DDF subscale score ( $r = -0.70$ ,  $p = 0.01$ ).

**Háttér** – A kognitív zavar a Parkinson-kór gyakori nem motoros tünete. Az alexithymia a Parkinson-kór még ma is kevésbé megértett neuropszichiátriai jellegzetessége. A kognitív zavar (különösen a visuospatialis és a végrehajtó funkciók zavara) és az alexithymia hátterében ugyanazon neuroanatómiai struktúrák patológiája áll. Hipotézisünk szerint e neuroanatómiai kapcsolat következtében összefüggésnek kell lennie a kognitív zavar és az alexithymia mértéke között.

**Cél** – A vizsgálat célja az volt, hogy megvizsgáljuk, van-e összefüggés az alexithymia és a neurokognitív funkciók között Parkinson-betegek körében.

**Módszerek** – A vizsgálatba 35 Parkinson-kóros beteget vontunk be. A Torontói Alexithymia Skálát (TAS-20), a Geriátriai depresszió-kérdőívet (GDI), valamint részletes neuropszichológiai vizsgálatokat alkalmaztunk.

**Eredmények** – A magasabb TAS-20-pontszámok negatív összefüggésben álltak a Wechsler Intelligenciateszt felnőtt-változatának (WAIS) Similarities alskálájának pontszámaival ( $r = -0,71$ ;  $p$ -érték: 0,02), az órárajzolósi teszt (CDT) pontszámaival ( $r = -0,72$ ;  $p = 0,02$ ) és a verbális fluencia (VF) mértékével ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,01$ ). Az érzelemazonosítási alskála pontszámai negatív összefüggésben álltak a CDT-pontszámokkal ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,02$ ), a VF-pontszámokkal ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,04$ ), valamint a vizuális emlékezet azonnali előhívását mérő alskála pontszámaival ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,01$ ). A VF-pontszámok az érzelemleírás nehézségét mérő alskála (DDF) pontszámaival is összefüggést mutattak ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,04$ ). Fordított irányú összefüggés volt kimutatható a WAIS

Correspondent: Yildizhan SENGUL, MD, Bezmialem Foundation University, Department of Neurology; Adnan Menderes Boulevard, Vatan Street, 34093 Fatih/Istanbul, Turkey.  
E-mail: yysengul@gmail.com

Érkezett: 2019. június 11. Elfogadva: 2019. július 23.

**Conclusion** – Alexithymia was found to be associated with poorer performance on visuospatial and executive function test results. We also found that alexithymia was significantly correlated with depressive symptoms. Presence of alexithymia should therefore warn the clinicians for co-existing CD.

**Keywords:** *Parkinson's disease, alexithymia, cognitive impairment, visuospatial functions, executive functions*

**P**arkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by degeneration of dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway, leading to decreased dopamine levels<sup>1</sup>. Median age of disease onset is around 60 years and incidence is shown to increase with age, up to 3% in those aged over 80 years<sup>2</sup>. The etiology and underlying causes of PD are yet to be fully elucidated; however, various genetic and environmental factors have been strongly associated with the development and progression of disease. Motor symptoms manifest themselves such as bradykinesia, rigidity, rest tremor and postural changes/instability, which are often collectively referred to as 'parkinsonian symptoms'. Non-motor symptoms of PD include cognitive dysfunction (CD), mood and affect disturbances, behavioral changes, sensory deficits, urogenital dysfunction, constipation etc<sup>3</sup>. Although motor symptoms are usually observed first and thus considered the hallmarks of the disease, there is evidence that non-motor symptoms might precede motor symptoms, particularly disorders such as depression and hyposmia<sup>4</sup>. Among these non-motor symptoms, CD (or progressive cognitive decline) becomes a critical problem in the majority of patients and its results are often more severe than motor symptoms<sup>3</sup>. CD is present in around 25% of patients at diagnosis, and finally leads to Parkinson's disease dementia in up to 80% of patients within 10 years after diagnosis<sup>5,6</sup>.

Alexithymia is another non-motor symptom of PD. It is a personality trait which is defined as a cognitive-affective disorder characterized by problems in understanding emotional stimulus or describing them to other individuals, and also an inability to discriminate these from bodily sensa-

Similarities és a DDT alsókálák pontszámai ( $r = -0,70$ ;  $p=0,02$ ), valamint a külső orientáltságú gondolkodás alsókála pontszámai ( $r = -0,77$ ;  $p<0,01$ ) között. Összefüggés volt kimutatható a végrehajtó funkció Z alsókála és a TAS-20-pontszámok középértéke ( $r = -62$ ;  $p=0,03$ ), valamint a DDF alsókála pontszámai között ( $r = -0,70$ ;  $p=0,01$ ).

**Következtetés** – Összefüggés volt kimutatható az alexithymia és a visuospatialis, valamint a végrehajtó funkciókat mérő tesztek eredménye között. Az alexithymia és a depresszív tünetek között szintén szignifikáns összefüggést találtunk. Az alexithymia megléte fel kell hívja a klinikus figyelmét a párhuzamosan fennálló kognitív zavarra.

**Kulcsszavak:** *Parkinson-kór, alexithymia, kognitív zavar, visuospatialis funkciók, végrehajtó funkciók*

tions<sup>7</sup>. Few studies have shown that the pathogenesis of alexithymia and CD in PD frequently share common pathways (frontal areas, specifically the anterior cingulate cortex/ACC and prefrontal cortex)<sup>8</sup>. However, studies focused on elucidating the relationships between alexithymia and CD in patients with PD are lacking.

Purpose of the present study was to investigate the relationships and possible correlations between alexithymia, neuropsychiatric symptoms and CD in patients with PD.

## Methods

Forty-five patients who were diagnosed as having idiopathic PD by a movement disorder neurologist according to United Kingdom Brain Bank Criteria<sup>9</sup> were consecutively enrolled in this study from the Neurology Department of the Bezmialem Foundation University Hospital outpatient clinic between August 2017 and July 2018. The study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the "Declaration of Helsinki" and was approved by the Ethical Committee of the Bezmialem Foundation University Hospital. Informed consent (written) was obtained from the participants after the nature of the procedures had been fully explained. Exclusion criteria were as follows: having vitamin B12 or folate deficiency, severe anemia, hypo- or hyperthyroidism, end-stage liver or kidney diseases, using psychiatric medications, having a history of stroke, dementia, any kind of brain surgery. Ten patients were excluded from the study according to our exclusion criteria.

Disease severity was determined via the Hoehn and Yahr Scale (HYS)<sup>10</sup> in all patients. Routine

**Table 1.** Correlations\* of cognitive tests and Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20) and subscales scores

Cognitive Domains	Neuropsychological Tests	TAS- 20 Total Score	TAS-20 Subscale Scores		
			Difficulty in identifying feelings	Difficulty in describing feelings	External oriented thinking
Attention	Digit Span: Forward	r=0.04, p=0.91	r=0.35, p=0.32	r=-0.20, p=0.58	r=-0.83, p=0.82
	Backward	r=0.28, p=0.44	r=-0.93, p=0.80	r=0.39, p=0.26	r=0.46, p=0.19
Visuospatial Functions	Benton Judgement of Line Orientation Test	r=0.31, p=0.38	r=-0.09, p=0.80	r=0.58, p=0.08	r=0.27, p=0.45
	Benton Face Recognition WMS** Visual Reproduction Subtest	r=-0.14, p=0.71	r=-0.26, p=0.46	r=0.16, p=0.67	r=-0.31, p=0.39
	Clock Drawing Test	r=-0.72, p=0.02	r=-0.74, p=0.02	r=-0.49, p=0.16	r=-0.52, p=0.12
Executive Functions	Stroop Test	r=0.02, p=0.96	r=0.23, p=0.52	r=-0.09, p=0.80	r=-0.14, p=0.69
	WAIS*** Similarities Phonemic	r=-0.71, p=0.02	r=-0.32, p=0.36	r=-0.70, p=0.02	r=-0.77, p=0.009
	Verbal Fluency: (KAS)	r=-0.51, p=0.13	r=-0.31, p=0.38	r=0.59, p=0.07	r=-0.29, p=0.41
	Semantic Verbal Fluency: (Animal)	r=0.72, p<0.01	r=-0.66, p=0.04	r=-0.66, p=0.04	r=-0.55, p=0.09
Verbal Memory	Immediate Recall				
	Verbal memory processing test total score	r=-.043, p=0.21	r=-0.18, p=0.61	r=-0.39, p=0.26	r=-0.43, p=0.22
	WMS Logical memory test (immediate recall)	r=-0.50, p=0.14	r=-0.32, p=0.37	r=-0.42, p=0.23	r=-0.53, p=0.12
	Delayed Recall				
	Verbal memory processing test (spontaneous recognition)	r=-0.23, p=0.53	r=-0.01, p=0.98	r=-0.40, p=0.26	r=-0.13, p=0.73
	WMS Logical memory test (delayed recall)	r=-0.49, p=0.16	r=-0.48, p=0.16	r=-0.28, p=0.44	r=-0.46, p=0.19
Visual Memory	WMS Visual reproduction subtests:				
	WMS I: immediate recal	r=-0.30, p=0.40	r=-0.09, p=0.81	r=-0.32, p=0.37	r=-0.37, p=0.30
	IWMS II: delayed recall	r=-0.39, p=0.27	r=-0.74, p=0.01	r=-0.06, p=0.87	r=-0.07, p=0.85
Language	Boston Naming Test	r=0.99, p=0.79	r=0.41, p=0.24	r=-0.03, p=0.93	r=-0.26, p=0.47

\*Partial Correlations, controlling for age, education level, GDI score.

\*\* WMS: Wechsler Memory Scale

\*\*\*WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

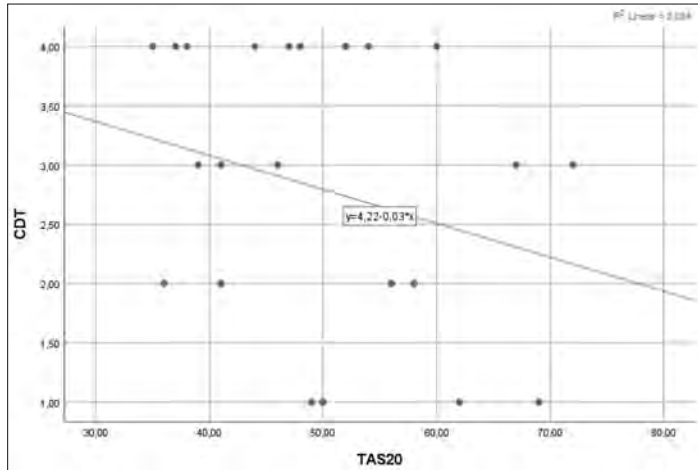
hemogram, biochemical and hormonal tests including thyroid functions were performed at enrollment. The duration of the disease and family history were noted. The Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)<sup>11</sup> and Geriatric Depression Inventory (GDI)<sup>12</sup> were performed in all patients. Neuropsychological evaluation and tests were performed by trained occupational therapist and evaluated by a neuropsychologist experienced in general neurology and movement disorders.

**Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20):** This scale is comprised of 20 items which measure alexithymia based on the evaluation of 3 subscales (recognition of feelings, expression of feelings and external-oriented thinking). Each item is rated on a 5-point Likert scale. Based on total score (ranging from 20 to 100), the presence and degree of alex-

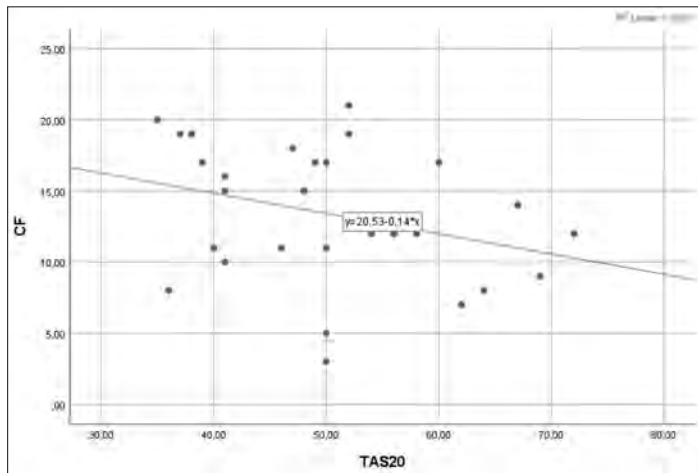
ithymia is determined as follows: 50 points is defined as no alexithymia, 51-60 points indicates high possibility for alexithymia, while those with a score in excess of 61 points are accepted to have definite alexithymia<sup>13</sup>.

**Geriatric Depression Scale (GDS):** The 'long form' of the GDS (GDS-30) is a scale consisting of 30 questions answered with either 'yes' or 'no'. Each item represents 1 point; a score of 0-9 is accepted as normal, 10-19 is defined as mild depression, and >20 points is defined as severe depression. The Turkish language translation, validity and reliability of the GDS-30 have been performed<sup>14, 15</sup>.

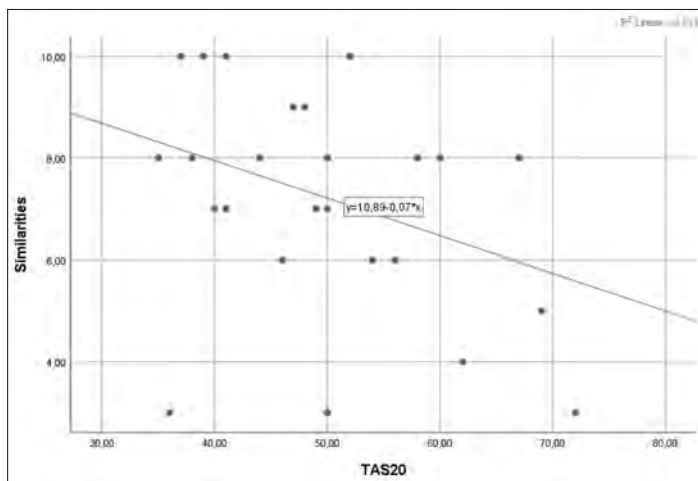
**Neuropsychological evaluation** consisted of Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) Number Range, WMS-R Visual Production Test, Verbal Memory Process Test, WMS Logical



**Figure 1.** Correlations between Clock drawing test (CDT) and Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20)



**Figure 2.** Correlations between Category Fluency (CF) and Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20)



**Figure 3.** Correlations between similarities and Toronto Alexithymia Scale- 20 (TAS-20)

Memory, Benton Line orientation Test, Benton Face Recognition Test, Stroop Test, WMS Mental Control, Boston Naming Test, Verbal Fluency Tests (Animal Counting, KAS- verbal fluency test, Fruit-Name Fluency), Clock drawing test. Turkish version of a neuropsychological test battery was prepared to evaluate different domains of cognitive function including attention, executive function (EF), visuospatial functions (VSF), verbal memory (VeM) (immediate recall-IR and delayed recall-DR), visual memory (ViM) (IR and DR) and language. Turkish version of mentioned tests were used<sup>16-20</sup>. Neuropsychological evaluation of the participants was carried out by an occupational therapist experienced in neuropsychological testing and interpreted by a neuropsychologist blinded to patient data. Distribution of tests by cognitive domains can be seen in **Table 1**.

#### STATISTICAL ANALYSIS

The SPSS version 21.0 computer software (IBM, Armonk, NY, USA) was used for all statistical analyses. Descriptive statistical methods were used to analyze the data and frequency, percentage, mean, and standard deviation were used to describe the demographic characteristics of patients. Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationship between HYS and TAS-20 score. Z scores were calculated for each cognitive domain. The relationship between alexithymia and cognitive domains were analyzed using partial correlation analysis controlling for age, gender, education level and GDI scores. The partial correlation analysis let us to avoid the effect of age, gender, educational level, depressive symptoms on cognitive functions and alexithymia levels. P values less or equal to 0.05 were considered to show statistical significance.

#### Results

A total of thirty-five patients (mean age  $71.2 \pm 10.5$  years, 22 male/13 female) with PD were included in the study. The mean duration of the disease (years) was  $6.5 \pm 3.8$ , and the mean HYS score was  $1.5 \pm 0.5$ . Demographic characteristics of the study group are given in **Table 2**. The mean TAS-20 score was  $49.9 \pm 10.2$  and GDI score was  $10.3 \pm 6.7$ .

#### CORRELATIONS OF ALEXITHYMIA LEVELS

There was no correlation between TAS- 20 and HYS scores ( $r=0.23$ ,  $p=0.24$ ). TAS-20 scores were found to demonstrate a significant and negative cor-

relation with WAIS similarities test scores ( $r=-0.71$ ,  $p=0.02$ ), clock drawing test scores ( $r=-0.72$ ,  $p=0.02$ ), and semantic verbal fluency ( $r=-0.77$ ,  $p<0.01$ , **Table 1**) (**Figure 1, 2, 3**). Correlation analysis revealed a significant correlation between TAS-20 score and GDI score ( $r=0.44$ ,  $p=0.03$ ).

#### *Correlations between alexithymia and cognitive domains*

Executive function Z score was correlated with the mean TAS-20 score ( $r=-.62$ ,  $p=0.03$ ) and difficulty describing feelings subscale score ( $r=-0.70$ ,  $p=0.01$ ).

#### *Correlations of alexithymia subscales*

*Difficulty identifying feelings* subscale scores were negatively correlated with the clock drawing test score ( $r=-0.74$ ,  $p=0.01$ ), and semantic verbal fluency test score ( $r=-0.66$ ,  $p=0.04$ ), visual memory delayed recall ( $r=-0.74$ ,  $p=0.01$ ), visual memory immediate recall ( $r=-0.74$ ,  $p=0.01$ ).

*Difficulty describing feelings* subscale scores were negatively correlated with semantic verbal fluency test score ( $r=-0.66$ ,  $p=0.04$ ) and WAIS similarities score ( $r=-0.70$ ,  $p=0.02$ ).

*Externally oriented-thinking* subscale scores were negatively correlated with WAIS similarities score ( $r=-0.77$ ,  $p=0.01$ ).

Correlations between TAS-20 subscales and cognitive tests can be seen in **Table 1**.

## Discussion

With regard to the main issue of the present study, our data suggest a specific association between alexithymia and CD including visual-spatial abilities and executive functions. Our findings demonstrated a reverse and significant relationship between alexithymia levels and clock drawing, similarities, verbal fluency. We also found that alexithymia score was significantly correlated with the presence of depressive symptoms in patients with PD.

In the last three decades, non-motor symptoms of PD have become well recognized. Impairments of several cognitive domains, including working memory and executive functions, visuospatial skills have been shown to develop in the early stages of PD. Recent data have shown a reduction in the connection pathways that lie within the frontostriatal tract, suggesting that these are related to cognitive and behavioral disorders in patients with PD<sup>21, 22</sup>. Alexithymia is a behavioral non-motor symptom of PD which has received little attention<sup>23</sup>. Previous

**Table 2.** Demographic features of the study group

	n=35
Age, years	71.17 ± 10.51
Gender	
Male	22 (62.8%)
Female	13 (37.2%)
Education	
Illiterate, n	2 (5.7 %)
Literate, n	4 (11.4 %)
Primary school, n	27 (77.1%)
High School, n	2 (5.7%)
Toronto alexithymia scale-20 score (mean)	49.9 ± 10.2
Geriatric depression inventory score (mean)	10.3 ± 6.7

Data are presented as mean ± Standard deviation

researches showed that the prevalence of alexithymia was significantly higher in PD patients than in healthy subjects<sup>23-25</sup>. Studies involving neuroimaging have shown that alexithymia may be caused by problems in frontal areas, especially the prefrontal cortex, and some studies suggested that connections between basal ganglia and prefrontal pathways are important in the emotional dysregulation observed in PD<sup>24</sup>. With this shared neuroanatomical background of CD and alexithymia in mind, we hypothesized that alexithymia is related with CD, especially associated with these brain structures which include frontal functions such as executive function, and visuospatial processing. It has been shown that impairment of executive functions is related to frontostriatal disorders in PD<sup>26</sup>. Previous studies demonstrated a relationship between alexithymia and executive dysfunction which was explained by the ‘frontal model’ of alexithymia<sup>7, 8, 27, 28</sup>. Our study supports their findings: we found relationship between alexithymia levels and similarities, verbal fluency which evaluate executive functions. In addition, patients who experience difficulty describing their feelings have lower verbal fluency test scores.

Visuospatial dysfunction is another core symptom of CD in PD. *Bogdanova et al.* have revealed that the visuospatial cognitive component reflecting parietal dysfunction was affected in alexithymic PD patients<sup>8</sup>. High TAS-20 scores were found to be associated with low visual-spatial ability test scores, especially those involving emotional stimulus<sup>7, 8</sup>. This suggests an association in these patients between alexithymia and right hemisphere dysfunction, as the right hemisphere is particularly involved in processing visual-spatial information<sup>7</sup>. Our patients who have higher alexithymia levels have lower clock drawing test scores which reflect impaired visuospatial function.

Investigators focused their research on the relationship between neuropsychiatric symptoms and alexithymia in PD<sup>29-33</sup>. *Costa et al.* carried out the first study about alexithymia and its relationship with depression in PD<sup>31</sup>. *Poletti et al.* confirmed their results<sup>32</sup>. Considering their findings and our results, it is feasible to suggest that the presence of alexithymia may be associated with the development of affective disorders including depression.

The present study has some limitations to be mentioned. First, the number of patients involved in the study is relatively low. Nevertheless, despite the relatively low number of patients enrolled in the study, our findings point to the importance of alexithymia in patients with PD. Secondly there were not healthy controls, and pharmacotherapy of the patients was not mentioned. Future studies with cross sectional design are needed.

The strength of this study is that we performed a detailed neuropsychological evaluation.

Finally, the present study demonstrates that TAS-20 score, indicating the severity of alexithymia, is associated with CD and depressive symp-

toms in patients with PD. We believe that alexithymia, which is roughly defined as lack of the ability to express emotions, is associated with poor cognitive functions (especially executive function and visuospatial function) and presence of depression in patients with PD. Therefore, alexithymia should be a focus of interest for neurologists who are confront with PD patients, and the presence of alexithymia should alert physicians to the possibility of CD and possible depression.

#### FUNDING

*There is no funding source in this study.*

#### DISCLOSURE OF INTEREST

*The authors report no conflict of interest.*

#### ACKNOWLEDGEMENTS

*We thank the study participants and control subjects for their contributions to this study. Corresponding author thanks Turkish Neurological Society and Dr. Rumezra Kazancioğlu for their support.*

## REFERENCES

1. *Rizek P, Kumar N, Jog MS.* An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Cmaj* 2016;188(16):1157-65. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151179>
2. *Lee A, Gilbert RM.* Epidemiology of Parkinson disease. *Neurologic Clinics* 2016;34(4):955-65.
3. *Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 2006;5(3):235-45. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70373-8)
4. *Tibar H, El Bayad K, Bouhouche A, Haddou AB, Hachmia E, Benomar A, et al.* non-motor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life in a cohort of Moroccan patients. *Frontiers in Neurology* 2018;9:170. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00170>
5. *Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E.* Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: a review. *Movement Disorders* 2017;32(12):1655-66. <https://doi.org/10.1002/mds.27135>
6. *Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG.* The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 2008;23(6):837-44. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
7. *Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C.* Neuropsychological correlates of alexithymia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2007;13(6):980-92. <https://doi.org/10.1017/s1355617707071329>
8. *Bogdanova Y, Cronin-Golomb A.* Alexithymia and apathy in Parkinson's disease: neurocognitive correlates. *Behavioural Neurology* 2013;27(4):535-45. <https://doi.org/10.1155/2013/682393>
9. *Daniel SE, Lees AJ.* Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl* 1993;39:165-72.
10. *Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al.* Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017;32:1264-310. <https://doi.org/10.1002/mds.26904>
11. *Güleç H, Köse S, Güleç MY, Çitak S, Evren C, Borckardt J, et al.* Reliability and factorial validity of the Turkish version of the 20-item Toronto alexithymia scale (TAS-20). *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2009;19(3):214. <https://doi.org/10.1080/10177833.2010.11790647>
12. *Ertan T, Eker E.* Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures? *International Psychogeriatrics* 2000;12(2):163-72. <https://doi.org/10.1017/s1041610200006293>
13. *Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ.* The twenty-item Toronto Alexithymia Scale – I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research* 1994;38(1):23-32. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90005-1)
14. *Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1982;17(1):37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
15. *Durmaz B, et al.* Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. *Northern Clinics of Istanbul* 2018;5:216-20. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.85047>

16. *Tanör ÖÖ.* Öktem sözel bellek süreçleri testi. (Öktem-SBST) el kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği; 2011.
17. *Dincer ED, Karakas S.* Modelling the relationship between the neuropsychological tests of attention. *Klinik Psikiyatri Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18(1):31-40. <https://doi.org/10.5455/bcp>.
18. *Keskinkılıç C.* Standardization of Benton face recognition test in a Turkish normal adult population. *Turkish Journal of Neurology* 2008;14(3):179-90.
19. *Karakaş S, Erdoğan Bakar E, Doğutepe Dinçer E.* BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Yeti kinler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları BİLNOT Yetişkin, Konya. Eğitim Yayınevi. 2013.
20. *Bosgelmez S, Yıldız M, Yazıcı E, Inan E, Turgut C, Karabulut U.* Reliability and Validity of The Turkish Version of Cognitive Assessment Interview (CAI-TR). *Klinik Psikiyatri Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2015;25:365-80. <https://doi.org/10.5455/bcp.20150502064017>
21. *Papagno C, Trojano L.* Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. *Neurological Sciences* 2018;39(2):215-23. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3154-8>
22. *Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis PJ, Gordon MF, Feigin A, et al.* An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2006;28(7):1127-44. <https://doi.org/10.1080/13803390500246910>
23. *Assogna F, Palmer K, Pontieri FE, Pierantozzi M, Stefani A, Gianni W, et al.* Alexithymia is a non-motor symptom of Parkinson disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2012;20(2):133-41. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318209de07>
24. *Assogna F, Cravello L, Orfei MD, Cellupica N, Caltagirone C, Spalletta G.* Alexithymia in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016;28:1-1. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.021>
25. *Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C.* Prevalence and characteristics of alexithymia in Parkinson's disease. *Psychosomatics* 2010;51(1):22-8. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(10\)70655-1](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(10)70655-1)
26. *Costa A, Caltagirone C.* Alexithymia in Parkinson's disease: a point of view on current evidence. *Neurodegenerative Disease Management* 2016;6(3):215-22. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0001>
27. *Poletti M, Frosini D, Pagni C, Lucetti C, Del Dotto P, Tognoni G, et al.* Alexithymia may modulate decision making in patients with de novo Parkinson's disease. *Functional Neurology* 2011;26(3):127. <https://doi.org/10.1159/000322029>
28. *Delle-Vigne D, Kornreich C, Verbanck P, Campanella S.* Subclinical alexithymia modulates early audio-visual perceptive and attentional event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;8:106. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00106>
29. *Grynberg D, Chang B, Corneille O, Maurage P, Vermeulen N, Berthoz S, et al.* Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs): systematic review, unanswered questions and further perspectives. *PloS One* 2012;7(8):e42429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042429>
30. *Goerlich-Dobre KS, Probst C, Winter L, Witt K, Deuschl G, Möller B, van Eimeren T.* Alexithymia – an independent risk factor for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2014;29(2):214-20. <https://doi.org/10.1002/mds.25679>
31. *Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C.* Alexithymia in Parkinson's disease is related to severity of depressive symptoms. *European Journal of Neurology* 2006;13(8):836-41. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01216.x>
32. *Poletti M, Frosini D, Pagni C, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, et al.* Alexithymia is associated with depression in de novo Parkinson's disease. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2011;80(4):251-3. <https://doi.org/10.1159/000322029>
33. *Poletti M, Frosini D, Pagni C, Claudio L, Paolo DD, Roberto C, et al.* alexithymia is associated with impulsivity in newly-diagnosed, drug-naïve patients with Parkinson's Disease: an affective risk factor for the development of impulse-control disorders? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2012;24(4):E36-7. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11110326>

# A THORACALIS PORCKORONG-SÉRVESEDÉS HÁTSÓ TRANSDURALIS FELTÁRÁSA SORÁN NYERT KORAI TAPASZTALATOK A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, IDEGSEBÉSZETI KLINIKÁN

Márkos-Gergely Gellérd, Wafra Kerim, Balázsfi Márton, Szegeti Andrea, Barzó Pál

SZTE, SZAKK, Idegsebészeti Klinika, Szeged

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0207> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## EARLY EXPERIENCES IN SURGICAL TREATMENT OF THORACIC DISC HERNIATION FROM POSTERIOR TRANSDURAL APPROACH AT NEUROSURGERY CLINIC SZEGED UNIVERSITY

Márkos-Gergely G, MD; Wafra K, MD; Balázsfi M, MD; Szegeti A, MD; Barzó P, MD

*Ideggyogy Sz* 2020;73(5-6):207-212.

**Bevezetés** – A háti porckorongsér, és a sebészi megoldását igénylő esetek ritka előfordulása miatt az alkalmazott feltárások a mai napig is kihívást jelentenek, és hatékonyságuk is vita tárgyát képezi. A hazai gyakorlatban elterjedt leggyakrabban alkalmazott feltárások (costotransversectomia, laminectomia) mellett számos egyéb módszer is létezik, így a torakoszkópos műtéti eljárás és a hátsó transduralis feltárás. Egy eset bemutatása kapcsán az SZTE Idegsebészeti Klinikán és Magyarországon először alkalmazott hátsó transduralis sequesterectomia műtéti technikáját és előnyeit kívánjuk elemezni.

**Esetismertetés** – Az 50 éves, achondroplasiás nanismusban szenvedő beteget 2011 óta több alkalommal operáltuk progresszív, több szegmensre terjedő, myelopathiát okozó nyaki porckorongsér miatt. Visszatérő paraparesise hátterében végül porckorongsérvek igazolódtak a Th. VIII. és Th. IX. magasságokban. Miután intraoperatív elektrofiziológia alkalmazása a korábbi nyaki myelopathia miatt nem volt kivitelezhető, a legjobb és legbiztonságosabb vizuális kontrollt biztosító, hátsó transduralis feltárást alkalmaztuk.

**Következtetések** – Megítélésünk szerint a hátsó transduralis feltárás megfelelő tapasztalattal rendelkező sebész számára eredményesebb és hozzáférhetőbb alternatívát kínál, szemben a hagyományos vagy technikailag nehezen kivitelezhető, speciális eszköztárat igénylő, nagy szövődésményrátájú feltárásokkal.

**Background** – Because of the rare occurrence of thoracic disc herniation and surgery needed treatment the used approaches and their efficiency are still subjects of discussions. In Hungarian practice, the most frequent explorations are costotransversectomy and laminectomy, but there are many other important methods available like thoracoscopic and posterior transdural approaches. This case report will present the benefits and the surgical procedure of posterior transdural sequesterectomy, carry out for the first time in Hungary at the Neurosurgical Department on Szeged University.

**Case presentation** – A 50-year-old female patient with achondroplastic nanism has been operated several times since 2011. She suffered from a progressive, multi-segment affected degenerative discopathy and myelopathy. Finally in the background of the recurrent paraparesis was confirmed thoracic disc herniations at the levels of T8 and T9. The use of intraoperative electrophysiology was not feasible, because the earlier described cervical myelopathy. For this reason we used the posterior transdural approach, as the best and safest, visual control warranted technique.

**Conclusions** – The posterior transdural approach offers an alternative option for experienced surgeons, furthermore in contrast with traditional, technically difficult to implement or special instrumentation demanding approaches this technique seems to be more efficient.

**Kulcsszavak:** gerincsebészet, háti porckorongsér, hátsó transduralis feltárás

**Keywords:** spine surgery, thoracic disc herniation, posterior transdural approach

Levelezési cím (correspondence): Dr. MÁRKOS-GERGELY Gellérd, Szegedi Tudományegyetem, SZAKK, Idegsebészeti Klinika; 6725 Szeged, Borbás u. 23. E-mail: markosggellerd@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-8111-0150>

Érkezett: 2019. április 16. Elfogadva: 2020. április 12.



A háti porckorong-sérvesedés gyakorisága 1/1 000 000, az összes korongsérvesedések 0,25–0,75%-át és az operálandó porckorong-sérvesedések kevesebb mint 4%-át teszi ki. Etiológiáját tekintve többségében degeneratív, de az esetek negyedében traumás eredetre is visszavezethető<sup>1</sup>.

A sérvesedés elhelyezkedésének megfelelően okozhat gyöki, vagy úgynevezett hosszúpályatüneteket<sup>2</sup>. Sebészi szempontból fontos megemlíteni a porckorongsérv jellegét, ami az elhelyezkedésével meghatározza a műtét időtartamát, és a választandó sebészi feltárás típusát is. Jellegét illetően lágy („soft discus”), szervült, illetve elmeszesedett („hard disc”) porckorongsérvről beszélhetünk<sup>3</sup>.

A leggyakoribb anatómiai magasság az esetek 75%-ában a Th. VIII-as csigolya és az alatta levő szegmentumok<sup>4</sup>.

Műtéti indikációt az állandó fájdalom, a súlyos vagy progresszív myelopathia képez. A gyöki fájdalmak műtéti megoldása nem egyértelműen alátámasztott a myelopathiával szemben, ami abszolút műtéti indikációt jelent<sup>5</sup>.

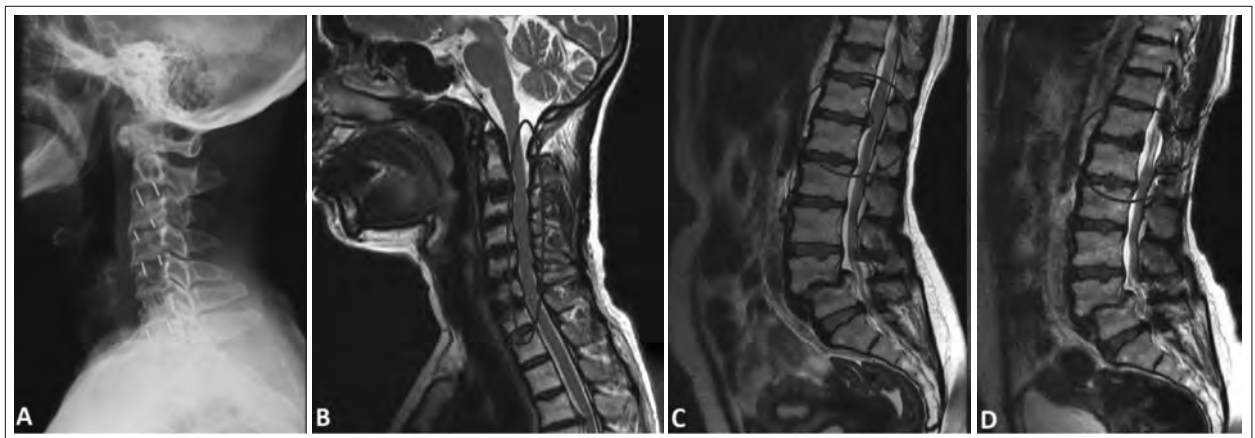
A választandó sebészi feltárás típusa a mai napig is vita tárgyát képezi, és továbbra is kihívást jelent biztonságos és viszonylag egyszerű sebészi eljárást találni, főleg a centrális és elmeszesedett porckorongsérv esetében. Az előbb felsorolt okokból a háti gerincszakasz porckorong-sérvesedésének ideális feltárása elsősorban biztonságos, széles körben alkalmazható, megfelelő hozzáférést nyújt a porckoronghoz, a sequesterhez (annak minőségétől és elhelyezkedésétől függetlenül), kellő vizuális kontrollt biztosít a myelonhoz, és vongálásának esélyét minimalizálja. A fentiekben felsorolt kritériumoknak eleget téve a hátsó transduralis feltáráson keresztül elvégzett discectomia, sequesterectomia ígé-

retes alternatíva lehet. Az alább bemutatásra kerülő, az aktuális állapot és kockázathordozó körülmények miatt különleges megoldást igénylő esetünk módot kínál arra, hogy a kérdést áttekintsük, és felhívjuk a figyelmet arra, hogy a háti korongsérvesedés esetében a transduralis módszert sikerrel alkalmazzuk.

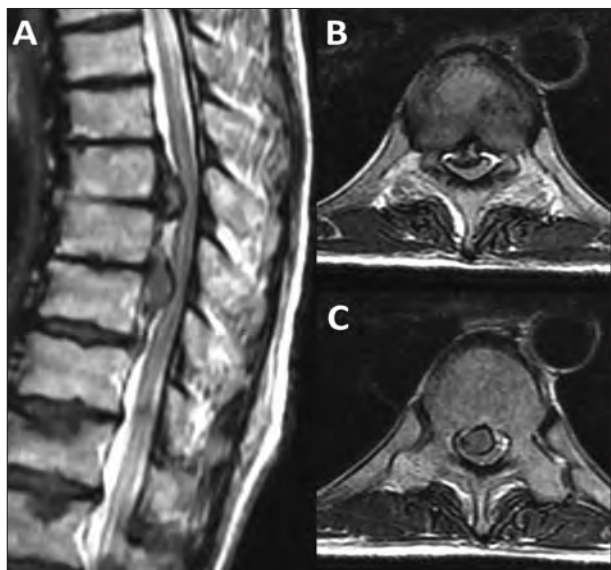
## Esetismertetés

Az achondroplasiás nanismusa miatt ismert, felvételek 50 éves nőt több alkalommal kezeltük klinikánkon multiszegmentális degeneratív dyscopathia okozta tünetek és panaszok miatt. Az elmúlt években három alkalommal operáltuk nyaki (CII-től CVI-ig discectomia és cage-implantáció történt), illetve egy alkalommal XII. háti porckorong-sérvesedése miatt (**1. ábra**).

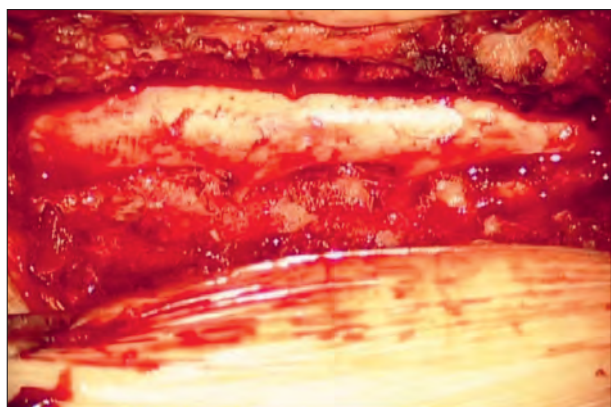
A beteg jelen felvételek elmondta, hogy új keletű panaszai közel fél éve kezdődtek mindkét alsó végtagjában térdtől distalis irányba terjedő, bal oldali túlsúlyú izomgörcsök formájában. Ennek folytán járni már segédeszközzel, járókerettel sem volt képes. A beteg vizsgálatok a háti-ágyéki gerincszakasz mozgásai beszűkültek. A Lasegue-tünet mindkét oldalon 60 foknál pozitív volt; az alsó végtagi spasticitas miatt ez a tünet korlátozottan értékelhető. Mindkét oldalon renyhe patella-, és a bal alsó végtagon élénk Achilles-reflex volt észlelhető, kóros reflex nélkül. Az öregujj bal oldali dorsalflexiója 1/5-ös izomerejű, a plantarflexió és combextenzió mindkét oldalon 2-3/5 mértékű. Az emlősióktól a törzsen, és mindkét alsó végtagon háttározott érzéscsökkenést jelzett. Vegetatív funkciók rendben voltak. A háti gerincről készített MR-felvételeken Th. VIII. és Th. IX. porckorongok ma-



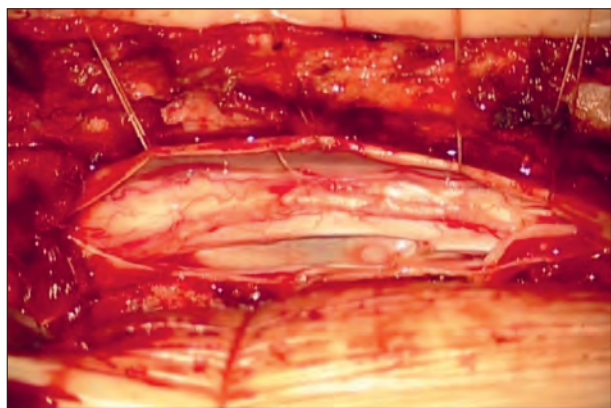
**1. ábra.** Az oldalirányú nyakigerinc-röntgenfelvételeken CII-től CVI-ig végzett discectomiák és a megfelelő helyzetben ábrázolódó cage implantátumok láthatók (A), a nyílirányú nyakigerinc-MRI-felvételen a felszabadított nyaki gerincvelő látható visszamaradt kiterjedt myelopathiás jelintenzitással (B). A jobb oldali képeken a Th. XII-es porckorongsérv (C) és a Th. XII-es porckorongsérv eltávolítása utáni állapot látható (D)



**2. ábra.** Preoperatív T2-súlyozott thoracalis gerinc-MRI-felvételeken saggitalis síkban (A), illetve axiális síkban ábrázolt myelonkompressziót okozó Th. VIII-as (B) és Th. IX-es (C) porckorong-sérvesedések láthatók



**3. ábra.** Jobb oldali Th. VIII. és Th. IX. csigolyák hemilaminectomiás feltárása; a dura, illetve a T8, T9 idegyökök látótérbe hozását láthatjuk

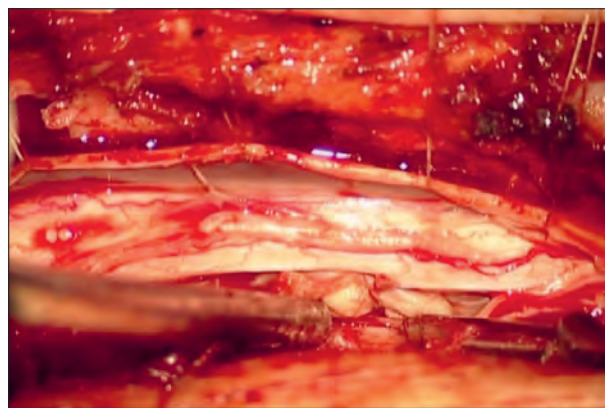


**4. ábra.** Jobb oldali posterolateralis duranyitás, a myelon látótérbe hozása, durakiöltések alkalmazása

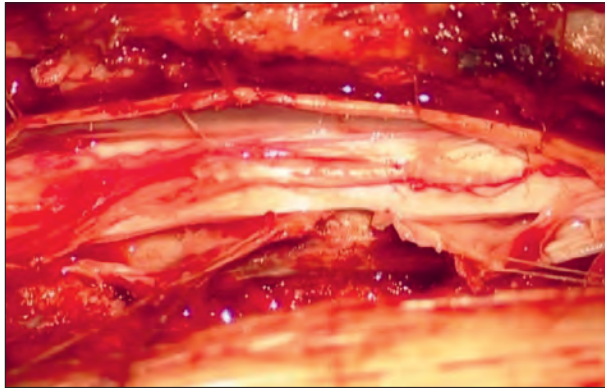
gasságában jelentős gerincvelő-kompressziót okozó hatalmas porckorongsérvek igazolódtak. A gerincvelőben myelopathiára utaló jelintenzitás mutatkozott (**2. ábra**).

A beteg fokozott biztonsága érdekében preoperatív előkészítése során elektrofiziológiai vizsgálat történt. A műtét előtt SSEP és MEP baseline-jainak felvételére került sor. A korábbi nyaki és jelenlegi háti myelopathiája miatt azonban az eredmények értékelhetetlenek voltak, így az intraoperatív elektrofiziológiai monitorozást el kellett vetnünk. Tekintettel a sérvek többszörös jellegére és centrális elhelyezkedésére, valamint a fennálló myelopathiára, a legjobb vizuális kontrollt biztosító, és így a legbiztonságosabbnak vélt hátsó transduralis feltárás technikáját választottuk, hemilaminectomiás feltárásból.

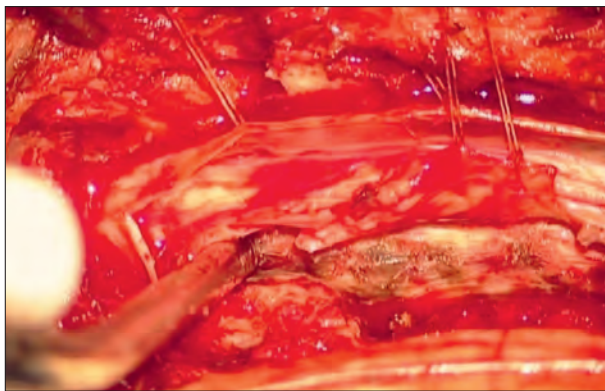
A műtéti magasság röntgen-képerősítővel történő azonosítását követően középvonali metszést és egyoldali subperiostalis izomleválasztást végeztünk. A műtéti feltárást háti VIII. és IX. hemilaminectomiával és részleges facetectomiával folytattuk (**3. ábra**). A sérvek magasságában a duraszák előemelkedett, azok térfoglaló hatása liquorlebecsátást követően még szembetűnőbb volt. Mikroszkóp alatt posterolateralis duranyitást végeztünk, majd a ligamentum denticulatumok átmetszésével és kiöltésével a gerincvelőt enyhén kiemeltük (**4. ábra**), ezt követően haránt irányú durametszést végeztünk (**5. ábra**), így a gerincsatorna mellső része egy szűk folyósón keresztül megközelíthetővé vált. A gerincvelő mellett a myelon érintése nélkül teljes szemkontroll alatt sequesterectomia, illetve dissectomia elvégezhető, az eljárás lényege a gerincvelő érintésmentes („no-touch”) technikával történő bánásmódja. Esetünkben a Th. IX-es porckorongsérv eltávolítása során a gerincvelő minimális eltartására volt szükség, ami a feltárásnak köszönhetően a gerincvelő vongálása és sérülése nélkül történt (**6. ábra**). Elmeszesedett sérv esetén kis átmérőjű, ma-



**5. ábra.** Th. VIII-as porckorong magasságában haránt durametszés, illetve a sequester látótérbe hozása látható



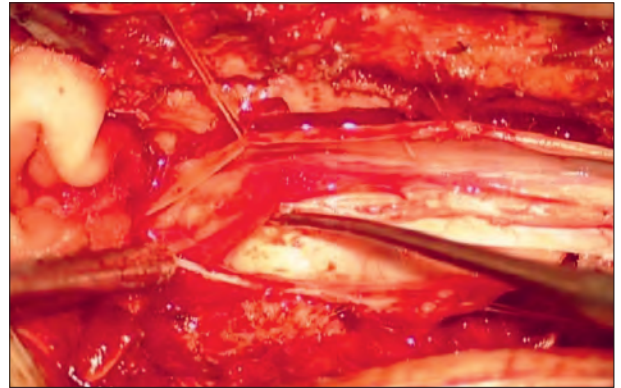
**6. ábra.** A megtörtént Th. VIII-as sequesterectomia, illetve az érintetlen gerincvelő



**8. ábra.** Th. IX. sequesterectomia és a mobilizált gerincvelő

gas fordulatszámú fűrő alkalmazható a sequester elfúrásához, illetve nagyobb munkaterület képzéséhez. A porckorongok és a sequesterek látótérbe hozását követően Th. VIII. és Th. IX. sequesterectomiát végeztünk, dissectomia nélkül (**7., 8. ábra**). A dura zárását egyszerű tovaftató öltésekkel és spongostanszivacs behelyezésével végeztük. A sebet három rétegben szívódrén felett zártuk.

A műtét utáni időszak zavartalan volt, a beteg idegrendszeri állapotában a közvetlen posztoperatív szakban változás nem jelentkezett, később lassú javulás indult. A műtét tartamát tekintve az irodalomban talált átlag 215 perchez képest kiemelkedően rövidebb idő, 120 perc alatt végeztük el a beavatkozást. A szakirodalomban talált 6 napos átlaghospitalizációhoz képest betegünk 16 napot töltött osztályunkon, ez idő alatt mobilizálását, gyógytornáztatását megkezdtük. Bentfekvése alatt neurológiai státusza fokozatosan javult, láz, sebgyógyulási zavar nem jelentkezett. Rehabilitációs kezelésének befejeztével a három hónapos ellenőrző vizsgálaton jelentős javulás volt észlelhető, járókerettel, majd később támbottal ismét járóképesse vált. Eredményeink az irodalomnak megfelelőek, ezen műtéti

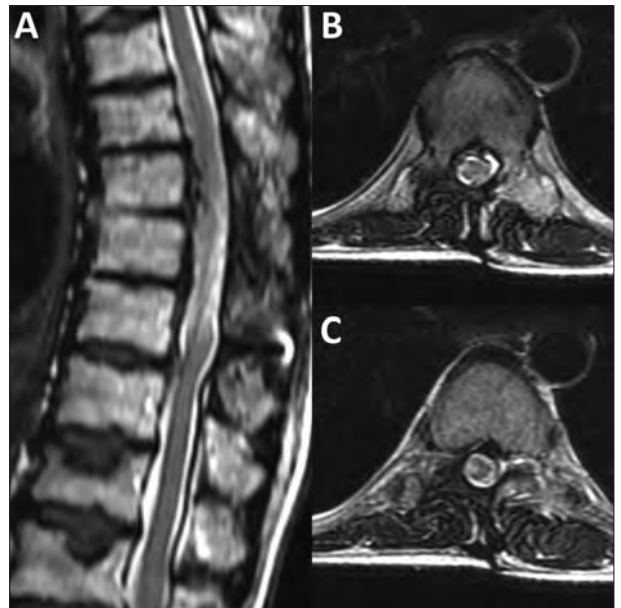


**7. ábra.** Th. IX. porckorongsérv látótérbe hozása

technikai alkalmazás után a betegek 92%-ánál a myelopathiás tünetek nagy mértékben vagy teljesen megszűnnek<sup>6</sup>. Az ellenőrző hátingerinc-MR-vizsgálaton a térfoglalás megszűntét igazoltuk (**9. ábra**).

## Megbeszélés

A hátsó transduralis feltárást Európában elsőként Maarten H. Coppes ismertette 2011 szeptemberében a *European Spine Journal* folyóiratban. A publikáció 13, thoracalis porckorong-sérvésedésben szenvedő, és hátsó transduralis feltáráson keresztül operált beteg anyagát dolgozta fel<sup>6</sup>. 2010-ben a koreai Sung-Jun Moon publikálta a módszer elődjének tekinthető



**9. ábra.** A T2-súlyozott saggitalis (A) és axiális síkú thoracalis MR-felvételeken láthatók az eltávolított Th. VIII-as (B) és Th. IX-es (C) porckorongsérvek, a térfoglalás megszűnése, illetve a szinte teljesen érintetlen gerincvelő

technikát, amely során szigorú betegszelekciót követően, csak „soft discusszal” rendelkező betegeket operált, teljes laminectomiát, majd vertikális durametszést követően sequestrectomiát végzett<sup>7</sup>.

A kórkép és az alkalmazott eljárások történeti áttekintése során több technikával találkozhattunk, amelyek közül sokáig a laminectomia<sup>8</sup> volt a preferált eljárás. A magas posztoperatív szövődésmérséka, illetve a sok esetben elmaradó állapotjavulás miatt hamar bebizonyosodott az eljárás insufficiens volta, így a módszer kikerült a mindennapos gyakorlatból, miután önmagában a laminectomia nagy mortalitási (13%) és morbiditási (32–35%) kockázattal jár. Megpróbálkoztak a módszer visszaállításával, ám az eredmények a korábbi szakirodalmi adatokat erősítették meg<sup>8–10</sup>.

Újabb feltárási típusokként jelentek meg a transpedicularis<sup>11</sup> és transfacet, a pediculust kímélő<sup>12</sup> technikák, amelyek lateralis porckorong-sérv esetén viszonylag egyszerűnek és biztonságosnak bizonyultak. Centrális háti porckorong-sérv esetén azonban ezek a feltárások is magas rizikót és morbiditást mutattak. Mivel a műtét behatárolt vizuális kontrollt tesz lehetővé, a myelon manipulálása mechanikai sérüléseket, illetve esetenként vérellátásának sérülését okozhatja. A porckoronghoz való előnyösebb vizuális hozzáférést biztosító megoldások a costotransversectomia<sup>13</sup>, a posterolateralis feltárás, illetve az anterolateralis transthoracalis<sup>14</sup> feltárás. E feltárási típusok hátránya invazivitásukban és magában az anatómiai feltárási terület fontosságában rejlik, mivel mediastinalis, pulmonalis, cardialis és nagyérsérülések emelkedett kockázatát hordozzák.

A costotransversectomia a hazai gyakorlat alap pillérének is tartható, jelentős javulást viszont csak az esetek 53%-ánál eredményez, kiváló eredmény csupán az esetek 12%-ánál észlelhető. A feltárás meszes, centrális elhelyezkedésű porckorong-sérvre csak korlátozottan alkalmazható, a fő szövődémtípusok a myelont ellátó artériák sérüléséből és a mellkasi szövődeményekből adódnak<sup>15</sup>.

A fentiek miatt többfajta, módosított costotransversectomiás eljárást is kidolgoztak, amelyekkel akár 86%-ra emelték a feltárás és a műtét eredményességét, viszont ezek a szövődésmérsékát növelve a feltárás fokozott invazivitását és kiterjesztését

vonták maguk után, továbbá az esetek jelentős részében (18%) a gerinc statikáját rontva gerincstabilizálást is szükségessé tettek<sup>16</sup>.

A minimálinvazív transthoracalis feltárás 42,8%-os szövődésmérséka mellett, érdemi neurológiai deficit nélkül, összességében megfelelő feltárási utat biztosított a centrális elhelyezkedésű sérvekhez is; tekintettel a feltárás minimálinvazív voltára, instrumentáció nem szükséges<sup>17</sup>.

A lateralis mini-open feltárást, ami jelenleg az egyik leghozzáférhetőbb és legeredményesebb feltárásnak tekinthető, először 2008-ban *Denivre* és munkatársai írták le. Összességében 80%-os sikerrátáról beszélhetünk 6,7%-os majorszövődésmérsékárny mellett<sup>18</sup>.

Kifejlesztésre került a minimálinvazív endoszkópos, torakoszkópos (VATS) eljárás is, ám ez speciális eszközparkot, illetve hosszú betanulási időt igényel. Eredményessége azonban önmagáért beszél: 75–84%-os javulást és betegelégedettséget eredményez, mindössze 30%-os szövődésmérséka mellett<sup>19–21</sup>.

A fentiekből látható, hogy a hagyományos feltárási módok eredményessége jelentősen elmarad a hátsó transduralis feltárás korai eredményeitől. Jóllehet a minimálinvazív eljárások eredményessége eléri az általunk bemutatott technika eredményeit, viszont speciális eszközparkot, és hosszú betanulási időt igényel. Jelenleg az eredmények a kevés esetszám miatt még nem reprezentatívak, de a régi gyakorlattal szemben szemmel látható jelentős pozitív irányú – tehát megfontolásra érdemes – különbséget mutatnak.

## Konklúzió

Tapasztalataink, illetve a fentiekben részletezett irodalmi adatok alapján mondható, hogy a háti szakasz porckorong-sérvesedésének (nagy meszes centrális elhelyezkedésű sérvek esetében is) műtéti kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkező sebész esetén a hátsó transduralis feltárás az egyik legeredményesebb és leghozzáférhetőbb alternatívát kínálja, szemben a hagyományos, technikailag nehezen kivitelezhető vagy speciális eszköztárat igénylő, nagy szövődésmérsékájú feltárásokkal.

## IRODALOM

1. *McInerney J, Ball PA*. The pathophysiology of thoracic disc disease *Neurosurg. Focus* 2000;9.
2. *Shirzadi A, Drazin D, Jeswani S, Lovely L, Liu J*. Atypical presentation of thoracic disc herniation: Case series and review of

the literature. *Case Reports in Orthopedics* 2013, Article ID 621476, 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2013/621476>

3. *Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ*. Lumbar disc nomenclature: version 2.0 Recommendations of the combined task

- forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *The Spine Journal* 2014;14:2525-45. <https://doi.org/10.1097/00007632-200103010-00006>
4. *Sarsılmaz A, Yencilek E, Özelçi Ü.* The incidence and most common levels of thoracic degenerative disc pathologies. *Turk J Phys Med Rehab* 2018;64(2):155-61. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2018.1302>
  5. *Court C, Mansour E, Bouthors C.* Thoracic disc herniation: Surgical treatment. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2018;104(1):S31-S40.
  6. *Coppes MH, Bakker NA.* Posterior transdural discectomy: a new approach for the removal of a central thoracic disc herniation. *EuroSpine J* 2012;21(4):623-8. <https://doi.org/10.1007/s00586-011-1990-4>
  7. *Moon S-J, Lee J-K.* The transdural approach for thoracic disc herniations: a technical note. *Eur Spine J* 2010;19(7):1206-11. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1294-0>
  8. *McCormick WE, Will SF, Benzel EC.* Surgery for thoracic disc disease. Complication avoidance overview and management. *Neurosurg Focus* 2000;9(4):13.
  9. *Steinmetz MP, Benzel EC.* Benzel's spine surgery techniques, complication avoidance, and management. 3th edition. *Thoracic Discectomy* 2012. p. 741-56.
  10. *Oitment C, Kwok D, Steyn C.* Calcified thoracic disc herniations in the elderly: Revisiting the laminectomy for single level disease. *Global Spine Journal* 2018. <https://doi.org/10.1177/2192568218806274>
  11. *Bilsky MH.* Transpedicular approach for thoracic disc herniations. *Neurosurg Focus* 2000;9(4):E3. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.4.4>
  12. *Carr DA, Volkov AA, Rhoiney DL.* Management of thoracic disc herniations via posterior unilateral modified transfacet pedicle-sparing decompression with segmental instrumentation and interbody fusion. *Global Spine Journal* 2017;7(6):506-13. <https://doi.org/10.1177/2192568217694140>
  13. *Kim KD, Babbitz JD, Mimbs J.* Imaging-guided costotransversectomy for thoracic disc herniation. *Neurosurg Focus* 2000;9(4):E7. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.4.7>
  14. *Arts MP, Bartels RH.* Anterior or posterior approach of thoracic disc herniation? A comparative cohort of mini-transsthoracic versus transpedicular discectomies. *The Spine Journal* 2013. [doi.org/10.1016/j.spinee.2013.09.053](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.09.053). <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.09.053>
  15. *Greenber MS.* Handbook of Neurosurgery Eighth Edition, Thoracic disc herniation page 1061-1066.
  16. *Pei B, Sun C.* Circumferential decompression via a modified costotransversectomy approach for the treatment of single level hard herniated disc between T10-L1. *Orthopaedic Surgery* 2016;8(1):34-43. <https://doi.org/10.1111/os.12223>
  17. *Russo AG, Balamurali G, et al.* Anterior thoracic foraminotomy through mini-thoracotomy for the treatment of giant thoracic disc herniations. *Eur Spine J* 2012;21(Suppl 2):212-20. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2263-6>
  18. *Snyder LA, Smith ZA.* Minimally invasive treatment of thoracic disc herniations. *Neurosurgery Clinics* 2014;25(2):271-7. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2013.12.006>
  19. *Hong-Fei N, Kai-Xuan L.* Endoscopic transforaminal thoracic foraminotomy and discectomy for the treatment of thoracic disc herniation. *Minimally Invasive Surgery* 2013; Article ID 264105:7. <https://doi.org/10.1155/2013/264105>
  20. *Ammerman JM, Caputy AJ.* Schmidek and Sweet: Operative Neurosurgical Techniques 2-Volume Set, 6th Edition, Video-Assisted Thoracoscopic Discectomy: Indications and Techniques, page 1843-51. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-6839-6.10160-1>
  21. *Anand N, Regan J.* Video-assisted thoracoscopic surgery for thoracic disc disease: classification and outcome study of 100 consecutive cases with a 2-year minimum follow-up period. *Spine* 2002;27(8):871-9. <https://doi.org/10.1097/00007632-200204150-00018>

# SIMULTANEOUS SUBDURAL, SUBARACHNOIDEAL AND INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE AFTER RUPTURE OF A PERIPHERAL MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSM

Katalin Anna BÉRES-MOLNÁR<sup>1</sup>, András FOLYOVICH<sup>1</sup>, Péter SZLOBODA<sup>2</sup>, Zsolt SZENDREY-KISS<sup>2</sup>, Dániel BEREZCKI<sup>3</sup>, Mária BAKOS<sup>4</sup>, György VÁRALLYAY<sup>5</sup>, Huba SZABÓ<sup>6</sup>, István NYÁRY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Stroke, Szent János Hospital, Budapest

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Szent János Hospital, Budapest

<sup>3</sup>Department of Neurology, Semmelweis University, Budapest

<sup>4</sup>Department of Radiology, Szent János Hospital, Budapest

<sup>5</sup>MR Research Center, Semmelweis University, Budapest

<sup>6</sup>Department of Pathology, Szent János Hospital, Budapest



English | <https://doi.org/10.18071/isz.73.0213> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## SUBDURALIS, SUBARACHNOIDEALIS ÉS ÁLLOMÁNYI VÉRZÉS EGYIDEJŰ KIALAKULÁSA PERIFÉRIÁS ARTERIA CEREBRI MEDIA ANEURYSMARUPTURA UTÁN

Béres-Molnár KA, MD; Folyovich A, MD, PhD; Szloboda P, MD; Szendrey-Kiss Zs, MD; Berezcki D, MD, PhD; Bakos M, MD; Várallyay Gy, MD; Szabó H, MD; Nyáry I, MD  
**Ideggyogy Sz 2020;73(5–6):213–216.**

The cause of intracerebral, subarachnoid and subdural haemorrhage is different, and the simultaneous appearance in the same case is extremely rare. We describe the case of a patient with a ruptured aneurysm on the distal segment of the middle cerebral artery, with a concomitant subdural and intracerebral haemorrhage, and a subsequent secondary brainstem (Duret) haemorrhage. The 59-year-old woman had hypertension and diabetes in her medical history. She experienced anomic aphasia and left-sided headache starting one day before admission. She had no trauma. A few minutes after admission she suddenly became comatose, her breathing became superficial. Non-contrast CT revealed left sided fronto-parietal subdural and subarachnoid and intracerebral haemorrhage, and bleeding was also observed in the right pontine region. The patient had leucocytosis and hyperglycemia but normal hemostasis. After the subdural haemorrhage had been evacuated, the patient was transferred to intensive care unit. Sepsis developed. Echocardiography did not detect endocarditis. Neurological status, vigilance gradually improved. The rehabilitation process was interrupted by epileptic status. Control CT and CT angiography proved an aneurysm in the peripheral part of the left middle cerebral artery, which was later clipped. Histological examination excluded mycotic etiology of the aneurysm and “normal aneurysm wall” was described. The

Az agyi állományvérzés leggyakoribb oka hypertonia, a subarachnoidealis vérzésé érmalformáció megrepedése, a subduralis haematomáé rendszerint koponyatrauma. E háromféle vérzés egy időben, közös okra visszavezethetően ritkán alakul ki. Az intracerebrális aneurysmák gyakorisága a Willis-körtől távolodva csökken, az a. cerebri media distalis szakaszán alig fordul elő, ezek az esetek szinte mindig úgynevezett mycoticus aneurysmák, melyek általában súlyos immundeficiens állapotokban, endocarditisben alakulnak ki. Az 59 éves nőbeteg anamnézisében hypertonia, diétával egyensúlyban tartott diabetes mellitus szerepelt. Trauma nem érte. Felvételére egy napja fennálló, mind kifejezettebb szótalálási nehézség, bal oldali fejtetői fájdalom miatt került sor. Felvételekor enyhe motoros aphasiát észleltünk. Érkezése után néhány perccel comatosussá vált, légzése felületes lett. CT-vizsgálattal bal oldalon, frontoparietálisan subduralis és subarachnoidealis vérzés, mellette állományvérzés ábrázolódott, jobb oldalon a ponsban is állományvérzés látszott. Haemostatika rendben volt. A subduralis haematoma evacuációját követően gépi lélegeztetésre volt szükség. Szepszis alakult ki, MRSA igazolódott. Széles spektrumú antibiotikum mellett többször szorult transzfúzióra. Echokardiográfia vegetációt nem igazolt. Neurológiai státusza, vigilitása fokozatosan javult, per os táplálhatóvá vált. A megkezdett rehabilitációt GM status epilepticus sza-

Correspondent: András FOLYOVICH, MD, PhD, Szent János Hospital, Department of Neurology and Stroke Center; 1125 Budapest, Diós árok 1–3. E-mail: andras.folyovich@janoskorhaz.hu

Érkezett: 2019. január 16. Elfogadva: 2019. április 6.

brain stem haemorrhage – Duret bleeding – was presumably caused by a sudden increase in intracranial pressure due to the supratentorial space occupying process and consequential trans-tentorial herniation. This case is a rarity, as the patient not only survived, but lives an active life with some residual symptoms.

**Keywords:** intracranial haemorrhage, distal aneurysm of middle cerebral artery, Duret haemorrhage

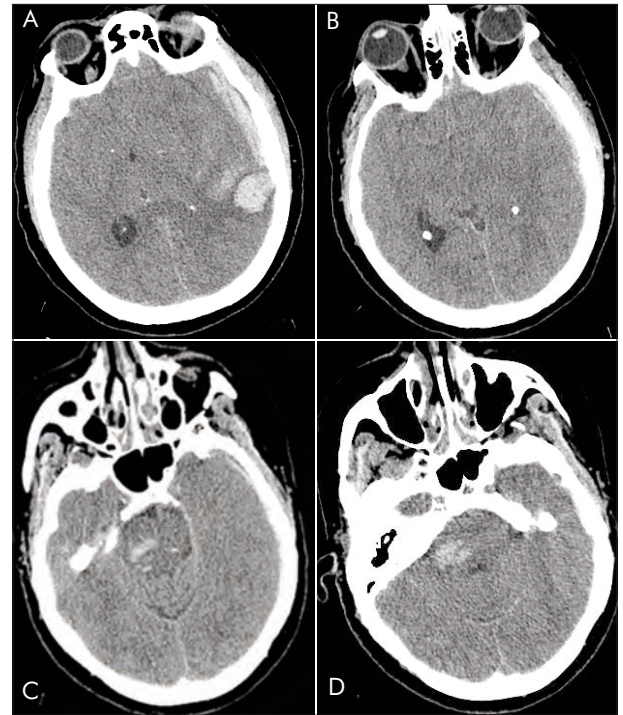
**N**on-traumatic cause of intracerebral, subarachnoid and subdural haemorrhage is usually different, but simultaneous occurrence in a single case is extremely rare. We describe the medical history of a patient, who was presented with all three types of intracerebral bleeding due to the rupture of a distant, cortical middle cerebral artery aneurysm.

### Case report

The 59-year-old female had hypertension and diabetes, but had not suffered any trauma previously. She also had recurrent spells of dizziness for ten years and a long-lasting left-sided headache for one year. She was admitted because of pronounced difficulty to find words; slight motor-type aphasia was diagnosed. No other neurological signs could be observed. In a few minutes after admission the patient suddenly became comatose, and CT scan revealed subdural collection of blood virtually over the whole convexity on the left side, and an intracerebral haematoma adjacent to the cortical surface in the left posterior fronto-temporal region together with signs of local subarachnoid haemorrhage (**Figure 1.A**). Peri-mesencephalic cisterns were indiscernible, the mesencephalon was dislocated to the right, and at the level of the tentorium small, patchy pontine haemorrhage was present on the right side extending and expanding downworth into the pons (**Figure 1.B–D**). Emergent surgery was performed, and the subdural blood collection was evacuated through a small parietal craniectomy. A cumbersome post-operative course followed, while the patient remained somnolent, anisocoric ( $l > r$ ), and paralysis of the left arm and severe paresis of

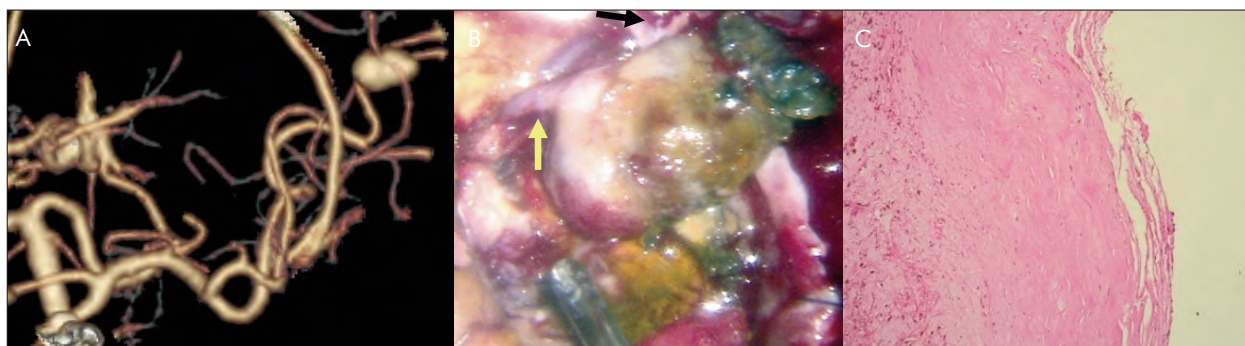
kította meg. Koponya-CT, CT-angiográfia bal oldalon, az a. cerebri media perifériás szakaszán aneurysmát igazolt. Fizikális státusza alapján két hónappal később vált alkalmassá műtétre, melynek során bal oldali hátsó frontális feltáráson keresztül a corticalis felszínen elhelyezkedő aneurysmát két clippel elláttuk. A műtéti lelet és az érfalból készült szövettani vizsgálat „valódi”, nem mycoticus aneurysmát igazolt. Betegünk kórtörténetének különlegessége az egyidejűleg kialakult érmalformáció okozta subduralis, subarachnoidealis és agytörzsi, infratentorialis vérzés. Az igazolódott aneurysmaesetünk lokalizációjában rendkívül ritka. Még inkább különleges, hogy nem mycoticus aneurysma volt. A beteg maradványtünetekkel, de aktív életet él.

**Kulcsszavak:** intracranialis vérzés, distalis arteria cerebri media aneurysma, Duret-vérzés



**Figure 1.** Non-contrast CT-scan on admission. **A:** intracerebral haematoma in the left angular region with subdural blood collection, **B:** CT scan at the level of Sylvian fissure showing no SAH, **C and D:** contralateral brain stem haemorrhage

the left lower limb were present. Septic complications and epileptic seizures developed. Although characteristic epileptic signs could not be detected on EEG, diffuse cortical and diencephalic dysfunction with left hemispheric dominance could be observed. Suspicion of an underlying vascular malformation was raised from the very onset. Therefore,



**Figure 2.** **A:** CT-angiographic image of a large M4 aneurysm on the left side. **B:** Photographic image of the saccular aneurysm with a rather wide neck on the brain surface. Yellow arrow points to the proximal segment, while black arrow marks the distal segment of the parent vessel as related to the aneurysm neck. Signs of chronic bleeding and the point of rupture on the fundus can also be seen. **C:** Photomicrograph of the cut fundus shows all layers of arterial vessel wall

CT angiography was performed, demonstrating a 12 x 8 mm distant aneurysm on the posterior temporal branch of the middle cerebral artery (MCA; **Figure 2.A**). During the five months after the acute event that had led to her hospitalization, the patient's septic complications were taken care of. Then she underwent a second surgery with clipping of the aneurysm, and the sack was cut distal to the clip (**Figure 2.B**). During surgery it showed typical, non-mycotic, saccular aneurysm formation, and this was also confirmed by histology (**Figure 2.C**). Post-operation course remained uneventful. Three months after surgery she was able to return to an acceptable quality of life with some residual symptoms (paresis of the right 6th nerve and left sided ataxia).

## Discussion

Usually different etiologies cause different types of intracranial bleeding (i.e. intracerebral, subarachnoid and subdural hemorrhage). It is very unusual that the same pathology leads to the simultaneous development of bleeding of different types.

Ahn et al.<sup>1</sup> first reported the case of a 20-year-old man with an intracerebral haemorrhage due to a ruptured aneurysm, which arose from a penetrating artery of the distal middle cerebral artery (MCA; M4 segment). Non-mycotic cortical surface MCA aneurysm (M4, with all 3 layers of the vessel wall) is an extremely rare pathology<sup>2, 3</sup>, so far the only case reported in a female patient with histological confirmation<sup>4</sup>. Aneurysm rupture in this location may also cause subdural haematoma besides the more frequent concomitant haemorrhagic manifestations (intracerebral haematoma and subarachnoid haematoma) of distal MCA aneurysms. Horiuchi et al.<sup>5</sup> undertook a retrospective analysis of nine

patients with ruptured distal MCA aneurysms. Eight of the nine patients suffered cerebral haematomas with subarachnoid haemorrhage and were saccular aneurysms that were clipped.

Duret bleeding is haemorrhage usually due to the sudden increase in pressure caused by a supratentorial space-constraining process, and consequent trans-tentorial interference. Duret<sup>6</sup> reported his dog-experiment in 1889. Otherwise it has two scientific historical interests. The term „Duret haemorrhage” is originated not from the descriptor but comes from the Swiss surgeon *Theodor Kocher* who was awarded Nobel Prize in 1909<sup>7</sup>. The following points to the importance of the precise scientific research. In the literature R. L. Duret is cited as well, who described the medical history and difficulty in diagnostic procedures of his patient with cancer of prostate and had left hemisphere bleeding on the surface and internal capsule of the brain<sup>8</sup>. To our knowledge, the background is the impairment of small perforating branches of major arteries of the brain. In our case the suddenly increased intracranial pressure due to aneurysm rupture caused a sort of “*contre coup*” haemorrhage in the pons on the contralateral (right) side<sup>9</sup>.

The treatment of peripheral middle cerebral artery aneurysm seems to be changed. Lv et al.<sup>10</sup> performed a retrospective study to evaluate the outcome of distal MCA (dMCA) aneurysms treated endovascularly. The data indicated that endovascular treatment is a safe and effective alternative for the treatment of dMCA aneurysms and should be considered when treating these aneurysms. Raza et al.<sup>11</sup> introduced a novel technique that can enhance the safety of surgical treatment for small intra-axial vascular pathology. However, CT angiography with 3D reconstruction was satisfying in our case to localize the distal M4 aneurysm precisely.



## Conclusion

Our case is unique from many aspects. The rather complex clinical course and symptoms of a patient presented with a unique dMCA aneurysm could well be explained and demonstrated by the anatomical situation and by imaging findings. CT angiography and/or DSA are usually expected for the fast

diagnosis, but the neurological state of our patient at the time of presentation did not allow them. After appropriate treatment of the bleeding source, this lesion became and remained symptomatic with ipsilateral palsy to the side of the ruptured aneurysm. Despite the usually poor prognosis of Duret haemorrhage our patient returned to an active life, as described only in a few cases in the literature<sup>12</sup>.

## REFERENCES

1. Ahn JY, Han IB, Joo JY. Aneurysm in the penetrating artery of the distal middle cerebral artery presenting as intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir* 2005;147:1287-90. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0622-3>
2. Choi WJ, Yee GT, Sohn MJ, Choi CY, Yoon SW, Whang CJ. Distal middle cerebral aneurysm. *Kor J of Cerebrovasc Surg* 2005;7:333-7.
3. Elsharkawy A, Leheka M, Niemelä M, Billon-Grand R, Lehto H, Kivisaari R, et al. A new, more accurate classification of middle cerebral artery aneurysms: computed tomography angiographic study of 1,009 consecutive cases with 1,309 middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurg* 2013;73:94-102. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000429842.61213.d5>
4. Ricci A, Di Vitantonio H, De Paulis D, Del Maestro M, Raysi SD, Murrone D, et al. Cortical aneurysms of the middle cerebral artery: A review of the literature. *Surg Neurol Int* 2017;8:117. [https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_50\\_17](https://doi.org/10.4103/sni.sni_50_17)
5. Horiuchi T, Tanaka Y, Takasawa H, Murata T, Yako T, Hongo K. Ruptured distal middle cerebral artery aneurysm. *J Neurosurg* 2004;100:384-8. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.3.0384>
6. Duret H. Etudes expérimentales sur les traumatismes cérébraux. Thèse. Paris 1878 n°64. Versailles: Imprimerie Cerf; 1878. p. 339.
7. Walusinski O, Courrivaud P. Henry Duret (1849-1921): a surgeon and forgotten neurologist. *Eur Neurol* 2014;72(3-4):193-202. <https://doi.org/10.1159/000361046>
8. Duret RL. A rare and little-known hemorrhagic syndrome. *Brux Med (in French)* 1955;35(16):797-800.
9. Alexander E, Kushner J, Six EG. Brainstem haemorrhages and increased intracranial pressure: From Duret to computed tomography. *Surg Neurol* 1982;17:107-10. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(82\)80031-1](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(82)80031-1)
10. Lv N, Zhou Y, Yang P, Li Q, Zhao R, Fang Y, et al. Endovascular treatment of distal middle cerebral artery aneurysms: Report of eight cases and literature review. *Interv Neuroradiol* 2016;22(1):12-7. <https://doi.org/10.1177/1591019915617317>
11. Raza SM, Papadimitriou K, Gandhi D, Radvany M, Olivi A, Huang J. Intra-arterial intraoperative computed tomography angiography guided navigation: A new technique for localization of vascular pathology. *Neurosurgery* 2012;71:240-52. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3182647a73>
12. Ishizaka S, Shimizu T, Ryu N. Dramatic recovery after severe descending transtentorial herniation-induced Duret haemorrhage: a case report and review of literature. *Brain Inj* 2014;28(3):374-7. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.864422>