

# CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2021. JÚLIUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

**In memoriam prof. dr. Garzuly Ferenc (1937–2021) (Hungarian)**

Illés Zsolt, Hahn Katalin, Kálmán Bernadette

**Személyre szabott antiepileptikum-választás (Hungarian)**

Altmann Anna

**Akut stroke-betegeken validált ágy melletti dysphagiafelmérések az elmúlt húsz évben – szisztematikus irodalmi áttekintés (Hungarian)**

Szabó Pál Tamás, Műhelyi Viktória, Béres-Molnár Katalin Anna, Kovács Andrea, Balogh Zoltán, Folyovich András

**Ellentmondások a neurológiában: A sclerosis multiplex diagnózisának, követésének és terápiájának aktuális kérdései a patomechanizmus megközelítésével (Hungarian)**

Vécsei László

**A csontok egészségvédelme epilepsziás betegek körében (English)**

Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Fatma Genç, Abidin Erdal,

Yasemin Biçer Gömceli

**Nyugtalan láb szindróma  $\beta$ -thalassaemia majorban szenvedő felnőtt betegek körében (English)**

Ramazan Erdem, Nazan Şimşek Erdem, Erdal Kurtoğlu

**Akut transversalis myelitis inaktivált vírust alkalmazó**

**Covid-12-vakcináció után (English)**

Nazan Şimşek Erdem, Seden Demirci, Tuğba Özel, Khalida Mamadova,

Kamil Karaali, Havva Tuğba Çelik, Ferda İlgen Uslu, Sehür Sibel Özkaynak

**Covid-19 betegséget követő encephalitis (Hungarian)**

Varannai Lajos, Magyar Zsuzsa, Baranyai Beatrix, Ajzner Éva,

Czurkó Marina

**Guillain-Barré-szindróma SARS-CoV-2-vakcinációt követően**

**(English)**

Nurhan Kaya Tutar, Tuğba Eyigüzbüz, Zerrin Yıldırım, Nilufer Kale

**In memoriam Prof. Dr. Ferenc Garzuly (1937-2021) (Hungarian)**

Zsolt Illés, Katalin Hahn, Bernadette Kálmán

**Personalised epilepsy treatment (Hungarian)**

Anna Altmann

**A systematic review of the past two decades on validated bedside dysphagia assessments in acute stroke (Hungarian)**

Pál Tamás Szabó, Viktória Műhelyi, Katalin Anna Béres-Molnár, Andrea Kovács, Zoltán Balogh, András Folyovich

**Controversies in neurology: Diagnosis, follow up and therapy of multiple sclerosis with pathomechanismal approach (Hungarian)**

László Vécsei

**Management of bone metabolism in epilepsy (English)**

Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Fatma Genç, Abidin Erdal,

Yasemin Biçer Gömceli

**Restless leg syndrome in adult patients with  $\beta$ -thalassaemia major (English)**

Ramazan Erdem, Nazan Şimşek Erdem, Erdal Kurtoğlu

**Acute transverse myelitis after inactivated**

**COVID-19 vaccine (English)**

Nazan Şimşek Erdem, Seden Demirci, Tuğba Özel, Khalida Mamadova,

Kamil Karaali, Havva Tuğba Çelik, Ferda İlgen Uslu, Sehür Sibel Özkaynak

**Encephalitis following COVID-19 disease (Hungarian)**

Lajos Varannai, Zsuzsa Magyar, Beatrix Baranyai, Éva Ajzner,

Marina Czurkó

**A variant of Guillain-Barre syndrome after SARS-CoV-2 vaccination:**

**AMSAN (English)**

Nurhan Kaya Tutar, Tuğba Eyigüzbüz, Zerrin Yıldırım, Nilufer Kale

# CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2021. JÚLIUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

**A Magyar Neurológiai Társaság,  
a Magyar Idegsebészeti Társaság,  
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,  
Magyar 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)  
**Csepány Tünde** (Magyar Neurológiai Társaság)  
**Banczerowski Péter** (Magyar Idegsebészeti Társaság)  
**Szabó Sándor** (Magyar Idegsebészeti Társaság)  
**Fekete István** (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)  
**Kamondi Anita** (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)  
**Hollódy Katalin** (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)  
**Siegler Zsuzsa** (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)  
**Barsi Péter** (Magyar Neuroradiológiai Társaság)  
**Kozák Lajos Rudolf** (Magyar Neuroradiológiai Társaság)  
**Fabó Dániel** (Magyar Epilepszia Liga)  
**Szok Délia** (Magyar Epilepszia Liga)  
**Béres-Molnár Katalin Anna** (Horányi Béla Klinikai 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)

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: 0,427 (2020)



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) 210-0337; fax: (36-1) 210-1368;  
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:

30  
éve

LITERATURA MEDICA  
ANNO 1990

az orvostudomány  
szolgálatában

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  
Korrektor: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán  
Nyomdai munkák:  
Vareg Hungary Kft.  
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató  
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.  
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

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

## NEKROLÓG

- In memoriam prof. dr. Garzuly Ferenc (1937–2021) (Hungarian) . . . . . 223**  
Illés Zsolt, Hahn Katalin, Kálmán Bernadette

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- Személyre szabott antiepileptikum-választás (Hungarian) . . . . . 227**  
Altmann Anna

- Akut stroke-betegeken validált ágy melletti dysphagia-felmérések az elmúlt húsz évben – szisztematikus irodalmi áttekintés (Hungarian) . . . . . 235**  
Szabó Pál Tamás, Műhelyi Viktória,  
Béres-Molnár Katalin Anna, Kovács Andrea,  
Balogh Zoltán, Folyovich András

- Ellentmondások a neurológiában: A sclerosis multiplex diagnózisának, követésének és terápiájának aktuális kérdései a patomechanizmus megközelítésével (Hungarian) . . . . . 249**  
Vécsei László

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- A csontok egészségvédelme epilepsziás betegek körében (English) . . . . . 257**  
Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Fatma Genç, Abidin Erdal,  
Yasemin Biçer Gömceli

- Nyugtalan láb szindróma  $\beta$ -thalassaemia majorban szenvedő felnőttek körében (English) . . . . . 266**  
Ramazan Erdem, Nazan Şimşek Erdem, Erdal Kurtoğlu

## ESETISMERTETÉSEK

- Akut transversalis myelitis inaktivált vírust alkalmazó Covid-12-vakcináció után (English) . . . . . 273**  
Nazan Şimşek Erdem, Seden Demirci, Tuğba Özel,  
Khalida Mamadova, Kamil Karaali, Havva Tuğba Çelik,  
Ferda İlgen Uslu, Sehür Sibel Özkaynak

- Covid-19 betegséget követő encephalitis (Hungarian) . . . . . 277**  
Varannai Lajos, Magyar Zsuzsa, Baranyai Beatrix,  
Ajzner Éva, Czurkó Marina

- Guillain-Barré-szindróma SARS-CoV-2-vakcinációt követően (English) . . . . . 286**  
Nurhan Kaya Tutar, Tuğba Eyigürbüz, Zerrin Yildirim,  
Nilufer Kale

## NECROLOGY

- In memoriam Prof. Dr. Ferenc Garzuly (1937-2021) (Hungarian) . . . . . 223**  
Zsolt Illés, Katalin Hahn, Bernadette Kálmán

## REVIEW ARTICLES

- Personalised epilepsy treatment (Hungarian) . . . . . 227**  
Anna Altmann

- A systematic review of the past two decades on validated bedside dysphagia assessments in acute stroke (Hungarian) . . . . . 235**  
Pál Tamás Szabó, Viktória Műhelyi,  
Katalin Anna Béres-Molnár, Andrea Kovács,  
Zoltán Balogh, András Folyovich

- Controversies in neurology: Diagnosis, follow up and therapy of multiple sclerosis with pathomechanismal approach (Hungarian) . . . . . 249**  
László Vécsei

## ORIGINAL ARTICLES

- Management of bone metabolism in epilepsy (English) . . . . . 257**  
Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Fatma Genç, Abidin Erdal,  
Yasemin Biçer Gömceli

- Restless leg syndrome in adult patients with  $\beta$ -thalassaemia major (English) . . . . . 266**  
Ramazan Erdem, Nazan Şimşek Erdem, Erdal Kurtoğlu

## CASE REPORTS

- Acute transverse myelitis after inactivated COVID-19 vaccine (English) . . . . . 273**  
Nazan Şimşek Erdem, Seden Demirci, Tuğba Özel,  
Khalida Mamadova, Kamil Karaali, Havva Tuğba Çelik,  
Ferda İlgen Uslu, Sehür Sibel Özkaynak

- Encephalitis following COVID-19 disease (Hungarian) . . . . . 277**  
Lajos Varannai, Zsuzsa Magyar, Beatrix Baranyai,  
Éva Ajzner, Marina Czurkó

- A variant of Guillain-Barre syndrome after SARS-CoV-2 vaccination: AMSAN (English) . . . . . 286**  
Nurhan Kaya Tutar, Tuğba Eyigürbüz, Zerrin Yildirim,  
Nilufer Kale



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.

### Lapszámunk hirdetői:

- Biogen Hungary Kft. (2. borítóoldal), Novartis Hungária Kft. (219. és 220. oldal),  
Sanofi-Aventis Zrt. (222. oldal), Ewopharma Hungary Kft. (226. oldal), Numil Hungary Kft. (234. oldal),  
Richter Gedeon Nyrt. (256. oldal), Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet (3. borítóoldal),  
Roche Magyarország 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

# IN MEMORIAM PROF. DR. GARZULY FERENC (1937–2021)

ILLÉS Zsolt<sup>1, 2</sup>, HAHN Katalin<sup>3</sup>, KÁLMÁN Bernadette<sup>4, 5</sup>

<sup>1</sup>Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

<sup>3</sup>Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Neurológiai Osztály, Szombathely

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

<sup>5</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegtudományi Centrum, Molekuláris Neurológia Kutatócsoport, Pécs



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0223> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## IN MEMORIAM PROF. DR. FERENC GARZULY (1937–2021)

Illés Zs, MD; Hahn K, MD; Kálmán B, MD

*Ideggyogy Sz* 2021;74(7–8):223–225.

Garzuly Ferenc címzetes egyetemi tanár hosszú, aktív élet után hunyt el 84 évesen. Közel 60 éven át dolgozott a szombathelyi Markusovszky Egyetemi Oktatókórházban, ahol nevéhez fűződik a neuropatológiai laboratórium öt évtizedes tevékenysége. A neurológiai osztályt 20 éven át vezette, majd nyugdíjazása után a patológiai osztályon dolgozott haláláig. Több, ritka betegségeket tárgyaló könyv szerzője, a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság alapító tagja. A nemzetközi szakmai irodalomban nevét a Fabry-betegség egy speciális mutációval társuló és megadochobasilaris elváltozással járó fenotípusának leírásával tette ismertté, és leírta a familiáris meningo-cerebrovasculáris amyloidosis transthyretin mutációval járó magyar típusát.

**Kulcsszavak:** neuropatológia, ritka betegség, Fabry-betegség, familiáris meningo-cerebrovasculáris amyloidosis

Ferenc Garzuly passed away after a long and productive life at the age of 84. He worked for almost 60 years at the Markusovszky University Teaching Hospital, where primarily led the laboratory of neuropathology and the department of neurology, but transferred to the department of pathology after his retirement. By authoring several books on rare diseases, he greatly enriched the case-based teaching approach in medicine. He described the Hungarian type of transthyretin mutation causing the familial meningo-cerebrovascular amyloidosis phenotype. The presentation of a special phenotype of Fabry disease associated with megadolichobasilar anomaly and a novel mutation in the alpha-galactosidase-A gene is also associated with his name.

**Keywords:** neuropathology, rare disease, Fabry disease, familial meningo-cerebrovascular amyloidosis

Levelező szerző (correspondent): Dr. ILLÉS Zsolt, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark. Winslows Vej 4, Odense 5000. E-mail: [zsolt.illes@rsyd.dk](mailto:zsolt.illes@rsyd.dk)

Érkezett: 2021. július 8. Elfogadva: 2021. július 8.

Búcsúzzunk Garzuly Ferenc neurológus, címzetes egyetemi tanártól, aki folyamatos, fáradhatatlan munka után végleg itt hagyta munkatársait és tanítványait (**1. ábra**). Élete utolsó percéig kifogyhatatlan energiával kutatta a betegségek okait, gyógyított és oktatott. Felhasználva 84 év tudását és tapasztalatait, könyvei arra is tanítanak, hogy az élet legnehezebb percein is átléphetünk, ha képesek vagyunk mosolyogni.

Pozsonyban született, és 8 évesen szüleivel menekült Magyarországra 1945-ben. A Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát 1962-ben. Szakmai pályafutását patológiai gyakornokként kezdte Szombathelyen, majd kétéves patológiai munka után áthelyezését kérte a Neurológiai Osztályra, ahol patológiai jártassága miatt a klinikai munka mellett a laboratóriumban végzendő vizsgálatokra is megbízást kapott. Ettől kezdve a neuropa-



1. ábra. Garzuly Ferenc, 1937–2021

tológiai laboratórium öt évtizedes tevékenysége a szombathelyi Markusovszky Egyetemi Oktatókórházban Garzuly Ferenc nevéhez kapcsolódott. Az új neuropatológiai laboratórium munkája fokozatosan bővült, és nemcsak autopsziás, hanem biopsziás minták hisztológiai vizsgálatával egyre szélesedő diagnosztikus szolgáltatást biztosított más osztályok számára is.

Fiatalon dolgozott Környey István professzor neuropatológiai laboratóriumában Pécsen, majd az Obersteiner Neurológiai Intézet neuropatológiáján Bécsben. Az utóbbi vezetője a világszerte elismert neuropatológus, Franz Seitelberger volt. Az évek során Garzuly Ferenc kapcsolata a bécsi intézettel fokozatosan erősödött, és élete végéig tartott. Az Obersteiner Intézet (Neurologisches Institut, jelenlegi neve Klinisches Institut für Neurologie) világhírű neuropatológusaival, Kurt Jellinger és Herbert Budka professzorokkal életre szóló együttműködést alakított ki, ami a problémás esetek konzultációját és tudományos szempontból is új problémák közös megoldását foglalta magába<sup>1-6</sup>. Baráti kapcsolatot ápolt a müncheni Ludwig Maximilian Egyetem neuropatológiai intézetének vezetőivel, Parviz Mehraein és Hans Kretschmar professzorokkal is, és a tokiói egyetem neuropatológus professzorával, Riki Okedával. A külföldi kapcsolatok közül megemlítendő még Thomas M. Wisniewski neuropatológus, a NYU Pearl Barlow Memory Evaluation and Treatment Center professzora<sup>2,3</sup>.

Az utolsó tíz évben újból a Patológiai Osztály orvosainak munkatársa lett, és a neuropatológiai laboratórium is ide nyert áthelyezést. Szervezte a kór-

ház kazuisztikai konferenciáit, amelyeken a ritka betegségeket gazdag klinikai, paraklinikai és hisztológiai dokumentációval rendszeresen bemutatták. A patológián és a neuropatológiai laboratóriumban feldolgozott ritka betegségek tematikus válogatása hiánypótló könyvek formájában jelent meg<sup>7-12</sup>. Az utolsó köteten még életének végső heteiben is dolgozott, de a könyv bemutatásán már nem tudott jelen lenni.

Alapítója volt a félévente tartott Nyugat-Pannon Neurológiai Konzultációs Fórumnak (1998) és a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaságnak (1997).

Nemzetközi perspektívából nézve, egyik kiemelkedő tudományos munkája a Fabry-betegség egy speciális mutációval járó fenotípusának leírása, ami megadochobasilaris elváltozással jár, és a *Brain*-ben került közlésre 2005-ben. Azóta tudjuk, hogy a basilaris artéria ilyen elváltozásánál mindig érdemes a Fabry-betegség lehetőségét is megfontolni<sup>1,13</sup>. Másik kiemelkedő munkája a familiáris meningocerebrovascularis amyloidosis magyar típusának („Hungarian type”) klinikopatológiai leírása, és a transthyretin molekulában megjelenő patogén TTR Asp-18Gly mutáció azonosítása volt, amit az *American Journal of Pathology*-ban és a *Neurology*-ban közölt a felfedezésben együttműködő csoport<sup>2,3,14,15</sup>. Az utóbbi kórkép felfedezése jól tükrözi, hogy miként volt képes különleges képi memóriája révén ötvözni a patológiát a klinikummal: a kórkép familiáris halmozódását úgy ismerte fel, hogy egy beteg agyi képpalkotó vizsgálata során észlelt kóros depositum mintázata hasonló volt egy másik beteg patológiai metszetében lerakódott anyag korábban látott mintázatához. Ekkor derült ki a két beteg közötti családi kapcsolat is. Ezt követően azonosította amyloidként a lerakódott anyagot a metszetekből.

A kiterjedt szakmai munka mellett ideje volt arra is, hogy sajátos humorával ötvözve több könyvben elmondja nekünk személyes emlékeit és benyomásait a világról, és szembesítsen a mindennapok finom abszurditásaival<sup>16-19</sup>. E munkái ugyanazt a törekvést tükrözik, mint amit a klinikai helyzetekben és tudományos munkáiban is abszolvált: mindenáron megérteni a dolgok komplexitását, leszűrni a dolgok lényegét, és megoldani a majdnem megoldhatatlant. Irodalmi munkáiért a *Vasi Szemle* díjában részesült.

A magyar neurológusok és neuropatológusok olyan nemzedékéhez tartozott, akik számára alapvető követelmény volt a precizitás és a különleges felismerése a mindennapiban. A klinikai neurológiai munkát mindig a patológiai háttér keresésével ötvözte. Ez az analízáló, majd szintetizáló megközelítés tette kitűnő klinikussá; klinikai megközelítését visszatükrözték kiváló kazuisztikai a Nyugat-

Pannon Neurológiai Konzultációs Fórumokon, és az utóbbi évek „ritka betegségek” klinikopatológiai könyvei a színvonalas esetismertetésekkel és a betegségek összefoglalásával<sup>7-12</sup>. A klinikai kutatás, az egyes klinikai esetek megoldása izgalommal teli szellemi kihívást jelentett számára, és az eredményt, egy ritka klinikai diagnózis felállítását minden egyes esetben a felfedező örömeivel élte meg. A betegek gyógyítása és a legmagasabb szakmai

szinten történő ellátása a klinikai mindennapokban is elsőrendű szempontja volt.

„Meghalni annyi, mint elveszíteni az időt s kivonulni belőle, de annyi is, mint megnyerni az örök-kévalóságot, tehát az igazi életet... A halál megőríz, miután újjáteremtett. Ismét egészsé forraszt, ... és így őriz meg törhetetlenül, ronthatatlanul és másíthatatlanul...”<sup>20</sup> Mi is így fogjuk őrizni emlékét.

## IRODALOM

1. *Garzuly F, Maródi L, Erdős M, et al.* Megadolichobasilar anomaly with thrombosis in a family with Fabry's disease and a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *Brain* 2005;128:2078-83. <https://doi.org/10.1093/brain/awh546>
2. *Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T, Brittig F, Budka H.* Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology* 1996;47:1562-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.6.1562>
3. *Vidal R, Garzuly F, Budka H, et al.* Meningocerebrovascular amyloidosis associated with a novel transthyretin mis-sense mutation at codon 18 (TTRD 18G). *Am J Pathol* 1996;148:361-6.
4. *Tolvaj B, Hahn K, Nagy Z, Vadvári Á, Csomor J, Gelpi E, Illes Z, Garzuly F.* Life threatening rare lymphomas presenting as longitudinally extensive transverse myelitis: a diagnostic challenge. *Ideggyogy Sz* 2020;73:275-85. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0275>
5. *Garzuly F, Hahn K, Iványi LJ, Kereskai L, Gábor V, Kovács GG, et al.* Association of temporal lobe inflammatory leukoencephalopathy with two B cell malignancies. *Ideggyogy Sz* 2014;67:135-9.
6. *Misu T, Höftberger R, Fujihara K, Wimmer I, Takai Y, Nishiyama S, et al.* Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* 2013;125:815-27. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1116-7>
7. *Garzuly F, Kalman B, Tóth Cs.* Ritka betegségek: küzdelem az élet határán. Budapest: Oriold és Társai Kft; 2013.
8. *Garzuly F.* A diagnosztika labirintusában. Vasszilvagy: Magyar Nyugat Könyvkiadó; 2013.
9. *Pfliegler G, Garzuly F.* Ritka betegségek: diagnosztikai kihívások. Budapest: Oriold és Társai Kft.; 2013.
10. *Garzuly F, Tóth Cs, Kalman B.* Ritka betegségek: különleges kórformák a szimultán terhességtől a foltos lázig. Budapest: Oriold és Társai Kft.; 2015.
11. *Garzuly F, Tóth Cs, Kalman B.* Ritka betegségek: diagnosztika és terápia. Budapest: Oriold és Társai Kft.; 2017.
12. *Garzuly F, Tóth Cs, Kalman B.* Ritka és rejtőzködő betegségek.
13. *Brittig F, Garzuly F, Mázló M, Hadarits F.* Fabry's disease associated with basilar artery thrombosis. *Morphol Igazságügyi Orv Sz* 1986;26:15-24.
14. *Garzuly F.* Clinical characteristics of Hungarian-type familial meningo-cerebrovascular amyloidosis. *Orv Hetil* 1996; 137:2393-9.
15. *Harkany T, Garzuly F, Csanaky G, et al.* Cutaneous lymphatic amyloid deposits in "Hungarian-type" familial transthyretin amyloidosis: a case report. *Br J Dermatol* 2002;146:674-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04594.x>
16. *Garzuly F.* Fekete víz, örvénylő idő. Vasszilvagy: Magyar Nyugat Kiadó; 2006.
17. *Garzuly F.* Ismeretlen évszak. Szabálytalan napló. Vasszilvagy: Magyar Nyugat Kiadó; 2008.
18. *Garzuly F.* Apám újságot olvas (1953 -1959). Vasszilvagy: Magyar Nyugat Kiadó; 2011.
19. *Garzuly F.* Jóreggelt főorvosúr! Vasszilvagy: Magyar Nyugat Kiadó; 2019.
20. *Mann T.* József és testvérei. Budapest: Magyar Helikon; 1968.

## SZEMÉLYRE SZABOTT ANTIEPILEPTIKUM-VÁLASZTÁS

ALTMANN Anna

Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0227> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## PERSONALISED EPILEPSY TREATMENT

Altmann A, MD

Ideggyogy Sz 2021;74(7–8):227–233.

Az epilepszia az egyik leggyakoribb gyermekkori krónikus neurológiai betegség. Az epilepsziás betegek – még az úgynevezett jóindulatú epilepszia esetén is – évekig gyógyszeres kezelésre szorulnak. Ez idő alatt a gyermekek nagyon nagy változáson mennek keresztül, nemcsak a súlyuk és testmagasságuk gyarapszik, de változnak a hormonális és az anyagcsere-folyamataik is. Életkorok szerint eltérő ütemben zajlanak a különböző agyi területek érési folyamatai is. A mindennapi gyakorlatban az epilepszia diagnózisát követően a legtöbbször a formakör és a rohamtípus alapján választunk gyógyszert. A terápiás stratégia kialakításakor azonban számtalan egyéb tényezőt is figyelembe kell venni: 1. hatékonyság (epilepszia-formakör, rohamtípus), 2. életkor, nem, 3. a gyógyszer farmakológiai tulajdonságai, 4. az adott gyógyszer mellékhatásprofilja, 5. életforma, alkat (kövér, sovány, gyermekközösség), 6. egyéb társbetegségek (etethetőség, viselkedési és tanulási probléma, keringési zavar, vese- vagy májbetegség) 7. a már alkalmazott egyéb gyógyszerekkel várható interakciók, 8. genetika, 9. egyéb szempontok (törzskönyvi szabályok, felírási szokások).

A közlemény annak eldöntésében szeretne segítséget nyújtani, hogy a különböző társbetegségek esetén egy adott gyermeknél mely antiepileptikumoktól várható a legkevesebb mellékhatás, és mely készítményeket kellene lehetőség szerint kerülni.

**Kulcsszavak:** antiepileptikumok, epilepszia, elhízás, fogyás, diabetes, ADHD, autizmus spektrum, viselkedészavar, alvászavar, alvásszerkezet

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disease in childhood. Patients with epilepsy – even with so-called benign epilepsy – need medication for years. During this time, children go through a very big change, not only gaining weight and height, but also changing hormonal and metabolic processes. Maturation processes in different brain areas also take place at different rates depending on age. All of these should be considered when preparing a therapeutic plan. In everyday practice after the diagnosis of epilepsy, the applied drug is most often selected based on the shape and type of seizure. However, a number of other factors need to be considered when designing a therapeutic strategy: 1. efficacy (form of epilepsy, type of seizure), 2. age, gender, 3. pharmacological properties of the drug, 4. adverse drug reaction profile, 5. lifestyle (community), figure (skinny, corpulent, obese), 6. other comorbidities (nutrition, behavioral and learning problems, circulatory disorders, kidney or liver disease), 7. expected interactions with other drugs already used, 8. genetics, 9. other aspects (drug registration and prescription rules).

The purpose of this article is to help to decide which antiepileptic drugs are expected to have the least side effects in a particular child with different comorbidities and which medications should be avoided if possible.

**Keywords:** antiepileptic drugs, epilepsy, obesity, weight loss, diabetes, ADHD, autistic spectrum, behavior effect, sleep problem, sleep architecture

Levelezési cím (correspondence): Dr. ALTMANN Anna, Észak-közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Epilepszia-neurológiai Szakambulancia; 1023 Budapest, Bolyai u. 5–9. Telefon/fax: (06-1) 345-0613, (06-1) 345-0600/3126, e-mail: altmann.anna@yahoo.com

Érkezett: 2021. május 16. Elfogadva: 2021. június 12.

Az epilepsziás gyermekek kivizsgálása során az epilepszia-formakör és a rohamtípusok pontos besorolása mellett törekedni kell a gyermek kognitív képességeinek, pszichés állapotának felmérésére is. A terápiás stratégia felállításakor ezenkívül

figyelembe kell venni a gyermek életkorát, alkati sajátosságait és minden egyéb olyan problémát, betegséget, ami befolyásolja a gyermek egészségi állapotát, életminőségét. A megfelelő antiepileptikum kiválasztása három pillérré épül: 1. tudomá-



nyos klinikai vizsgálatok eredménye, 2. az orvos saját klinikai tapasztalata, 3. a beteg igénye<sup>1</sup>.

A közlemény azokat a leggyakrabban előforduló társbetegségeket foglalja össze, melyek az epilepsziával élő gyermekek gondozása során a mindennapi klinikai gyakorlatban a legtöbb nehézséget okozzák. A megfelelő antiepileptikum kiválasztásánál a gyógyszer hatékonysága mellett a lehetséges mellékhatásokat is számba kell venni. Egyes mellékhatások bizonyos gyermekeknél akár előnyök is lehetnek, érdemes ezeket is kihasználni a terápia tervezése során. Ilyen lehet például egy túlsúlyos gyermeknél olyan készítmény adásának javaslata, amelyik csökkenti az étvágyat. Ennek a fordítottja is igaz, amikor egy nagyon sovány, nehezen etethető gyermeknek olyan gyógyszert írunk fel, ami az étvágyát fokozza. Alvászavar esetén pedig érdemes lehet kihasználni az adott készítmény altató hatását.

Az egyszerűbb áttekintés miatt két táblázat foglalja össze, hogy mely társbetegség esetén mely antiepileptikumoktól várhatunk több mellékhatást, így ezeket lehetőleg kerüljük, és melyek azok a készítmények, melyeket nyugodtan adhatunk (**1. és 2. táblázat**).

## A gyermekkori epilepszia leggyakoribb társbetegségei

### ELHÍZÁS

Az epilepsziás betegek között gyakori probléma az elhízás. A testsúlynövekedésért a betegek legtöbbször a gyógyszert teszik felelőssé vagy különböző genetikai tényezőkre hivatkoznak, mert szeretnének tőlük független okokat találni az utóbbi időben bekövetkezett testsúlygyarapodásra. Az antiepileptikumok egy részének valóban van étvágyfokozó

### RÖVIDÍTÉSEK

ADHD: figyelemzavar-hiperaktivitás szindróma  
 AE: antiepileptikum  
 BRV: brivaracetam  
 CBZ: carbamazepin  
 CLB: clobazam  
 CLN: clonazepam  
 EBZ: eslicarbazepin  
 FBM: felbamat  
 GBP: gabapentin  
 LCM: lakozamid  
 LEV: levetiracetam  
 LTG: lamotrigin  
 OXC: oxcarbazepin  
 PER: perampanel  
 PG: pregabalin  
 PB: fenobarbital  
 PHT: phenytoin  
 RUF: rufinamid  
 TPM: topiramát  
 VPA: valproát  
 VGB: vigabatrin  
 ZNS: zonisamid

mellékhatása. Étvágyfokozó antiepileptikumok: VPA, PG, GBP, VGB, CBZ, OXC, PER.

Az epilepsziás betegek elhízásáért ezért nemcsak a betegek felelősek, mi, orvosok se teszünk meg mindent ennek elkerülése érdekében, pedig jól tudjuk, hogy a túlsúly jelentős mértékben befolyásolhatja a gyermek és ezzel együtt a család életminőségét. Közismert, hogy a kóros elhízás gyakran vezethet a későbbiekben inzulinrezisztenciához, 2-es típusú diabetes kialakulásához, emellett különböző szív- és keringési betegségek megjelenése is gyakori.

**1. táblázat.** Társbetegségek esetén választható antiepileptikumok

	Ajánlott	Adható	Kerüljük
Elhízás	ZNS, RUF, TPR	CBZ, OXC,	VPA, PRG, VGB, PER
Kóros soványság	VPA, PER, GBP, PG	CBZ, OXC, LTG, LEV, BRV, EBZ	ZNS, TPR, FBM, RUF
Diabetes/ inzulinrezisztencia	ZON, RUF, TPR	LTG, LEV, PG	VPA, PER
ADHD	LTG, OXC, CBZ	LCM, EBZ, RUF, TPR, ZNS, BRV, VPA	LEV, PER
Autizmus spektrum	LTG	OXC, TPR, VPA, ZNS, BRV	LEV
Tanulási zavar	LTG BRV, LCM	ZNS +/-	TPR,
Viselkedési zavar / hangulati labilitás	LTG, CBZ, OXC, VPA		LEV, TPM, PER
Depresszió	LTG, CBZ, OXC, VPA, PGB	ZNS, ETS	TPR, LEV, PER
Szorongás	PG, GBP, CLN, CLB	LTG +/-, TGB +/-	PB, ZNS, TPR, VGB,
Májérintettség	LEV, LCM, ZNS, TPR, BRV, LTG, GBP, PG	OXC, EBZ, CBZ, PER	VPA, PHT, FBM

2. táblázat. A különböző antiepileptikumok hatása az alváásra<sup>12</sup>

	REM	non-REM I	non-REM II	non-REM III	Megébredés
CBZ	–	–	–	↑	–
CLB	–	↓	↑	↓	↓
GBP	↑	↓	–	↑	↓
LTG	↑/–	–	↑/–	↓/–	–
LEV	↓	↑	↓	–	–
PB	↓	–	↑	–	↓
PHT	↓	↑	↓	↑/↓	–
PGB	–	↓	–	↑	↓
TPM	–	–	–	–	–
VPA	–	↑	–	–	–
ZNS	–	–	–	–	–

non-REM I, II, III: a lassú hullámú alvás szakaszai, REM: az alvás gyors szemmozgásos szakasza, ↑ nő, ↓ csökken, – nem befolyásolja

ribb. Ezen problémák gyakran fokozzák a már meglévő pszichés zavarokat, ami tovább növelheti az evési kényszert.

#### Mit tehetünk az elhízás ellen?

Az epilepsziás gyermekek elhízásában valóban szerepet játszhatnak a különböző antiepileptikumok. Ha ismerjük a különböző gyógyszerek étvágycsökkentő vagy étvágyfokozó mellékhatásprofilját, akkor ez segíthet minket abban, hogy a hízásra hajlamos gyermekeknél az étvágyfokozó készítményeket lehetőség szerint kerüljük, és előnyben részesítsük az étvágycsökkentőket<sup>2, 3</sup>.

A másik nagy hiba, amit elkövethetünk, hogy a túlféltés miatt az epilepsziás gyermeknél a rendszeres aktív mozgást, sportolást letiltjuk, és helyette nem a gyermek életkorának vagy érdeklődésének megfelelő mozgást javasolunk (például rendszeres séta). Az ennek következtében fellépő mozgáshiány önmagában is elhízáshoz vezethet.

A harmadik nem elhanyagolható tényező az epilepsziás gyermekeknél gyakrabban jelentkező hangulati labilitás, szorongásos panaszok vagy depresszió kialakulása. Ezek a pszichés tényezők szintén fokozhatják az étvágyat, máskor kényszerezéshez vezethetnek.

Ezen mellékhatások jelentkezése esetén gyakrabban, hogy noncompliance miatt a beteg rendszeresen veszi be a szükséges gyógyszereit, ami az epilepsziás rohamok szaporodásához vezethet.

Amennyiben az epilepsziás rosszulletek miatt mégis étvágyfokozó készítményt választunk, fel kell hívni a szülő figyelmét arra, hogy a terápia mellett a gyermek éhségérzete és ezzel együtt a testsúlya is növekedhet.

Már fennálló diabetes esetén a VPA adása kerülendő, hiszen a vér inzulinszintjét emeli. Amennyiben

egy ismert cukorbeteg gyermeknél ennek ellenére valproat beállítására kényszerülünk, minden esetben egyeztessünk a diabetológussal.

#### FOGYÁS

Bár a testsúly növekedése gyakrabban okoz problémát az epilepsziás gyermekek kezelése során, a mindennapi gyakorlatban találkozhatunk ennek az ellenkezőjével is. Ilyenkor az étvágy jelentős csökkenése miatt olyan súlyos etetési vagy itatási nehézség alakulhat ki, hogy a terápia megváltoztatására kényszerülünk annak ellenére, hogy a készítmény a rohamkontroll szempontjából hatásosnak bizonyult.

Étvágycsökkentő antiepileptikumok: TPM, ZNS, FBM, RUF. A hízásra hajlamos gyermekeknél ezen készítmények alkalmazásával a gyógyszer ismert mellékhatását pozitív hatásként tudjuk felhasználni, így a compliance is javulhat. Jelentős túlsúly esetén érdemes megfontolni ezen gyógyszerek alkalmazását; ilyenkor elsősorban a zonisamid adása jön szóba, hiszen a többi készítmény több mellékhatással járhat vagy csak speciális epilepsziaszindrómákban alkalmazhatók. Az irodalmi adatok alapján a zonisamiddal azoknál a lányoknál, akiknek magas a BMI-indexe, több mint 35%-ban érhetünk el jelentős testsúlycsökkenést. Különösen a subcutan zsírszövet változik, a visceralis zsírszövet nem csökken<sup>2, 3</sup>.

Azon társbetegségek esetén, melyek kezelésére elhízást fokozó gyógyszereket használnak, a fenti antiepileptikumok előnyben részesítése segíthet az elhízás megállításában. Ilyenek például a különböző antipszichotikumok (olanzapin, ziprasidon, aripiprazol), amiket étvágycsökkentő antiepileptikummal kombinálva elkerülhetjük ezt a nem kívánt mellékhatást.

A különböző antiepileptikumok eltérő metabolikus úton vezetnek az étvágy csökkenéséhez, illetve fokozódásához<sup>2</sup>, aminek ismerete nélkülözhetetlen endokrinológiai vagy más metabolikus társbetegség fennállása esetén. Ezek közül gyermekkorban talán a legnagyobb problémát a cukorbetegség és az inzulinrezisztencia okozza, ezért először ezen krónikus betegségek együttes előfordulása esetén felmerülő problémákat nézzük át röviden.

A ZNS hatásmechanizmusa pontosan nem ismert, valószínűleg a lipogenezist gátolja a mitochondrialis karbonhidrát gátlásán keresztül, és így befolyásolja a szervezet inzulin- és vércukorház-tartását.

A TPM hatásmechanizmusáról többet tudunk: 1. a barna zsírszövetben növeli a lipoprotein-lipáz aktivitását, fokozza a hőtermelést (ez gyakran okoz problémát, mert fizikai terhelés során, sportolás közben jelentős testhőmérséklet-növekedéshez is vezethet), 2. a fehér zsírszövetben csökkenti a lipoprotein-lipáz aktivitását, ezzel gátolja a zsírlerakódást; az adiponektinszint emelésén keresztül a zsírsav-oxidáció is emelkedni fog, ami a glükoneogenezis csökkenéséhez vezet, 3. a hasnyálmirigyben az inzulinelválasztást és -szenzitivitást is fokozza, a mitochondrialis karbonhidrát gátlásán keresztül gátolja a lipogenezist, fokozza a hypothalamusban a neuropeptidok szintézisét (neuropeptid-y, galanin, corticotrop releasing hormon), valamint fokozza a májban a zsírmetabolizmust.

A fenti mechanizmusok figyelembevételével a következő antiepileptikumok adása mellett várható pozitív hatás diabetes vagy inzulinrezisztencia társbetegség esetén, így ezek adása javasolt elsősorban: ZNS, TPM, RUF.

Vannak olyan antiepileptikumok, amelyek nem befolyásolják az inzulinszintet, így a fenti metabolikus betegségekben nyugodtan alkalmazhatók; ezek közé tartoznak: LTG, LEV, BRV, CBZ, GBP, PG.

Talán a leggyakrabban alkalmazott antikonvulzív gyógyszer a CBZ és az OXC, melyek alkalmazásakor mégis oda kell figyelni, mert bizonyos esetekben az inzulinszint emelkedéséhez vezethetnek, ronthatják a társbetegségben beállított diéta vagy más gyógyszeres kezelés hatékonyságát. Ezen készítmények beállítása ezeknél a gyermekeknél megfontolandó. Inzulinrezisztencia és diabetes esetén lehetőség szerint kerülni kell a VPA és a PER használatát. Amennyiben az epilepsziás roszullétek kontrollja csak ezekkel a készítményekkel érhető el, minden esetben javasolt a diabetológussal konzultálni.

Az epilepsziás gyermekek közel harmadában igazolhatunk különböző fokú figyelemzavart, ami viselkedészavarral és/vagy hiperaktivitással társul. Az is igazolt, hogy diagnosztizált ADHD szindróma esetén korosztályos összehasonlításban lényegesen gyakoribb az epilepszia előfordulása<sup>4</sup>. A két betegség gyakori együttes előfordulásával az utóbbi időben nagyon sok kutató foglalkozik. A genetikai predispozíció mellett megfigyelhető, hogy elsősorban olyan benignus epilepszia-formakörökben magas az ADHD előfordulása, melyekben a frontális lebeny érintettsége igazolható. Annak ellenére, hogy az esetek jelentős részében a képkeltő vizsgálat (elsősorban koponya-MR) organikus laesiót ugyan nem mutat, a neurológiai, illetve neuropszichológiai vizsgálatok a frontális lebeny éretlen fejlődését jelzik. Az is érdekes megfigyelés, hogy amennyiben valamilyen egyéb ok miatt ADHD-s gyermekeknél EEG-vizsgálatot végzünk, gyakran találhatunk a felvételen epileptiform interictalis mintát, ami mind lokalizációban, mind morfológiailag ugyanolyan, mint amelyet a benignus fokális epilepsziás gyermekeknél láthatunk. Az esetek egy részében azonban ezeknél a gyermekeknél soha nem alakul ki epilepsziás roham. Jelenleg nem ismert, hogy mely esetben várható a későbbiekben az epilepsziás betegség manifesztációja, és mikor nyugodhatunk meg, hogy ez „csak” egy mintahorodást jelent. A kutatók azt feltételezik, hogy ez a jelenség az egyik bizonyítéka annak, hogy a különböző központi idegrendszeri betegségek, így az epilepszia is, hálózati betegségnek tekinthető<sup>5</sup>. A legújabb állatkísérleti modellek alapján valószínűsíthető, hogy a két betegség együttállásában kulcsszerepe lehet a noradrenerg rendszer szabályozási zavarának is.

A következő epilepszia-formakörökben a leggyakoribb az ADHD előfordulása: 1. rolandikus epilepszia, 2. idiopathiás generalizált epilepszia absence rohamokkal, 3. frontális lebeny eredetű epilepszia, 4. fiatalabb életkorban induló egyéb szimp-tómás terápiareszisztens epilepszia.

Érdekes megfigyelés, hogy a figyelemzavar és a viselkedészavar/hiperaktivitás súlyossága az epilepsziás rohamgyakoriságtól független, azonban egyes antiepileptikumok alkalmazása ronthatja, másoké javíthatja a már fennálló pszichiátriai tüneteket.

Ezen betegek gyógyszeres kezelése előtt fontos, hogy pontos képünk legyen a gyermek pszichológiai és kognitív képességeiről, hiszen szinte valamennyi antiepileptikum befolyásolhatja ezeket a

funkciókat. Ennek megfelelően javasolt a gondozás során is rendszeresen ellenőrizni, hogyan alakul a gyermek kognitív fejlődése, viselkedése, magatartása. Amennyiben romlást észlelünk, függetlenül attól, hogy az adott készítmény mellett milyen a gyermek epilepsziás rohamkontrollja, érdemes elgondolkozni azon, hogy a romlást az AE okozza-e. Ilyenkor a gyógyszerváltogatás is indokolt lehet.

*Mely antiepileptikumokat válasszuk, melyektől óvakodjunk ADHD esetén?*

A klinikai vizsgálatok és saját tapasztalataim alapján ADHD és epilepszia együttes fennállása esetén első választandó szer az LTG vagy az LCM, melyek javíthatják a kognitív/viselkedési funkciókat<sup>4</sup>. Az OXC és az EBZ a kognitív funkciókat hosszú távon se rontja, sőt a meglévő pszichomotoros tempóra és a gyengébb figyelmi funkcióra pozitív hatású lehet<sup>6</sup>, így ezen készítmények is biztonságosan alkalmazhatók.

Számtalan vizsgálat igazolja, hogy a LEV ezekben az epilepsziaformákban is hatékony készítmény, ami még javíthatja is a kognitív funkciókat. Nem szabad azonban megfedkezni arról a tényről sem, hogy a LEV a már meglévő viselkedészavart, nyugtalanságot, ingerlékenységet, hangulati labilitást jelentősen fokozhatja, máskor korábban tünetmentes gyermeknél előhívhatja. Emiatt ADHD esetén csak gondos szakorvosi és/vagy pszichológiai gondozás mellett alkalmazható. A BRV a LEV-hez hasonló molekula, a kognitív funkciók közül a reakcióidőt és az executív funkciókat javítja, a verbális memóriát nem befolyásolja, a pszichiátriai mellékhatása lényegesen kevesebb<sup>7</sup>, ezért figyelemzavar esetén is jól alkalmazható. ADHD esetén BRV mellett is javasolt a pszichiátriai/pszichológiai változásokat szorosan követni.

A ZNS a figyelmi funkciókat kevésbé befolyásolja, elsősorban a pszichomotoros tempót ronthatja, valamint szótalálási nehézséget okozhat, és ronthatja a verbális fluenciát is. ADHD mellett monoterápiában, alacsonyabb dózis mellett nyugodtan adható.

Lehetőség szerint kerüljük ADHD esetén a CBZ adását, mert ez a frontális funkciókat befolyásolhatja. A VPA és a TPM mind a kognitív funkciókat, mind a viselkedési funkciókat ronthatja, ezért csak nagyon óvatosan alkalmazzuk ADHD esetén. Ez különösen igaz akkor, amikor magasabb dózisa vagy bi/politerápiára kényszerülünk. A III. generációs AE-k közül talán a legtöbbet vizsgált készítmény a széles spektrumú AE PER, ami a már meglévő pszichiátriai kórképeket, viselkedészavarokat

tovább ronthatja. Ezért ADHD esetén az alkalmazása megfontolandó<sup>4,6</sup>.

#### AUTISZTIKUS SPEKTRUMZAVAR

Az autista gyermekek között gyakoribb (5–46%) az epilepsziás betegségek előfordulása, mint az átlagpopulációban<sup>8</sup>. Amikor az autizmus egy súlyos organikus központi idegrendszeri betegség talaján alakul ki, ez az arány még magasabb. Ez különösen igaz az encephalopathiával járó epilepsziászindrómákban, függetlenül attól, hogy az alapbetegség genetikai, metabolikus vagy strukturális eltérés talaján alakul ki. Ugyanakkor az is tény, hogy az autista gyermekek 28%-ában találhatunk az EEG-n epileptiform eltéréseket. Érdekes megfigyelés, hogy nagyon hasonló paroxysmusok figyelhetők meg, mint ADHD esetén, emiatt az irodalomban az autizmust gyakran egy olyan spektrumbetegségnek tartják, melynek egyik végén helyezkedik el a rolandikus epilepszia és az ESES, a másik végén pedig az ADHD és az autizmus.

Sok problémát okoz az autista gyermekeknél az epilepsziás betegség fennállásának igazolása, illetve elvetése. Az autista gyermekek viselkedése, mozgása egészséges társaiktól eltérő, és ez könnyen megtévesztő lehet. Amint láttuk, az EEG-vizsgálat gyakran a nem epilepsziás autista gyermekeknél is mutathat interictalis paroxysmusokat. A pontos diagnózist az is nehezíti, hogy ezeknél a gyermekeknél a kooperáció és a kommunikáció nehézsége miatt a hosszas EEG-monitorozás, rohamregisztrálás gyakran kivitelezhetetlen. A képet az is színesíti, hogy egyre több irodalmi adat szól amellett, hogy a gyakori interictalis paroxysmusok önmagukban is ronthatják a gyermek kognitív funkcióit, így az antikonvulzív terápia elkezdése ezekben az esetekben is megfontolandó<sup>9</sup>. A speciális kognitív vizsgálatok elvégzése, ami igazolhatná, hogy a paroxysmusok hatással vannak-e a gyermek kognitív funkcióira, az alapbetegség miatt szinte minden esetben kivitelezhetetlen. A diagnosztikai nehézségek miatt az autista gyermekek kezelésénél a szélesebb spektrumú készítmények adása javasolt.

Első választandó szer az LTG és a VPA (a VPA az irritabilitást ronthatja, erre figyelni kell!).

Lehetőség szerint kerüljük a PER és a TPM készítményeket<sup>10</sup>. A LEV beállítása nagy odafigyelést igényel; az autista gyermekek reakciója erre a készítményre kiszámíthatatlan, egyes esetekben súlyosan ronthatja a gyermek viselkedési funkcióit.

Tapasztalataim alapján biztonságosan alkalmazható a CBZ, az OXC, a BRV és a ZNS, de a viselkedési funkciók változását folyamatosan követni kell.

Az epilepsziás betegek között a viselkedészavar előfordulása az egészséges korosztályban tapasztalhatóknál gyakoribb. Ennek több oka is lehet. Maga az alapbetegség (például autizmus, mentális retardáció stb.) vagy – lokalizációtól függően – organikus agyi laesio is felelős lehet a viselkedészavarért, máskor az epilepsziás roszullétek szaporodása rontja a már meglévő viselkedészavart. Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról, hogy az általunk alkalmazott antiepileptikumoknak is lehet szerepük a viselkedészavar kialakulásában vagy a már meglévő probléma súlyosbodásában. Ezen mellékhatások megjelenésekor – akkor is, ha egyébként rohamkontroll szempontjából hatékonyak bizonyult a gyógyszer – szükség lehet a terápia változtatására. Van néhány olyan készítményünk, melyeknél a klinikai vizsgálatok alapján számíthatunk viselkedésváltozásra. Ezeket az AE-kat lehetőség szerint kerüljük azoknál a gyermekeknél, akiknél már a terápia megkezdése előtt fennállnak ezek a tünetek. A mindennapi gyakorlatban azonban olyan gyógyszerek mellett is beszámolnak a szülők a gyermek viselkedésének megváltozásáról, melyek általában nem okoznak ilyen mellékhatást (mentálisan retardált gyermekek kezelésénél az LTG felerősítheti a már meglévő magatartási/viselkedési zavart)<sup>11-13</sup>. A gondozás során ezeket érdemes figyelembe venni, és ezekben az esetekben is meg kell fontolni a terápia módosítását.

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a CLB motoros nyugtalanságot, agressziót válthat ki. Erre különösen a terápiaerezisztens, mentálisan retardált gyermekeknél kell odafigyelni.

Az epilepsziás betegség megjelenése előtt már fennálló viselkedészavar esetén javasolt a CBZ vagy az LTG, kerülendő a PER, a LEV, a TPM, mert utóbbiak gyakran ronthatják a már fennálló tüneteket, elsősorban az agresszivitást; ezekben az esetekben különösen odafigyelve, lassan titrálva alkalmazhatók.

Hangulati labilitás esetén javasolt: LTG, CBZ, OXC, VPA, míg kerülendő: LEV, TPM, PER.

Szorongás esetén javasolt: CLN, CLB, PG, GBP, míg kerülendő: PB, VGB, ZNS, TPM, TGB.

Nem szabad megfeledkezni arról, hogy az egyéni érzékenység alapján a gyermekek különbözően reagálnak a gyógyszerekre, olyan készítmények mellett is előfordulhat mellékhatásként viselkedészavar, amelyek esetén ezt előre nem váránk. A szülői visszajelzésekre oda kell figyelni.

Érdekes megfigyelés, hogy a LEV-nek gyermekkorban, különösen serdülő- és kamaszkorban több a pszichiátriai mellékhatása, mint felnőttkorban.

Különösen a juvenilis myoclonus epilepszia kezelésekor kell erre nagyon odafigyelni, hiszen az ebben az életkorban gyakori noncompliance jelenséget tovább ronthatja, ami rohamszaporulathoz vezethet. Ezekben az esetekben gyakran kényszerülünk az egyébként hatékony gyógyszer elhagyására<sup>14</sup>.

#### ALVÁSZAVAR

Ismert tény, hogy epilepsziás gyermekeknél gyakrabban fordul elő alvászavar, ami lehet aluszékony-ság, elalvási nehézség, éjszakai nyugtalan alvás vagy nappali aluszékony-ság egyaránt. Az epilepsziás gyermekek 52%-ánál jelentkezik insomniá, 70%-uk panaszkodik álmoságra. Érdekes megfigyelés, hogy a betegek egyharmadánál igazolható az obstruktív apnoe, és 18–35%-uknál jelentkezik restless leg szindróma. Amennyiben ismerjük a különböző gyógyszerek mellékhatásait, ezeket előnyként kihasználva javíthatunk a gyermek alvásán<sup>15</sup>. Néhány gyakorlati javaslat:

Elalvási nehézség esetén javasolt: PHT, PB, CBZ, CLB, CLN, de ezek csökkentik az alvás latenciáját (a gyermek hamar felébred), kerülendő: LTG.

Gyakori felébredések esetén javasolt: GBP, TGB, PGB (a mély alvást megnyújtja, konszolidálja az alvást).

Insomnia esetén javasolt: CBZ, TGB, PGB.

Nappali aluszékony-ság esetén nem javasolt: PB, VPA, LEV.

Az alvásstruktúrát nem befolyásolja: TPR, ZNS, VGB.

#### AKUT ÉS KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG

Gyermekkori epilepszia gondozása során szerencsére viszonylag ritkán találkozunk olyan esettel, amikor súlyos májbetegség társul az epilepsziás betegséghez. Komoly fejtörést okozhat azonban, ha egy akut májelégtelenség mellett kialakult elhúzódó epilepsziás roham vagy rohamstátusz akut ellátására szorulunk. Tartósan magasabb májfunkciós értékek mellett olyan antiepileptikumokat kell használni, melyek nem rontják tovább a máj működését.

Ezekre a készítményekre általánosságban igaz, hogy kevés gyógyszer-gyógyszer interakcióban vesznek részt, alacsony a fehérjekötésük, a máj toxicitását nem rontják<sup>16</sup>. Nagyon fontos, hogy minden esetben lassabb titrálásra van szükség, és tartós alkalmazás esetén lényegesen alacsonyabb adagban alkalmazzuk.

Akut rohamoldásban javasolt: LEV, BRV, LCM; adható: lorazepam, PB; kerülendő: midazolam, PHT, fosphenytoin, VPA.

Tartós szedés esetén javasolt: LEV, LCM, ZNS, TPR, PG, OXC, EBZ, BRV; adható: CBZ, LTG, PER; kerülendő VPA, PHT.

#### SZÍVRITMUSZAVAR

Gyermekkorban lényegesen ritkábban fordul elő szívritmuszavar vagy hosszú QT-szindróma, mint felnőttkorban, ezért hajlamosak vagyunk megfeledkezni ezekről. Hosszú QT-szindróma esetén egyrészt lényegesen gyakoribb az epilepszia előfordulása, másrészt antiepileptikumok mellett gyakoribb a kamrai tachycardia, ami ezekben az esetekben növeli a SUDEP (hirtelen váratlan epilepsziás halál) rizikóját. Amennyiben az epilepsziás gyer-

meknél az anamnézisben szívritmuszavarra hajlamosító tényező szerepel (családi anamnézis vagy korábbi kardiológiai probléma), érdemes az anti-konvulzív terápia megkezdése előtt EKG-vizsgálatot végezni. Különösen igaz ez VPA, PHT, CBZ vagy LEV politerápia esetén<sup>17, 18</sup>.

#### Összefoglalás

A közlemény annak eldöntésében igyekszik segítséget nyújtani, hogy a különböző társbetegségek esetén egy adott gyermeknél mely antiepileptikumoktól várható a legkevesebb mellékhatás, és mely készítményeket kellene lehetőség szerint kerülni.

#### IRODALOM

1. Rajna P. A bizonyítékon, illetve tapasztalaton alapuló orvosi szemlélet ütközései az epilepsziás betegek szakellátása során hozott egyes döntésekben *Ideggyogy Sz* 2020;73(7-8):223-9. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0223>
2. Hamed SA. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(1):103-14. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.991716>
3. Antel J, Hebebrand J. Weight reducing side effect of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide. *Apetite controll, Handb Exp Pharmacol* 2012;209:433-66. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_20)
4. Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, Di Paolantonio C, Rizzo R, Curatolo P. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clin Drug Investig* 2018;38(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0585-1>
5. Halász P. Az Alvás és Epilepszia közös funkcionális neuroanatómiája Budapest: Medicina könyvkiadó; 2018. p. 151-65.
6. Ulate-Campos A, Fernández IS. Cognitive and behavioral comorbidities: An unwanted effect of antiepileptic drugs in children. *Semin Pediatr Neurol* 2017;24(4):320-30. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.10.011>
7. Witt A, Elger EC, Helmstaedter C. Short-term and long term effects of brivaracetam on cognition and behavior in naturalistic clinical setting - Preliminary data. *Seizure* 2019;62:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.016>
8. Pacheva I, Ivanov I, Yordanova R, Gaberova K, Galabova F, Panova M, et al. Epilepsy in Children with Autistic Spectrum Disorder. *Children (Basel)* 2019;6(2):15. <https://doi.org/10.3390/children6020015>
9. Li Y, Sun Y, Zhang T, Shi Q, Sun J, Xiang J, Chen Q, Hu Z, Wang X. The relationship between epilepsy and cognitive function in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Behav* 2020;10(10):e01854. <https://doi.org/10.1002/brb3.1854>
10. Loussouarn A, Dozières-Puyravel B, Auvin S. Autistic spectrum disorder and epilepsy: diagnostic challenges. *Expert Rev Neurother* 2019;19(6):579-85. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1617699>
11. Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464-9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>
12. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure* 2017; 49:79-82. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.007>
13. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: An evidence-based review. *Pharmacol Rev* 2016;68(3): 563-602. <https://doi.org/10.1124/pr.115.012021>
14. Brodie MJ. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2016;16(6):681-8. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1179113>
15. Jain SV, Tracy A. Glauser: Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: An evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014; 55(1):26-37. <https://doi.org/10.1111/epi.12478>
16. Vidaurre J, Satyanarayana G, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatr Neurol* 2017;77:23-36. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013>
17. Auerbach DS, Biton Y, Polonsky B, McNitt S, Gross RA, Dirksen RTD, et al. Risk of cardiac events in long QT syndrome patients when taking anti-seizure medications. *Transl Res* 2018;191:81-92.e7. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.002>
18. Altun Y. Effects of valproate, carbamazepine and levetiracetam on TP-e interval, TP-e/QT and TP-e QTC ratio. *Ideggyogy Sz* 2020;73(3-4):121-7. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0121>

# AKUT STROKE-BETEGEKEN VALIDÁLT ÁGY MELLETTI DYSPHAGIAFELMÉRÉSEK AZ ELMÚLT HÚSZ ÉVBEN – SZISZTEMATIKUS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

SZABÓ Pál Tamás<sup>1, 2</sup>, MÚHELYI Viktória<sup>2</sup>, BÉRES-MOLNÁR Katalin Anna<sup>2</sup>, KOVÁCS Andrea<sup>1</sup>,  
BALOGH Zoltán<sup>1, 3</sup>, FOLYOVICH András<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest  
<sup>2</sup>Észak-Közép-budai Centrum Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Neurológiai Osztály – Stroke Centrum, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Budapest



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0235> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A SYSTEMATIC REVIEW OF THE PAST TWO DECADES ON VALIDATED BEDSIDE DYSPHAGIA ASSESSMENTS IN ACUTE STROKE

Szabó PT; Múhelyi V; Béres-Molnár KA, MD; Kovács A;  
Balogh Z, PhD; Folyovich A, MD, PhD

**Ideggyog Sz 2021;74(7–8):235–248.**

**Bevezetés** – A stroke miatt kialakuló dysphagia súlyos következményekkel járhat, amik között az egyik legjelentősebb az aspirációs pneumonia. A hazai szakmai irányelv a stroke-betegek táplálásterápiájához nyelészavar-felméréseket ajánl, mivel a korai szűréssel a betegség kimenetele és a kórházi ellátás is optimalizálható. A hitelesnek tekintett (műszeresen validált) ágy melletti nyelésvizsgálatokról még nincs magyar nyelvű összefoglaló.

**Célkitűzés** – Célünk az volt, hogy a szakirodalom áttekintése alapján összegezzük azokat az ágy melletti nyelészavar-felméréseket, amelyeket az elmúlt húsz évben publikáltak, és akut stroke-betegeken, műszeresen validáltak.

**Kérdésselvetés** – Arra kerestük a választ, hogy az elemzésbe bevont validációs kutatások milyen jellegzetességet mutatnak a vizsgálati elrendezést, a minta összeállítását, a felmérések összetételét, a felmérőlapok diagnosztikus érzékenységét tekintve.

**A vizsgálat módszere** – Szisztematikus irodalmi áttekintést végeztünk nyolc tudományos adatbázison 2001–2021 között, a célkitűzéseinknek megfelelő keresőkifejezésekkel.

**A vizsgálat alanyai** – Az irodalomkutatás során talált 652 kapcsolódó cikket nyolcra redukáltuk, ezek összehasonlító elemzését hajtottuk végre.

**Eredmények** – A vizsgált tanulmányokban nagy eltérés mutatkozott a minta nagyságára, valamint a beválogatási és kizárási kritériumokra vonatkozóan. A diagnosztikus érzékenység tekintetében kiemelendő a GUSS-teszt. A tel-

**Background** – Stroke associated dysphagia can have serious consequences such as aspiration pneumonia. The Hungarian guideline on nutritional therapy for stroke patients recommends dysphagia assessment, as early screening can optimize disease outcome and hospital cost. Thus far, this may be the first study in Hungarian that has documented a systematic review about the available validated dysphagia assessments of acute stroke.

**Purpose** – The aim of this study was to summarize the instrumentally validated bedside dysphagia screening tools for acute stroke patients, which were published in the last twenty years. Our objective was to describe the characteristics of the validation studies, examine their study design, and sample the sub-tests and the diagnostic accuracy of the assessments.

**Methods** – A systematic research was carried out of the literature between 2001 and 2021 in eight scientific databases with search terms appropriate to our objectives.

**Subjects of the study** – 652 articles were found and were reduced to eight. We made a comparative analysis of these.

**Results** – The GUSS test reached a high level of sensitivity compared to the others. In our study sample, the prevalence of instrumentally confirmed dysphagia among acute stroke patients was 56.1%.

**Conclusion** – The focus and the composition of the analyzed studies differed and posed problems such as the

Levelező szerző (correspondent): SZABÓ Pál Tamás, Észak-Közép-budai Centrum Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Neurológiai Osztály – Stroke Centrum; 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Telefonszám: +36305233091, e-mail: [szabo.pal.tamas@janoskorhaz.hu](mailto:szabo.pal.tamas@janoskorhaz.hu)

<https://orcid.org/0000-0003-0526-5633>

Érkezett: 2021. június 3. Elfogadva: 2021. június 27.

jes mintában az akut stroke-betegek között a műszeresen igazolt dysphagia prevalenciája 56,1% volt.

**Következtetések** – Miután az elemzett kutatások fókusza és összetétele eltért, összehasonlításuk a dysphagia fogalmának tisztázatlansága, a kimeneti mutatók különbözősége vagy a szűrés időzítése miatt nehézséget jelentett. A hazai irányelvben javasolt GUSS-felmérés mindemellett alkalmas eszköz klinikai használatra.

**Kulcsszavak:** dysphagia, szűrés, felmérés, validáció, akut stroke

ambiguity of the concept of dysphagia, the difference in outcome indicators, or the timing of screening. The GUSS test, which offers domestic management, is a suitable tool for the Hungarian clinical use.

**Keywords:** dysphagia, screen, assessment, validation, acute stroke

A neurológiai betegek gyakran szenvednek nyelészavarban, ami a betegség kedvezőtlen kimeneteléhez vezethet. Dysphagia szinte minden ideggyógyászati kórképben előfordulhat: izombetegségek, a neuromuscularis junctio működészavara, agytörzsi, mindkét féltekét érintő megbetegedés mellett a perifériás beidegzés akut vagy krónikus zavara állhat a háttérben. Figyelembe véve az egyes neurológiai betegségek gyakoriságát, kijelenthető, hogy összességében a stroke a neurogén eredetű dysphagia leggyakoribb oka<sup>1</sup>. A stroke jelentőségét mutatja, hogy több mint 13,7 millió új esetet regisztrálnak évente világszerte, azaz globálisan a 25 évnél idősebb populációban minden negyedik emberből egyet érint<sup>2</sup>. A magyar mortalitási mutatókat tekintve a WHO adatai alapján<sup>3</sup> a stroke a második vezető halálok az ischaemiás szívbetegség után, míg a KSH adatai szerint<sup>4</sup> az elmúlt 30 évben átlagosan stroke a harmadik vezető halálok a rosszindulatú daganat és az ischaemiás szívbetegség után. A stroke következményei számos funkcióra hatással lehetnek: érinthetik a mozgáskoordinációt, a beszéd- és nyelvi készséget, a hangulati életet (post-stroke depresszió)<sup>5</sup>, és igen gyakran alakul ki dysphagia. Ez utóbbira az irodalomban változatos adatokkal találkozunk, amire *Martino* és munkatársai<sup>6</sup> azt a magyarázatot találták, hogy a dysphagia incidenciája nagymértékben függ a vizsgálat minőségétől. Szűréssel mutatják ki a legalacsonyabb arányt (37–45%), alaposabb ágy melletti felméréssel a nyelészavar jelenléte 51–55%-ra emelkedik, míg műszeresen a stroke-betegek 64–78%-ánál mutatható ki. A nyelészavar gyakorisága tehát post-stroke állapotokban szélsőséges értékeket vehet fel, és még 6 hónap után is 11–13%<sup>7</sup>. Tanulmányok szerint<sup>8–11</sup> a következményes alultápláltság esélye stroke esetén már az első héten 62%, a malnutrició pedig a stroke után 6 órával megjelenik, aránya 6,1–49% közötti. A sarcopenia, ami nem pusztán testsúlyvesztést, de az értékes izmok meg-

#### RÖVIDÍTÉSEK

BA: Bedside Aspiration  
BJH-SDS: Barnes-Jewish Hospital Stroke Dysphagia Screen  
DOSS: The Dysphagia Outcome and Severity Scale  
DSRS: Dysphagia Severity Rating Scale  
DTNax: Dysphagia Trained Nurse Assessment  
ESSD: European Society for Swallowing Disorders  
FEES: Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing  
GUSS: Gugging Swallowing Screen  
IDDSI: International Dysphagia Diet Standardisation Initiative  
KSH: Központi Statisztikai Hivatal  
MBSImP: Modified Barium Swallow Impairment Profile  
MeSH: Medical Subject Headings  
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale  
NPO: Nil per os/oris  
NPV: Negative Predictive Value  
PAS: Penetration-Aspiration Scale  
PICO: Patient/population, Intervention, Comparison, Outcomes  
PPV: Positive Predictive Value  
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols  
SLP: Speech and Language Pathologist  
SPT: Swallowing Provocation Test  
SSA: Standardized Swallowing Assessment  
TOR-BSST: Toronto Bedside Swallowing Screening Test  
UMSS: Johns Hopkins Hospital Brain Rescue Unit Modified 3 oz Swallow Screen  
VFSS/VFSE: Videofluoroscopic Swallow Study/Evaluation  
WHO: World Health Organization  
WSO: World Stroke Organization  
WST: Water Swallowing Test



fogyatkozását is jelenti, pár órával a stroke után már szintén kimutatható<sup>8-11</sup>. A folyadékvesztés, a decubitushajlam, az aspirációs tüdőgyulladás kialakulása gyakoribb szövődményt, rosszabb prognózist, hosszabb kórházi kezelést, magasabb ápolási költséget, nagyobb mortalitást okoz. *Hinchey* és munkatársai<sup>12</sup> 15 stroke-betegellátó intézményt vizsgálva azt találták, hogy azokon az osztályokon, ahol volt formális dysphagiaszűrés, jelentősen alacsonyabb volt a tüdőgyulladás aránya, mint ahol nem [2,4% vs. 5,4% ( $p = 0,0016$ )]. Ennek alapján a dysphagia és az aspiráció kockázatának korai szűrése az ellátás költségeit is optimalizálhatja.

Kérdés, mi jelent nyelészavart stroke-ban. A post-stroke dysphagia alatt jelen tanulmányban a táplálkozási folyamat olyan mértékű zavarát értjük, ami befolyásolja a betegség kimenetelét, megnöveli a szövődmények kockázatát, különös tekintettel az aspirációs pneumoniára. Tehát valamennyi akut stroke-beteg dysphagiásnak minősül, aki az oropharyngealis diszfunkció következtében ki van téve az aspiráció kockázatának. *Mann* tanulmányában<sup>13</sup> a dysphagiát úgy határozza meg, mint „zavar a bolus áramlásában”. A nyelészavar tekintetében a bolus szó használatában nem különböztetjük meg az egyes konzisztenciákat (folyadék-szilárd). Az ágy melletti felmérés célja ugyanis annak az eldöntése, hogy fennáll-e az aspiráció kockázata, így a súlyosság tekintetében a műszeres vizsgálatok a mérvadók. A nyelészavar diagnosztikájában az aranystandard a száloptikás nyelésvizsgálat (Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing, FEES) és a nyelésröntgen (Videofluoroscopic Swallow Study, VFSS), e két eszköz eredményét tekintjük hiteles validálási alapnak. A Penetration-Aspiration Scale-en<sup>14</sup> alkalmazott 8 fokozatú skála ugyan megkülönbözteti azokat az eseteket, amikor a bolus bejut a hangszalagok alá (tényleges aspiráció) és azokat, amikor csak eléri a hangszalagokat (penetráció), azonban az ágy melletti felmérés során ez nem ítéltető meg pontosan, ezért mindkét csoport dysphagiásnak (az aspiráció kockázatának kitettnek) tekinthető. Akiknél tehát a műszeres vizsgálattal bármilyen dysphagiára utaló jel detektálható (például a bolus eléri a hangszalagok szintjét, residuum van a garatban, késik a nyelés reflexes fázisa, csökken a gégeeeleváció stb.), azok mind dysphagiásnak, az aspiráció szempontjából kockázatos betegnek tekinthetők. Ők egyrészt közvetlen életet veszélyeztető (például fulladás) állapotban vannak, másrészt a táplálék a tüdejükbe jutva gyulladást (aspirációs pneumonia) idézhet elő, ami szintén letális kimenetelű lehet.

Az akut stroke-betegek táplálásterápiájáról mind nemzetközi<sup>15</sup>, mind magyar<sup>16</sup> szakmai irány-

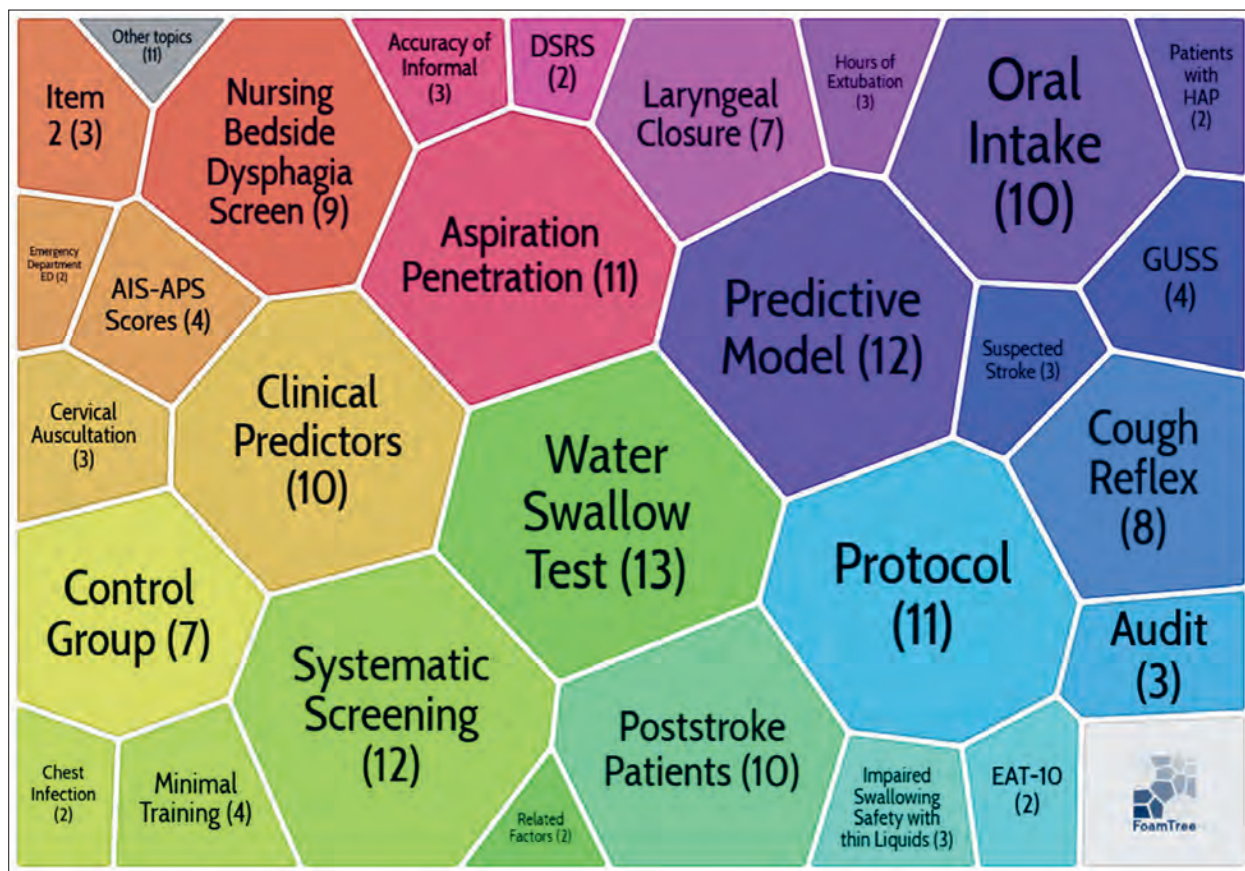
elv rendelkezésre áll. Mindegyik vezérgondolata, hogy alapvető fontosságú a nyelési nehézség korai felismerése, mert ezen alapul a megfelelő táplálási stratégia. Az összes stroke-betegnél mihamarabb el kell végezni a nyelészavar szűrését. A korai felismerés fogalma már a beteg felvételi státuszának célirányos értékelését jelenti<sup>15, 17</sup>. Az első lépés az úgynevezett ágy melletti nyelésvizsgálat, aminek többféle technikája ismert. Jelentőségét az aspirációra különösen veszélyeztetettek kiválasztása mellett az adja, hogy segítségével döntést lehet hozni a bonyolultabb műszeres vizsgálatok szükségességéről is. Mindezek alapján kézenfekvőnek tűnne, hogy a dysphagia szűrése rutintevékenységgé az akut stroke-beteg ellátásának kezdeti folyamatában is. Ennek ellenére ez a tevékenység – feltételezhetően – sem a nemzetközi, sem a hazai gyakorlatban nem olyan hangsúlyos, mint amennyire indokolt lenne. Ezért szükséges a nyelészavar szűrésének jelentőségét tudományos eredményekkel támogatni.

Az ágy melletti dysphagia szűrésével foglalkozó első jelentős szisztematikus irodalmi áttekintés *Perry* és *Love*<sup>18</sup> nevéhez fűződik. A szerzők az akkor ismert szűrőeljárások legfontosabb jellemzőit gyűjtötték össze, azonban az eltelt húsz évben a post-stroke dysphagia kutatása dinamikusan fejlődő területté vált. Az elmúlt években több szisztematikus irodalmi áttekintés, valamint metaanalízis készült, azonban ezek jellemzően eltérő fókuszot követtek. Készültek publikációk a felmérőlapok egyes elemeire<sup>19</sup>, egy adott felmérőlap elhelyezésére a többi között<sup>20</sup>, vagy a szűrést végző személy végzettségére<sup>21, 22</sup> vonatkozóan. Jelen tanulmány célja, hogy szisztematikus szakirodalmi áttekintés keretében összefoglaljuk az elmúlt húsz évből azokat az ágy melletti nyelésvizsgálatokat, amelyeket akut stroke-betegeken műszeresen (FEES, VFSS) validáltak, illetve hogy feltárjuk ezen validációs folyamatok karakterisztikáit.

## Módszer

Az irodalom szisztematikus áttekintéséhez a *Cochrane Handbook*<sup>23</sup>, a *PRISMA* protokoll<sup>24, 25</sup> ajánlásait, valamint a *Boaden-féle*<sup>26</sup> kutatási protokollt vettük alapul. A kereséshez megalkotott PICO<sup>27</sup> stratégiánk az alábbiak szerint alakult:

- Participants (P): akut stroke-betegek, stroke osztályos kezelés keretében
- Intervention (I): dysphagia felmérésére szolgáló eszköz használata
- Comparator (C): műszeres referencia teszt (FEES, VFSE)
- Outcome (O): aspiráció kockázata



1. ábra. A keresőszavak hierarchikus összefüggésének vizuális megjelenítése (foam-tree)<sup>28</sup>

Az irodalomkutatás során angol keresőszavakat használtunk. A kutatási kérdésnek megfelelően a „stroke”, „dysphagia”, „swallow”, „aspiration”, „pneumonia”, „screen”, „assessment”, „scale”, „check”, „validation”, „adaptation”, „review” szavakat és Medical Subject Headings (MeSH) kifejezéseket használtunk, amelyeket Boolean operátorok segítségével különböző módon kombináltunk. A keresőszavak hierarchikus összefüggésének vizuális megjelenítését (foam-tree)<sup>28</sup> az 1. ábra tünteti fel.

Az adatbázisok szűrése során lényegében húsz éves intervallumot állítottunk be, ami a 2001. 01. 01. és 2021. 05. 13. közötti időszakot öleli fel. Az alapos és átfogó irodalomkutatás érdekében nyolc különböző adatbázison futtattunk keresést: The British Medical Journal (The BMJ), Cochrane Library (CENTRAL), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Education Resources Information Center (ERIC), PubMed, PubMed Central (PMC), Scencedirect és Speechbite. A fentiekén kívül használtuk az IRIS.AI-t, ami az első mesterséges intelligencia alapú keresőmotor. Ez az eszköz lehetőséget teremt fókuszáltabb és átfogóbb szakirodalm-kutatásra, hatékonyságát empirikusan igazol-

ták<sup>29</sup>. A szakirodalmak rendszerezéséhez és a szisztematikus áttekintéshez a Mendeley<sup>30</sup> és a Covidence<sup>31</sup> alkalmazásait használtuk. Összesen 652 cikket találtunk. A tanulmányokat ezt követően szigorú áttekintés követte, először eltávolítottuk a duplikált közleményeket, a beválogatási és kizárási kritériumok mentén kiszűrjük az irreleváns munkákat. Ehhez Basu<sup>27</sup> ellenőrzési listáját vettük alapul, amit az általunk megfogalmazott kutatási kérdések szerint módosítottunk. A tanulmány beválogatási kritériumai közé tartozott, hogy a vizsgált populációt stroke-betegek alkossák, tartalmazza egy nem műszeres (ágy melletti) nyelésvizsgálati eszköz validálását, az eredmények műszeres referenciatesztel legyenek összehasonlítva, valamint hogy 2001–2021 között publikált legyen. Kizárára került minden olyan tanulmány, ami eltérő populáción, nem műszeres validálással, eltérő időintervallumban vagy formátumban (absztrakt, előadás, esettanulmány, könyvfejezet) jelent meg. A nemzetközi PRISMA protokoll<sup>24</sup> irányelvei, valamint az ezen alapuló magyar nyelvű ajánlás alapján<sup>32</sup> elkészítettük a szisztematikus irodalmi áttekintés négylépéses folyamatábráját (2. ábra). A mesterséges intelligen-

cia alapú és az általunk összeállított szűrés alapján talált 652 cikkből a többszörös szűrés után végül nyolc tanulmányt vontunk be a részletes elemzésbe.

## Eredmények

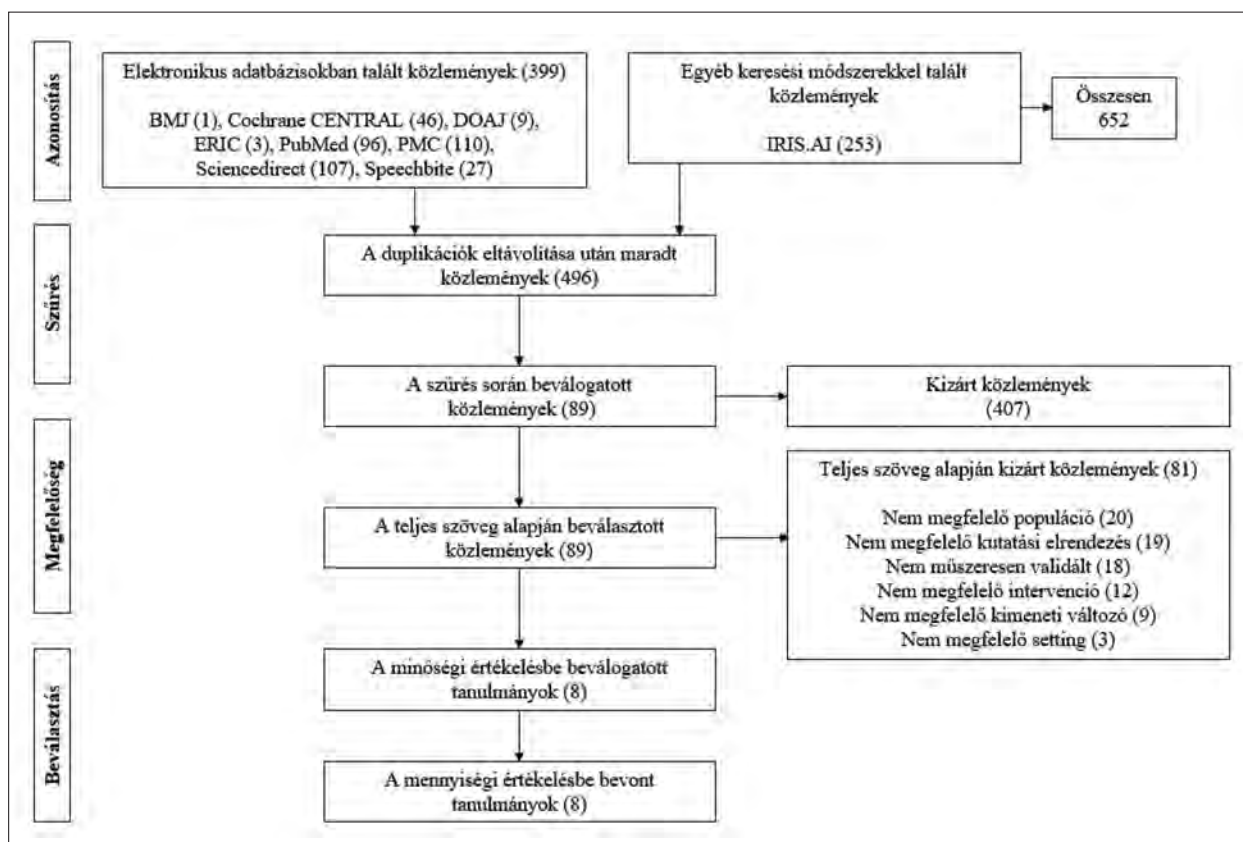
### VIZSGÁLATI ELRENDEZÉS

A kvalitatív elemzésbe bevont nyolc kutatás jellemzőit az **1. táblázat** tünteti fel. Nyolc különböző validált ágy melletti mérőeszközt találtunk, amelyek a dysphagia, illetve az aspiráció kockázatát hivatottak szűrni. Ezek a Bedside Aspiration (BA)<sup>33</sup>, a Gugging Swallowing Screen (GUSS)<sup>34</sup>, a Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST)<sup>35</sup>, a Swallowing Provocation Test (SPT)<sup>36</sup>, a Barnes-Jewish Hospital Stroke Dysphagia Screen (BJH-SDS)<sup>37</sup>, a Standardized Swallowing Assessment (SSA)<sup>38</sup>, a Johns Hopkins Hospital Brain Rescue Unit Modified 3 oz Swallow Screen (UMSS)<sup>39</sup> és a Dysphagia Trained Nurse Assessment (DTNAX)<sup>40</sup>. Mind a nyolc validálást stroke-centrumban végezték, az adatgyűjtés ideje 4 hónap és 43 hónap között változott. A legtöbb tanulmányban törekedtek arra, hogy a kórházi felvételt követően minél hamarabb

megtörténjen a dysphagia szűrése. Ezen időablakok nagy szórást mutattak. Míg *Edmiaston*<sup>37</sup> vizsgálata során a felvételt követően átlagosan 2 órán belül megtörtént a szűrés, több kutatásban ez napokat vett igénybe<sup>33, 35</sup>. A feltárt irodalmak közül csak két tanulmányban volt a validálási folyamathoz statisztikailag megalapozott elemszám. *Edmiaston*<sup>37</sup> a kutatási tervében a dysphagia általános 35%-os prevalenciáját alapul véve 225 tervezett elemszámmal dolgozott, míg *Benfield*<sup>40</sup> a tervezett specificitás és szenzitivitás elérése alapján számolva minimum 41 fővel tervezte a vizsgálatot, a kutatás végleges elemszáma pedig 47 volt. Mind a nyolc validálási tanulmányban törekedtek a szerzők arra, hogy minél nagyobb legyen a minta elemszáma, ez átlagosan 96 fő volt (mintaterjedelem: 47–225, szórás: 63,18).

### VIZSGÁLT MINTA

Az általunk vizsgált validációs tanulmányok közé csak olyanokat válogattunk be, amelyeket akut stroke-betegeken végeztek, így ez egységesen teljesült mind a nyolc mérőeszköz esetén. Ezenkívül azonban az egyes kutatási elrendezések eltértek abban, hogy milyen egyéb beválogatási és kizárási krité-



2. ábra. A szisztematikus irodalmi áttekintés négylépéses folyamatábrája

1. táblázat. A kvalitatív elemzésbe bevont nyolc kutatás jellemzői

Év	Szerző	Szűrő- eljárás rövidí- tése	Kuta- tás ideje	Viz- gát helye	Viz- gát ideje	Tervezett elem- szám	Végleges elem- szám	Átlag- élet- kor	NIHSS- átlag	Vérzé- s stroke	Ischae- miás stroke	TIA	Egyéb beteg- ség	Bevó- gati kritérium	Kizárási kritérium
2021	Benfield, Wilkinson, Everton, Bath, England <sup>40</sup>	DTNax	26	stroke- osztály	32	41	47	73	6,8	4	43	0	n.a.	– klinikai diagnózis (stroke) – életkor > 18 év n.a.	– dysphagia a kórtörté- netben – egyéb degeneratív neurologiai állapot – grávida – dysphagia a kórtörté- netben – egyéb neurológiai zavar, ami nyelvzavarhoz vezethet – éberség hiánya – megtagadja a viz- gátban való részvételt – meglévő dysphagia- releváns betegség (például Parkinson) – alacsony tudati vigilítasalacsony – kognitív képességek miatt nem tud a vizsgálat- ba bekegyezni – alacsony éberség – ülésképtelenség – grávida
2019	Mulheren, Gonzalez- Fernán- dez <sup>39</sup>	UMSS	36	stroke- osztály	72	n.a.	48	60	4	3	45	0	n.a.		
2017	Lindner- Pfleghar et al. <sup>38</sup>	SSA	4	stroke- osztály	21,6	n.a.	144	71,3	3	5	131	8	n.a.		
2014	Edmiason, Connor, Steger- May Ford <sup>37</sup>	BIH- SDS	17	stroke- osztály	2	225	225	64	5	0	225	0	n.a.	– klinikai diagnózis (stroke) – életkor > 18 év – NIHSS ≥ 4 – CT/MRI által igazolt stroke	– légzőrendszeri veszélyez- tettség – NPO beteg – kórelőzményben sze- repl: egyéb neurológiai kórkép, fej- vagy nyak- műtét, oropharyngealis dysphagia, demencia, vagy alacsony tudati vigilitás – NIHSS < 4
2008	Martino et al. <sup>35</sup>	TOR- BSST	43	stroke- osztály	110,4	n.a.	103	67,7	6,8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		

2008	Warnecke et al. <sup>36</sup>	SPT	n.a.	stroke-osztály	72	n.a.	100	71,43	9,86	n.a.	n.a.	0	n.a.	– 24 órán belül akut stroke – CT által igazolt stroke – NIHSS $\geq$ 3 – facialis paresis, dysarthria megléte – első akut stroke – dysphagia gyanú	– dysphagia a kórtörténetben – dysphagiát okozó egyéb ismert betegség – stupor, coma
2007	Trapl et al. <sup>34</sup>	GUSS	8	stroke-osztály	24	n.a.	50	75,92	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	– CT/MRI multiinfarktus – kórelőzményből ismert dysphagia – 24 órán belüli somnolentia, coma állapot – perifériás érbetegség – alacsony tudati éberség – 24 órán belül készült CT negatív – vagy nincs új neurológiai tünet	
2001	Lim et al. <sup>33</sup>	BA	4	stroke-osztály	123,36	n.a.	50	67,5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	60% hypertonia 30% diabetes mellitus 4% Parkinsonizmus 4% krónikus obstruktív légúti betegség (COAD)	

Kutatás ideje: hónapban megadva. Vizsgálat ideje: szűrés időpontja a stroke onset idejétől számíva órában. NIHSS-átlag: a minta átlagos National Institutes of Health Stroke Scale pontszáma.

riumot határoztak meg. Néhány kutatásban beválogatási kritérium volt, hogy a vizsgálati személyek 18 évnél idősebbek legyenek<sup>37, 40</sup>, illetve volt, ami facialis paresis vagy dysarthria meglétéhez kötötte a mintába való bekerülést<sup>36</sup>. Két kutatásban a mintába való beválogatáshoz NIHSS-pontszámokat határoztak meg (NIHSS  $\geq$  4<sup>35</sup>, NIHSS  $\geq$  3<sup>36</sup>). Az összegyűjtött validálási vizsgálatok többségében a vizsgált mintában kizárásra kerültek azok a betegek, akiknek a kórtörténetben ismert dysphagia, vagy olyan egyéb neurológiai állapot szerepelt, ami dysphagiát okozhat<sup>33–36, 38–40</sup>, valamint a legtöbb esetben az alacsony tudati vigilitás is kizárási kritérium volt<sup>33–39</sup>. A különböző vizsgálati elrendezésekből kiemelendő, hogy csak két esetben<sup>37, 40</sup> utaltak arra, hogy kizárási kritérium a graviditás, egy esetben<sup>37</sup> az üléskeptelenség, illetve egy kutatásban<sup>35</sup> kizárták azokat a betegeket, akik alacsony pontszámot értek el a NIHSS-skálán (NIHSS  $<$  4).

Mind a nyolc validálási tanulmányban megadták a vizsgált mintára vonatkozó leíró adatokat is (a minta átlagéletkora, átlagos NIHSS-pontszáma, a stroke típusa), illetve egy esetben<sup>33</sup> a mintában szereplő személyek egyéb ismert betegségeit is. A kutatásokban a vizsgálati személyek átlagéletkora 60 és 75,92 év között változott, összesítve a résztvevők életkorának súlyozott átlaga 68,14 év volt. A nyolc tanulmány közül hat<sup>35–40</sup> adta meg a minta NIHSS-pontszámának átlagát, ami 3 és 9,86 között változott, súlyozott átlaga 5,63 volt. Négy kutatásban adták meg a stroke típusát: három esetben döntően ischaemiás és néhány vérzéses stroke-ról írnak<sup>37, 39, 40</sup>, illetve az egyik tanulmányban nyolc megállapított TIA diagnózisú beteg is került a mintába<sup>38</sup>.

#### A FELMÉRÉSEK ÖSSZETÉTELE, KIEGÉSZÍTŐ VIZSGÁLATOK

Rögzítettük, hogyan tevődnek össze a felmérések. A felmérőlapok elemeinek összehasonlító vizsgálata túlmutat jelen tanulmányunkon, azonban a

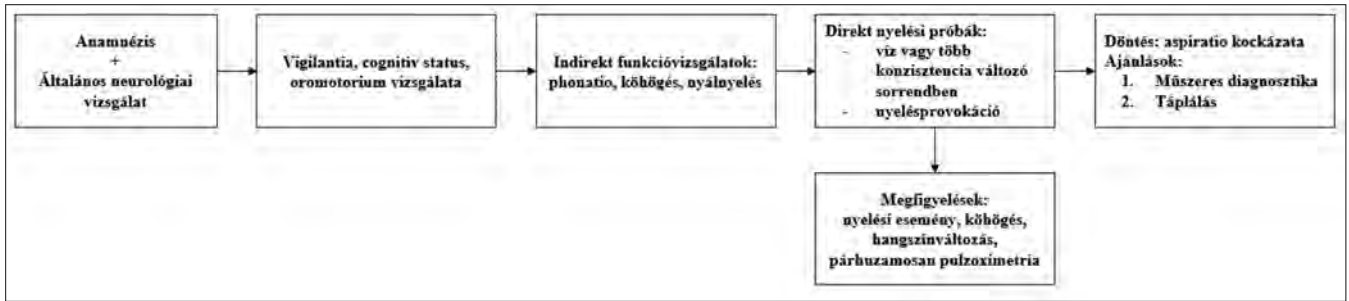
**2. táblázat.** Az elemzésbe bevont nyolc szűrővizsgálat jellemzői

Szűrőeljárás rövidítése	Dysph	Prev-dysph	Nem műszeres vizsgálatok	Vizsgálat felvétele	Referencia-teszt	SZ	S	PPÉ	NPÉ
DTNax <sup>40</sup>	22	46,8%	oromotorium + nyeléspróba	ápoló	VFSE	77,8%	81,6%	50%	93,90%
UMSS <sup>39</sup>	28	58,3%	kórtörténet + 2 WST teszt	ápolók	VFSE	46%	100%	100%	57%
SSA <sup>38</sup>	74	51,4%	oromotorium + SSA + 2 a 6-ból	logopédus	FEES	97,4%	100%	100%	97,3%
BJH-SDS <sup>37</sup>	106	47,1%	aszimmetria + 3oz WST	ápoló	VFSE	94%	66%	71%	93%
TOR-BSS <sup>35</sup>	13	54,16%	dysphonia + WST	orvos, vagy logopédus	VFSE	91,3%	63,6%	76,5%	93,3%
SPT <sup>36</sup>	81	81%	NG szonda + víz csepegtetése	n.a.	FEES	49,4%	100%	100%	31,7%
GUSS <sup>34</sup>	27	54%	indirekt + direkt vizsgálatok + nyeléspróbák + ajánlások	logopédus és képzett nővér	FEES	100%	50%	81%	100%
BA <sup>33</sup>	n.a.	n.a.	50 ml WST + pulzoximetria	orvos	FEES	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
					<i>Átlag:</i>	79,4%	80,2%	83%	80,89%

Dysph: nyelészavaros esetek száma az al csoportban, Prev-dysph: a dysphagia prevalenciája, SZ: szenzitivitás, S: specificitás, PPÉ: pozitív prediktív érték, NPÉ: negatív prediktív érték, NG: nasogastricus

klínikai beágyazottság szempontjából érdekes, hogy hol helyezkedik el a betegágy melletti felmérés vagy nyelésvizsgálat. A **2. táblázatban** rövidítve jelöltük az elemzésbe bevont nyolc szűrővizsgálat jellemzőit. A DTNax<sup>40</sup> esetében oromotoros vizsgálat történt az izomgyengesség feltárására, és a nyeléspróbákat többszörös konzisztenciával hajtották végre. A BJH-SDS-nél<sup>37</sup> az éberségi állapotot a Glasgow Coma Scale-en<sup>41</sup> kategorizálták, majd nézték az arc, nyelv, illetve palatalis aszimmetriát, amit víznyeléseszt követett. A BA<sup>33</sup> esetében általános neurológiai vizsgálatot végeztek, valamint a köhögés erősségét és az ajakzár erejét is figyelembe vették. Ez utóbbi a folyadék szájtérben való tartása érdekében fontos. Ez a felmérés is víznyeletéssel folytatódott: 50 ml vizet 10 ml-es adagokban adtak a betegnek, miközben pulzoximetriás mérés történt. Az SSA-ben<sup>38</sup> szintén általános funkcióvizsgálatot, víziválesztet és sűrűbb konzisztencia nyeléspróbáját hajtották végre. A TOR-BSST-ben<sup>35</sup> a szerzők kiemelten hangsúlyozták, hogy a teszt összeállítása általuk korábban végzett szisztematikus irodalomkutatáson alapult. 49 klínikai változót áttekintve két olyan elemet találtak, ami a legjobban jelzi előre a nyelészavart. Ez a hangszín változása és a köhögés volt. Felmérőlapjukat öt változóval állították össze, melyeket víz itatása előtt és után figyeltek: a beteg hangszíne a

nyeléspróba előtt, a nyelv mozgása, a nyelés sikeressége és a beteg hangszínének változása a próba után; az ötödik változó a garat érzékenységének vizsgálata volt, azonban ez később nem került a felmérésbe, mivel azt találták, hogy nem jelzi előre kellő mértékben a nyelészavart. A UMSS<sup>39</sup> esetében az anamnézis felvételét követően először egy kiskanálnyi, majd 90 ml vizet adtak a betegnek. A GUSS<sup>34</sup>-teszt indirekt és direkt nyeléspróbákból áll többféle konzisztenciával. A szerzők kiemelték, hogy a direkt nyeléspróbák a sűrített konzisztenciával kezdődtek, mert vizsgálatuk során azt találták, hogy a sűrített folyadéknak kisebb az aspirációkockázata. Fontos megjegyezni, hogy a többi felméréshez képest a GUSS<sup>34</sup> súlyossági fokozatot is meghatároz négy kategóriában, ami alapján ajánlásokat tesz a beteg további ellátására, diétájára vonatkozóan. A nyelésprovokációs tesztben (SPT)<sup>36</sup> a nyelés reflexes részének kiváltása a cél. Ez az orron át vékony katéteren keresztül történő kis mennyiségű víz befecskendezésével történik. A vizsgáló a befecskendezés és a reflexes nyelési fázis között eltelt időt (illetve a nyelési esemény lezajlását) figyeli meg. A nyelészavar felmérési folyamatának általános összefoglalását a **3. ábra** tünteti fel. A felmérés valamennyi vizsgált tanulmány esetében szervesen illeszthető a stroke-betegek ellátási folyamatába.



3. ábra. A nyelészavar felmérési folyamatának általános összefoglalása

#### MŰSZERES REFERENCIA ÉS ALKALMAZOTT SKÁLÁK

Mind a nyolc tanulmányban referenciatesztként műszeres vizsgálatot végeztek. Az esetek felében ez nyelésröntgen, illetve száloptikás nyelésvizsgálat volt. A UMSS<sup>39</sup> validálásánál a röntgenen látottakat a Modified Barium Swallowing Impairment Profile (MBSImP)<sup>42</sup> standard skáláján osztályozták. A BJH-SDS<sup>37</sup> esetében a dysphagia súlyosságát a Dysphagia Outcome and Severity Scale-en (DOSS)<sup>43</sup> kategorizálták, a DTNax<sup>40</sup> esetében ez a Dysphagia Severity Rating Scale-en (DSRS)<sup>44</sup> történt. A műszeres vizsgálatokon gyakran alkalmazott skála még a Penetration-Aspiration Scale (PAS)<sup>14</sup>. A bolus konzisztenciájának meghatározása az International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (IDDSI)<sup>45</sup> által kínált osztályozási rendszerben történhet.

#### A FELMÉRŐLAPOK DIAGNOSZTIKUS ÉRZÉKENYSÉGE

A 2. táblázatban az akut stroke-betegeken elvégzett felmérés és műszeres vizsgálat eredményeiből számított diagnosztikus értékeket tüntettük fel. A BA<sup>33</sup> esetében a kimenetel a tényleges aspiráció volt. Mivel az aspiráló betegek az összes dysphagiás betegnek egy alcsoportját képezik, az összehasonlíthatóság kedvéért ennek a tanulmánynak az eredményeit nem soroltuk a dysphagiára vonatkozó oszlopokba. Egy további tanulmány esetében<sup>38</sup> a szerzők külön számoltak értékeket a FEES-vizsgálaton megfigyelt penetrációra és külön az aspirációra, de a nyelészavarra (amiben mindkét alcsoport benne van) nem. Megadott adataik alapján számoltuk ki a diagnosztikus értékeket a teljes dysphagiás mintára. A hét felmérő eljárás egyes értékei nagy szórást mutattak: szenzitivitás (46–100%), specificitás (50–100%), pozitív előre jelző érték (50–100%), illetve negatív előre jelző érték (31,7–100%). Átlagosan valamennyi érték 80% körüli, azonban kérdéses, hogy ezen diagnosztikus értékekben mi az optimális a klinikai felhasználás,

a gyakorlat szemszögéből. Martino és munkatársai<sup>35</sup> megjegyzik, hogy egy jó szűrőeljárás ismérve az, hogy magas a szenzitivitása és magas a negatív prediktív értéke. A szenzitivitás jelen esetben annak a valószínűségét jelöli, hogy a műszeres vizsgálaton dysphagiásnak minősített beteg az ágy melletti felmérésen is nyelészavarosnak minősül. A negatív prediktív érték tekintetében pedig annak a valószínűségében bízunk, hogy aki az ágy melletti nyelésvizsgálaton nem minősült dysphagiásnak, azt műszeresen sem diagnosztizálják annak. A nyelészavar ellátásának szempontjából ez a két érték igen fontos, mert azt jelentheti, hogy az előszűrésen valamennyi nyelési zavaros beteg azonosításra kerül, és akiknél nem jelzett a felmérés nyelészavart, az várhatóan valóban nem dysphagiás. Amennyiben a teszt túl érzékeny, tehát sok fals pozitív eredményt ad, akkor csökken a specificitás, aminek gyakorlati következménye az lehet, hogy a nem nyelészavaros beteg is mesterségesen táplálást kap, ami a feleslegesen lehelyezett nasogastricus szonda miatt is nem kívánt kellemetlenséggel jár. Logikus viszont, hogy a ki nem szűrt dysphagiás betegek esetében (alacsony szenzitivitás) a szövődmények kockázata valószínűleg magasabb, mint a fals pozitív esetekben, főleg ha számításba vesszük, hogy a fals negatívok között lesznek azok a betegek is, akik némán, légúti válaszreakció nélkül aspirálnak, így a legnagyobb kockázatú csoportba tartoznak az aspirációs pneumonia kialakulásának tekintetében. Ha az eszköz negatív prediktív értéke lecsökken (megnő a fals negatív esetek száma), akkor nem bízhatunk abban, hogy az ágy melletti felmérés során negatívnak minősített esetek valóban azok, ami bizonytalanságban tartja az ellátó személyzetet és veszélyezteti a potenciálisan nyelészavaros beteget. Ezért a legkevésbé kockázatos helyzetnek továbbra is azt tekinthetjük, amikor a fals pozitív esetek száma némileg megnő, azonban ezzel együtt minden dysphagiás beteg kiszűrésre kerül. Az ellátás tekintetében ez megnövelheti ugyan a (feleslegesen elvégzett) műszeres vizsgálá-

**3. táblázat.** A dysphagia és az aspiráció prevalenciája hét tanulmányban

Szűrőeljárás neve	Mintaalcsoport	Dysph	Prev-dysph	Prev-asp	Pneumonia
Dysphagia Trained Nurse Assessment (DTNAx) <sup>40</sup>	47	22	46,8%	-	-
Johns Hopkins Hospital Brain Rescue Unit Modified 3 oz Swallow Screen (UMSS) <sup>39</sup>	48	28	58%	-	-
Standardized swallowing assessment (SSA) <sup>38</sup>	144	74	51,4%	17,4%	2,8%
Barnes–Jewish Hospital Stroke Dysphagia Screen (BJH-SDS) <sup>37</sup>	225	106	47,1%	27%	-
Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST) <sup>35</sup>	24	13	54,16%	-	-
Swallowing Provocation Test (SPT) <sup>36</sup>	100	81	81%	-	-
The Gugging Swallowing Screen (GUSS) <sup>34</sup>	50	27	54%	-	-
Összesen:	638	Átlag:	56,1%		
		Átlag (SPT nélkül):	52%		

Mintaalcsoport: akut stroke-betegek száma a mintán belül. Dysph: nyelészavaros esetek száma az alcsoportban. Prev-dysph: a dysphagia prevalenciája. Prev-asp: az aspiráció prevalenciája

tok számát, ami plusz költséggel jár, de alkalmas arra, hogy kizárja a zavar fennállását. Ebből a perspektívából nézve a GUSS<sup>34</sup>-teszt teljesítette a fenti elvárásokat a legjobban (magas szenzitivitás, magas negatív prediktív érték).

#### A NYELÉSZAVAR ÉS AZ ASPIRÁCIÓS PNEUMONIA PREVALENCIÁJA

A dysphagiával foglalkozó összefoglaló közlemények jelentősen eltérő értékeket adnak meg a stroke-populációban előforduló dysphagia arányát illetően. A stroke bekövetkezte óta eltelt idő és a nyelés vizsgálatának jellege, metodológiája ezt jelentősen befolyásolhatja, így 8,3–80% közötti értékek is megjelennek az irodalomban<sup>21</sup>. A diagnosztika pontosságát a nem tiszta definíciók veszélyeztetik (mi minősül egyáltalán stroke-hoz köthető problémás nyelészavarnak)<sup>46</sup>. Ahogy a bevezetésben utaltunk rá, jelen esetben dysphagiának minősítettünk minden olyan esetet, amikor műszeres vizsgálaton valamilyen mértékű zavart diagnosztizáltak az adott stroke-betegnél. Ennek megfelelően például azok a betegek, akik a PAS<sup>14</sup>-skálán ugyan alacsonyabb pontszámot kaptak (<4) – tehát nem aspiráltak, de a bolus már elérte a hangrést –, szintén dysphagiásnak minősülhettek. Ezt az alapelvet figyelembe véve számoltuk ki az egyes tanulmányokban a dysphagia gyakoriságát. A BA<sup>33</sup> esetében ezt nem tudtuk kiszámítani, mivel a felmérés célja kifejezetten az aspiráció előrejelzése volt. Ugyan az aspirálók a nyelészavarosok egy alcsoportját képezik, azonban nem azonosak az aspiráció kockázatának kitett, tehát dysphagiás betegek csoportjával, így a számításból őket kihagytuk. A hét elemzett tanulmányban az akut stroke-betegek között a dysphagia átlagos pre-

valenciája 56% volt. Egy tanulmány mutat eltérést kiugró értékkel (81%)<sup>36</sup>, ami talán azzal magyarázható, hogy a mintába rosszabb általános állapotú betegek kerültek, hiszen a vizsgálatba való bekerülés egyik kritériuma volt a facialis paresis vagy a dysarthria megléte. Más tanulmányokkal összehasonlítva jelentősen magasabb volt a minta átlagos NIHSS-pontszáma (9,86) is. Ha a kiugró értéket kihagyjuk a számításból, akkor sem csökken jelentősen a dysphagiás stroke-betegek aránya. Így tehát a maradék hat tanulmányban összesen 538 akut stroke-beteg esett át műszeres nyelésvizsgálaton, és ezen betegek 52%-nál volt kimutatható valamilyen mértékű dysphagia, tehát fennállt az aspiráció (valamilyen mértékű) kockázata. A dysphagia és az aspiráció prevalenciáját az elemzett kutatásokban a **3. táblázat** tartalmazza. Korábban hivatkoztunk arra, hogy a felmérőlapoknak milyen nagy jelentőségük lehet a pneumonia arányának csökkentésében. Ehhez kapcsolódó adattal azonban csak három tanulmányban találkoztunk. *Lim*<sup>33</sup>-ék mintájában a vizsgált betegek 10%-ánál alakult ki aspirációs pneumonia az ellátás ideje alatt. Ez a szám magasnak tűnhet, azonban meg kell jegyezni, hogy mivel kutatásuk fókuszában az aspiráló betegek álltak, nem valamennyi dysphagiás, hanem azok egy alcsoportja esetén jött ki ez a magas érték. A BJH-SDS<sup>37</sup> bevezetése után 5 éves periódusban nézték a pneumonia arányát; pontos adatokat nem közöltek, annyit jegyeztek meg, hogy az arány szignifikánsan nem változott. *Lindner-Pfleghar* és munkatársai<sup>38</sup> 2,8%-nak találták az aspirációs pneumonia kialakulásának arányát a vizsgálati csoportjukban, ami közel van ahhoz, amit *Hinchey*<sup>12</sup>-ék találtak a formális dysphagiaszűrést végző ellátóhelyeken.



## Megbeszélés

Miután a stroke okozta dysphagia szövődményei (fulladás, aspirációs pneumonia, cachexia, dehidráció) súlyos állapotot okozhatnak, elengedhetetlen a nyelészavar szűrése az akut stroke-ellátás során. Erre a nemzetközi guideline-ok<sup>15, 17</sup> és a hazai „Egységügyi szakmai irányelv a stroke-betegek táplálásterápiájáról” c. dokumentum<sup>16</sup> is felhívja a figyelmet, a Water Swallow Test (WST)<sup>47</sup>, a Gugging Swallowing Screen (GUSS)<sup>34</sup> és a Swallowing Provocation Test (SPT)<sup>36</sup> használatát javasolva. Ezek validált, diagnosztikai mutatókkal rendelkező felmérő eszközök, melyek implementálásának előfeltétele a magyar nyelvű adaptáció elkészítése, ami a GUSS<sup>34</sup> esetében az ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Neurológiai Osztály és Stroke Centrumában zajlik. Munkánkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az elmúlt húsz év szakirodalmának szisztematikus áttekintését követően milyen egyéb, az akut stroke-betegeken műszeresen (FEES, VFSS) validált ágy melletti felméréseket találunk még, és ezeknek a diagnosztikus eljárásoknak a validációs folyamata milyen karakterisztikát mutat.

Az irodalomkutatás során 652 tanulmány került a látóterünkbe, alapos szűrést követően 8 publikáció maradt. Kiemelendő, hogy a szakirodalom módszeres áttekintése alapján több felmérőlapot vagy mérőeszközt azért kellett kizárnunk az elemzésből, mert a vizsgálati mintát nem akut stroke-betegek alkották. Előfordultak vegyes populációra készült<sup>48</sup>, fej- és nyakműtéthez kapcsolódó<sup>49</sup>, egyéb neurológiai kórképben használatos<sup>50</sup>, illetve idősek ápolásában<sup>51</sup> validált felmérőlapok is. A kvalitatív elemzésből néhány szempont kiemelendő az ágy melletti nyelésvizsgálatok magyar validálási folyamatához. Az általunk áttekintett publikációk alapján az látszik, hogy nagy jelentőségű a mintába való beválogatási és kizárási kritériumok pontos meghatározása. Beválogatási kritériumoknál elengedhetetlen a minta homogenitása (jelen esetben akut stroke-betegek), valamint a képkötő eljárás által igazolt diagnózis. A kizárási kritériumokból három fő szempont emelhető ki: ismert dysphagia, egyéb neurológiai zavar vagy fej-, nyaksebészeti beavatkozás, valamint a beteg állapotára vonatkozó egyéb kizáró tényezők (csökkent vigilitás, ültethetőség hiánya, dementia, graviditás, alacsony NIHSS-pontszám). Habár az általunk összefoglalt nyolc tanulmány hasonló kutatási elrendezés keretében készült, a fenti szempontokban eltértek egymástól. A NIHSS-pontszámot, mint a beteg általános állapotára vonatkozó adatot csupán két kutatásban használták a mintába való beválogatási kritériumként<sup>35, 36</sup>. *Warnecke* és munkatársai<sup>52</sup> pár éve publi-

kálták a GUSS-teszt revíziós vizsgálatát, amelyben a betegek NIHSS-pontszáma alapján létrehozott négy alcsoportban (NIHSS 0–4; 5–9; 10–14 és  $\geq 15$ ) tesztelték a felmérőlapot. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy a nyelészavarok szűrése alkalmazott tesztek eltérő validitást mutathatnak a stroke súlyosságának mentén.

Fontos szempont a minta nagysága is. A jelen tanulmányban összefoglalt vizsgálatok során igen eltérő mintaelemszámmal dolgoztak, és csak két kutatásban<sup>37, 40</sup> használtak előzetesen statisztikai analízist a leendő minta méretének meghatározására. Minden tanulmány<sup>33-40</sup> megerősíti azt az alapvető orvosi axiómát, hogy a nyelészavar felmérése is a célirányos anamnéziszfelvétellel kezdődik, amit általános fizikális és neurológiai vizsgálat követ, ezután következnek a nyelés indirekt funkcióvizsgálatai (ajakzár, nyelvmozgások, akaratlagos köhögés stb.). A nyeléspróba vízzel és sűrűbb állagú anyagokkal történik. A vizsgáló követi a légútvédelmi reakciókat, ami kiegészülhet pulzoximetriával<sup>33</sup>. Egy esetben van adat invazív beavatkozásra, amikor a nyelési reflexet orrkatéteren keresztüli vízcseppadagolással provokálták<sup>36</sup>. Ez utóbbi eljárás a hazai szakmai ajánlásban<sup>16</sup> ajánlásként szerepel ugyan, de csak a nyelés reflexes fázisának vizsgálatára alkalmas; a módszer kompetenciakérdéseket vethet fel, és végrehajtása gyakorlást igényel, ami hazai klinikai alkalmazhatóságát próbára teszi, ezzel újabb kutatási területet kínál a dysphagiaellátás iránt elhivatott magyar szakemberek számára.

Vizsgálatunk során valamennyi referenciateszt műszeres vizsgálat volt, felerészben ez száloptikás nyelésvizsgálat (FEES), míg a másik felében nyelésröntgen (VFSS) volt. A nemzetközi standardokhoz igazodva hazánkban is szükséges lesz azoknak a skáláknak a használata is, amelyek a nyelészavar súlyosságára (DOSS<sup>43</sup>, DSRS<sup>44</sup>), a képkötő nyelésvizsgálatokon nyert aspirációs skálákra (PAS<sup>14</sup>, MBSImp<sup>42</sup>), illetve a konzisztenciák sűrűségére vonatkoznak (IDDSI<sup>45</sup>). Ezen skálák magyar nyelvre történő adaptálása és implementálása újabb feladatot jelenthet a dysphagia ellátásának fejlesztésében. A vizsgált felmérőlapok közül az elvárt diagnosztikus teljesítményt (magas szenzitivitás, magas negatív prediktív érték) a GUSS<sup>34</sup> mutatta a legjobban. Ennek hátterében két szempontot érdemes figyelembe venni. Egyrészt a felmérés igen óvatos algoritmusa szerint azon betegek esetében, akik már az indirekt nyelésvizsgálaton a veszélyeztetett csoportba kerülnek (például már a saját nyál nyelését követően is köhögnek, vagy hangszínük megváltozik), nem folytatják a vizsgálatot direkt nyelési próbákkal (vízzel, más konzisztenciákkal), hanem dysphagiának minősítik őket, és a vizsgálá-

tot megszakítják. Természetesen ahhoz, hogy ez a feltételezés megállja a helyét („óvatos” versus „bátor” algoritmus), több változót is kontrollálni kellene összehasonlító vizsgálatban, ami későbbi kutatások tárgyát képezheti. A másik szempont a felmérést végző személyek képzettsége, hiszen minél több tapasztalata van valakinek a tárgykörben, annál kifinomultabb diagnosztikus munkát tud végezni. Emellett egy ilyen komplex zavar ellátásában nem várható el egyetlen felmérőlaptól sem, hogy minden változót kontrolláljon, így a vizsgálatot végző személy ismereteinek beépülése a vizsgálati folyamatba elkerülhetetlen. A felmérőlapok diagnosztikus teljesítményének értékeléséhez tehát ismernünk kellene a felmérést végző személyek előzetes tudását is. Egy további lehetőség a diagnosztikus pontosság növelésére az emberi szubjektivitás csökkentése volna, hiszen több olyan változót veszünk figyelembe, aminek megítélése egyéni döntés kérdése (például a beteg hangszíne, nyelési hangok, a nyelv izomzatának ereje). Ezek már műszeresen, objektív módon vizsgálhatók.

A stroke következtében kialakult dysphagia gyakorisága széles tartományban mozog a szakirodalomban. Tanulmányunkban a műszeresen diagnosztizált (bármilyen fokú) nyelészavar gyakorisága 56,1% volt. Egy tanulmány<sup>36</sup> kiugró gyakorisági értéke és egy további kutatás eredménye<sup>52</sup> alapján arra következtetünk, hogy a stroke súlyossága jelentős változó ebben a tekintetben. Az aspirációs pneumonia kialakulására vonatkozóan egyetlen tanulmány<sup>38</sup> adott csak meg pontos értéket, ami a vizsgált betegmintán 2,8% volt.

A nyelészavarokkal foglalkozó legnagyobb európai szervezet, az Európai Társaság a Nyelési

Rendellenességeikért (European Society for Swallowing Disorders, ESSD) a közelmúltban adta ki közleményét a nyelés szűrésére, nem műszeres vizsgálatára vonatkozó irányelveiről<sup>53</sup>. Jelen tanulmány kifejezetten az akut stroke-betegek csoportjával foglalkozik, azonban a társaság által felvetett problémákkal – amik nehezítik a tanulmányok összehasonlíthatóságát – mi is találkoztunk. Ilyen a dysphagia pontos fogalmának és súlyosságának tisztázatlansága, a kimeneti mutatók egységesítésének kérdése, vagy a nyelészavar ágy melletti szűrésének és felmérésének időzítése. A társaság közleménye kiemeli annak jelentőségét, hogy a használt felmérések a célcsoporton legyenek validálva és kiváló pszichometriai jellemzőkkel rendelkezzenek. Fontosnak tartják továbbá, hogy valamennyi, a betegellátásban részt vevő személy kellő minőségű képzést kapjon a nyelészavar szűrésére és felmérésére tekintetben. Ezt azzal egészítenénk ki, hogy a nyelvi közegebe való ágyazottságot, az adott ország ellátórendszerének sajátosságait is figyelembe véve kell ezeket az eszközöket adaptálni, aminek saját módszertana van<sup>54, 55</sup>.

Összefoglalva elmondható, hogy a neurológiai betegek – és azon belül az akut stroke-betegek – nyelészavarának ágy melletti vizsgálatával foglalkozó terület még nem kapta meg azt a szakmai elismertséget, amit klinikai jelentősége alapján megérdemelne. Reményeink szerint ezzel a tanulmánnyal olyan szempontokat tudunk adni a hazai stroke-betegek ellátásával foglalkozóknak, amik az ágy melletti felmérések validálásánál közvetlen gyakorlati haszonnal járnak. Az is elmondható, hogy a hazai szakmai irányelvben javasolt GUSS-teszt alkalmas eszköz a dysphagia felmérésére a napi betegellátás során.

## IRODALOM

1. Cook IJ. Oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterol Clin North Am* 2009 Sep;38(3):411-31. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.06.003>
2. *Global Stroke Fact Sheet* [Internet]. World Stroke Organization. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://www.world-stroke.org/publications-and-resources/resources/global-stroke-fact-sheet>
3. *Global Health Estimates: Leading Causes of Death* [Internet] WHO, Global Health Observatory. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
4. *Halálozások a gyakoribb halálokok szerint* [Internet] KSH. [cited 2021 May 22]. Available from: [https://www.ksh.hu/stadat\\_files/nep/hu/nep0010.html](https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0010.html)
5. Schulte-Altendorneburg M, Bereczki D. Post-stroke depression. *Orvosi Hetilap* 2014;155(34):1335-43. <https://doi.org/10.1556/oh.2014.29968>
6. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36(12):2756-63. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb>
7. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after stroke: an overview. *Curr Phys Med Rehabil Rep* 2013;1(3):187-96. <https://doi.org/10.1007/s40141-013-0017-y>
8. Corrigan ML, Escuro AA, Celestin J, Kirby DF. Nutrition in the stroke patient. *Nutr Clin Pract* 2011;26(3):242-52. <https://doi.org/10.1177/0884533611405795>
9. Shiraishi A, Yoshimura Y, Wakabayashi H, Tsuji Y. Preva-

- lence of stroke-related sarcopenia and its association with poor oral status in post-acute stroke patients: Implications for oral sarcopenia. *Clin Nutr* 2018;37(1):204-7. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.002>
10. Scherbakov N, Doehner W. Sarcopenia in stroke-facts and numbers on muscle loss accounting for disability after stroke. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2(1):5-8. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0024-8>
  11. Scherbakov N, Sandek A, Doehner W. Stroke-related sarcopenia: specific characteristics. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16(4):272-6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.12.007>
  12. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S; *Stroke Practice Improvement Network Investigators*. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke* 2005;36(9):1972-6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d>
  13. Mann G, Hankey GJ. Initial clinical and demographic predictors of swallowing impairment following acute stroke. *Dysphagia* 2001;16(3):208-15. <https://doi.org/10.1007/s00455-001-0069-5>
  14. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 1996;11(2):93-8. <https://doi.org/10.1007/BF00417897>
  15. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2018;37(1):354-96. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
  16. Folyovich A, Sahin P, Molnár A, Pálfi E (magyarországi használatra adaptálta, fejlesztette). Egészségügyi szakmai irányelv a stroke-betegek táplálásterápiájáról. A Neurológiai Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozata által az OBDK felé hivatalos eljárásra 2017 júliusában elektronikusan benyújtott változat rövidített formája. *Clinical Neuroscience Proceedings/Ideggyogy Sz Proceedings* 2017(2): 189-228.
  17. Wirth R, Smoliner C, Jäger M, Warnecke T, Leischker AH, Dziewas R; *DGEM Steering Committee*. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp Transl Stroke Med* 2013;5(1):14. <https://doi.org/10.1186/2040-7378-5-14>
  18. Perry L, Love CP. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia* 2001;16(1):7-18. <https://doi.org/10.1007/pl00021290>
  19. Daniels SK, Anderson JA, Willson PC. Valid items for screening dysphagia risk in patients with stroke: a systematic review. *Stroke* 2012;43(3):892-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.640946>
  20. Park K, Kim T, Lee S. The Gugging Swallowing Screen in dysphagia screening for patients with stroke: A systematic review. *International Journal of Nursing Studies* 2020;107: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103588>
  21. Oliveira J, Mota LN, Freitas SV, Ferreira PL. Dysphagia screening tools for acute stroke patients available for nurses: A systematic review. *Nurs Pract Today* 2019;6(3):103-15. <https://doi.org/10.18502/npt.v6i3.1253>
  22. Benfield JK, Everton LF, Bath PM, England TJ. Accuracy and clinical utility of comprehensive dysphagia screening assessments in acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2020;29(9-10):1527-38. <https://doi.org/10.1111/jocn.15192>
  23. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). [Internet] *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. [cited 2021 May 20] Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
  24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Götzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
  25. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticew M, Shekelle P, Stewart AL, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
  26. Boaden E, Doran D, Burnell J, Clegg A, Dey P, Hurley M, et al. Screening for aspiration risk associated with dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(6):CD012679. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012679>
  27. Basu A. How to conduct meta-analysis: a basic tutorial. *Peer J Preprints* 2017 5:e2978v1. <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.2978v1>
  28. Carrot2 [Internet]. Carrot Search. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://search.carrot2.org/>
  29. Schoeb D, Suarez-Ibarrola R, Hein S, Dressler FF, Adams F, Schlager D, Miernik A. Use of artificial intelligence for medical literature search: randomized controlled trial using the hackathon format. *Interact J Med Res* 2020;9(1): e16606. <https://doi.org/10.2196/16606>
  30. Mendeley [Internet]. Elsevier. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://www.mendeley.com/>
  31. Covidence systematic review software [Internet]. Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. [cited 2021 May 22]. Available from: [www.covidence.org](http://www.covidence.org)
  32. Kamarási V, Mogyorósy G. Szisztematikus irodalmi áttekintések módszertana és jelentősége: Segítség a diagnosztikus és terápiás döntésekhez. *Orvosi Hetilap* 2015;156(38):1523-31. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30255>
  33. Lieu SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venketasubramanian N, Lee SH, Choo PW. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia* 2001;16(1):1-6. <https://doi.org/10.1007/s004550000038>
  34. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38(11):2948-52. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.483933>
  35. Martino R, Silver F, Teasell R, Bayley M, Nicholson G, Streiner DL, Diamant NE. The Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST): development and validation of a dysphagia screening tool for patients with stroke. *Stroke*. 2009;40(2):555-61. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510370>
  36. Warnecke T, Teismann I, Meimann W, Olenberg S, Zimmermann J, Krämer C, Ringelstein EB, Schäbitz WR, Dziewas R. Assessment of aspiration risk in acute ischaemic stroke—evaluation of the simple swallowing provocation test. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(3):312-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.134551>
  37. Edmiaston J, Connor LT, Steger-May K, Ford AL. A simple bedside stroke dysphagia screen, validated against videofluoroscopy, detects dysphagia and aspiration with high sensitivity. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(4):712-6. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.030>
  38. Lindner-Pfleghar B, Neugebauer H, Stösser S, Kassubek J,

- Ludolph A, Dziewas R, Prosiegel M, Riecker A.* Dysphagie-management beim akuten Schlaganfall. *Nervenarzt* 2017; 88:173-9.  
<https://doi.org/10.1007/s00115-016-0271-1>
39. *Mulheren RW, González-Fernández M.* Swallow screen associated with airway protection and dysphagia after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100(7):1289-93.  
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.12.032>
  40. *Benfield JK, Wilkinson G, Everton LF, Bath PM, England TJ.* Diagnostic accuracy of the dysphagia trained nurse assessment tool in acute stroke. *Eur J Neurol* 2021;1-23.  
<https://doi.org/10.1111/ene.14900>
  41. *Mehta R, Chinthapalli K.* Glasgow coma scale explained. *BMJ* 2019;365:11296.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.11296>
  42. *Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Castell DO, Schleicher M, Sandidge J, Maxwell R, Blair J.* MBS measurement tool for swallow impairment—MBSImp: establishing a standard. *Dysphagia* 2008;23(4):392-405.  
<https://doi.org/10.1007/s00455-008-9185-9>
  43. *O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L.* The dysphagia outcome and severity scale. *Dysphagia* 1999;14(3):139-45.  
<https://doi.org/10.1007/PL00009595>
  44. *Everton LF, Benfield JK, Hedstrom A, Wilkinson G, Michou E, England TJ, Dziewas R, Bath PM, Hamdy S.* Psychometric assessment and validation of the dysphagia severity rating scale in stroke patients. *Sci Rep* 2020;10(1):7268.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-64208-9>
  45. *Cichero JA, Lam P, Steele CM, Hanson B, Chen J, Dantas RO, et al.* Development of international terminology and definitions for texture-modified foods and thickened fluids used in dysphagia management: The IDDSI Framework. *Dysphagia* 2017;32(2):293-314.  
<https://doi.org/10.1007/s00455-016-9758-y>
  46. *Luker JA, Wall K, Bernhardt J, Edwards I, Grimmer-Somers K.* Measuring the quality of dysphagia management practices following stroke: a systematic review. *Int J Stroke* 2010;5(6):466-76.  
<https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00488.x>
  47. *Brodsky MB, Suiter DM, González-Fernández M, Michalik HJ, Frymark TB, Venediktov R, Schooling T.* Screening accuracy for aspiration using bedside water swallow tests: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016; 150(1):148-63. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.059>
  48. *Sarve AR, Krishnamurthy R, Balasubramaniam RK.* The timed water test of swallowing: Reliability, validity, and normative data from Indian population. *Int J Health Sci (Qassim)* 2021;15(2):14-20.
  49. *Mandysová P, Ehler E, Škvrňáková J, Černý M, Bártová I, Pellant A.* Development of the brief bedside dysphagia screening test - revised: a cross-sectional Czech Study. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2015;58(2):49-55.  
<https://doi.org/10.14712/18059694.2015.93>
  50. *Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, Warnecke T, Schuster T, Ceballos-Baumann AO.* Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014 Sep;20(9):992-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.008>
  51. *Chen S, Cui Y, Ding Y, Sun C, Xing Y, Zhou R, Liu G.* Prevalence and risk factors of dysphagia among nursing home residents in eastern China: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2020;20(1):352.  
<https://doi.org/10.1186/s12877-020-01752-z>
  52. *Warnecke T, Im S, Kaiser C, Hamacher C, Oelenberg S, Dziewas R.* Aspiration and dysphagia screening in acute stroke - the Gugging Swallowing Screen revisited. *Eur J Neurol* 2017;24(4):594-601.  
<https://doi.org/10.1111/ene.13251>
  53. *Speyer R, Cordier R, Farneti D, Nascimento W, Pilz W, Verin E, Walshe M, Woisard V.* White Paper by the European society for swallowing disorders: Screening and non-instrumental assessment for dysphagia in adults. *Dysphagia* 31:1-17.  
<https://doi.org/10.1007/s00455-021-10283-7>
  54. *Sousa VD, Rojjanasrirat W.* Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract* 2011;17(2):268-74.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01434.x>
  55. *Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB.* Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(24): 3186-91.  
<https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>

# ELLENTMONDÁSOK A NEUROLÓGIÁBAN: A SCLEROSIS MULTIPLEX DIAGNÓZISÁNAK, KÖVETÉSÉNEK ÉS TERÁPIÁJÁNAK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI A PATOMECHANIZMUS MEGKÖZELÍTÉSÉVEL

VÉCSEI László

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Interdiszciplináris Kiválóság Centrum,  
MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0249> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## CONTROVERSIES IN NEUROLOGY: DIAGNOSIS, FOLLOW UP AND THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH PATHOMECHANISMAL APPROACH

Vécsei L, MD, PhD, DSc

**Ideggyogy Sz 2021;74(7–8):249–255.**

A sclerosis multiplex relapszáló-remittáló és progresszív formái közötti határvonal sokszor nehezen megállapítható. A kórkép különböző klinikai megjelenései (fenotípusai) ellenére nincs egyértelmű biológiai oka az egyes formák elkülönítésének. Mind a primer progresszív, mind pedig a szekunder eseteknél ugyanis hasonló patológiai eltérések észlelhetők a gyulladásos infiltráció, az axonalis károsodás és a corticalis demyelinisatio vonatkozásában. Felmerül a kérdés, hogy a primer progresszív sclerosis multiplex megelőzheti egy aszimptomatikus (fel nem ismert) relapszáló-remittáló fázis. A szekunder progresszív sclerosis multiplex meghatározásához a betegnek 4-es EDSS-értéke kell, hogy legyen. Következésképpen a klinikai progresszió a korai fázisban kevésbé követett a betegeknél. Ismert továbbá a relapszusoktól függetlenül előrehaladó progresszió, ami észlelhető a betegség relapszáló-remittáló fázisában. A háttérben zajló lappangó, parázsló celluláris/molekuláris folyamatok meghatározzák a klinikai történetet, amik a gyógyszeres terápia fontos célpontjai lehetnek. Ugyanakkor a proinflammatorikus citokinek összefüggésbe hozhatók a rosszabbodó kognícióval. Ez a gyulladásos környezet igen komolyan közrejátszhat a relapszus alatt megfigyelt mentális állapot kialakulásában. A betegeknél a motoros (fizikai) rosszabbodást jóval megelőzően rejtett kognitív teljesítménycsökkenés észlelhető. A relapszáló-remittáló fázisban észlelt *silent progression* pedig kapcsolatban lehet az agyi atrophia előrehaladásával. Levonható tehát az a következtetés, hogy a szekunder progresszív fázisban észlelt folyamat jóval előbb elkezdődhet. Ezek az

The clinical boundaries between the relapsing and progressive course of multiple sclerosis are often indistinct. Despite the variable patterns of evolution, there are no biological reasons for discerning different multiple sclerosis phenotypes. Indeed, both primary progressive and secondary forms of the disease share similar pathological features in respect of the extent of inflammatory infiltrates, axonal damage, and cortical demyelination. The data indicating that primary progressive multiple sclerosis is preceded by an asymptomatic relapsing remitting phase. The proposed definition of secondary progressive multiple sclerosis, the attainment of at least EDSS of 4 is required to mark the transition to the progressive phase. Therefore, the clinical progress can be uncovered in the early phase of the disease. Furthermore, a continuous progression independent of relapsing activity is commonly observed during the relapsing remitting phase. A continuous smouldering process underpins the subtle clinical deterioration, which stands out as an important unmet treatment target. Concerning cognitive dysfunction of the patients proinflammatory cytokines have been associated with worse cognition in active multiple sclerosis, and this inflammatory milieu could also contribute to altered mentation during relapses. Therefore, long before people with multiple sclerosis become physically disabled, they have usually acquired hidden disabilities related to cognitive impairment. Silent progression appears during the relapsing remitting phase and it associates with brain atrophy. This suggests that the same process that underlies secondary

Levelezési cím (correspondence): Dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Interdiszciplináris Kiválóság Centrum, MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport; 6725 Szeged, Semmelweis út 6.  
Fax: (06-62) 545-597, e-mail: [vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu](mailto:vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu)  
<https://orcid.org/0000-0001-8037-3672>

Érkezett: 2021. június 14. Elfogadva: 2021. július 9.

adatok a sclerosis multiplex egységes szemléletét erősítik, és felvetik a lehetőséget, hogy a betegség valójában egy primer progresszív kórkép, amire relapszusok rakódnak.

**Kulcsszavak:** *sclerosis multiplex, rejtett állapotrosszabbodás, relapszustól független progresszió, biomarkerek, atrophia*

progressive multiple sclerosis likely begins far earlier than is generally recognized. This supports a unitary view of multiple sclerosis biology.

**Keywords:** *multiple sclerosis, silent progression, progression independent of relapses, biomarkers, atrophy*

A sclerosis multiplex (SM) krónikus neuroinflammációs/neurodegeneratív megbetegedés, ami elsősorban a fiatalabb korosztályt (20–40 év) érinti, nagyobb arányban a nőket. Epidemiológiai felmérések szerint Magyarországon jelenleg megközelítően 9000 beteggel kell számolnunk. A diagnosztika területén és a terápiás lehetőségekben az elmúlt években nagyon komoly előrelépés történt, ezért indokolt néhány gyakrabban felmerülő aktuális kérdés felvetése (**1. táblázat**). Az SM újszerű megközelítése ugyanis sok vonatkozásban komolyan megkérdőjelezi a betegség jelenlegi klinikai klasszifikációját, és új terápiás célpontokra hívja fel a figyelmet.

## Újabb adatok a sclerosis multiplex patomechanizmusához

Az SM diagnózisához, a kórkép követéséhez és a terápiás döntések meghozatalához a jelenlegi klinikai protokoll szerint a) a beteg relapszusának gyakorisága (és klinikai jellege), b) a rokkantság előrehaladása, c) az MRI felvétellel igazolt laesiók körültekintő értékelése és d) a kórisme felállítása-akor az agyfolyadék nemzetközi kontroll alapján végzett laboratóriumi vizsgálata ad segítséget. Egyes esetekben e) az elektrofiziológiai kiváltott válaszok is értékes paraméterei lehetnek a betegség pontosabb megítélésének<sup>1</sup>. Mindezeket a szigorúan vezetett betegregiszterekben célszerű rögzíteni, s a hosszú távú követés során folyamatosan az újabb klinikai és terápiás adatokkal kell kiegészíteni<sup>2</sup>.

Az utóbbi években jelentős előrelépés történt az SM patomechanizmusának jobb megismerésében. Ez a kórképről alkotott szemléletünket befolyásolta, s az újabb tudományos eredmények követése során folyamatosan módosítja. Jelen áttekintés célja az, hogy – a gyakrabban felmerülő kérdésekre adható válaszokon keresztül – felvázolja az SM néhány izgalmas területét. Egyúttal ez jó lehetőség a vélemények ütköztetésére és a konszenzus kiala-

kítására. Az ismereteink bővülésével újabb és újabb kérdések merülhetnek fel, a válaszok pedig bizonyára módosulnak a jövőben.

## A vírusoknak lehet-e szerepük? Genetikai faktorok

Noha az elmúlt évtizedek során sok érdekes információ gyűlt össze az SM kórokával kapcsolatban, a mai napig nem ismert pontosan a betegség kiváltó tényezője. Környezeti és genetikai faktorok mellett jó néhány infekciós ágens szerepe is az érdeklődés homlokterében van. Ha az „SM + vírus” keresőszavak alapján a PubMed-ben tájékozódunk, kiderül: több mint 5500 közleményt publikáltak e témakörben. Különösen előtérbe került a Herpesvirus család, az Epstein–Barr-vírus (EBV) és a humán herpesvirus 6A (HHV-6A) szerepe. Egy most megjelent tanulmány szerint az életkortól függő EBV-fertőzés közrejátszhat az SM kialakulásában, a HHV-6A antitestek jelenléte alapján pedig az SM kialakulása független az életkortól<sup>3</sup>. Ha pontosabb bizonyító adataink lesznek e területen a jövőben, akkor egészen új megközelítésű terápiás program is elindulhat az SM kezelésében.

Hasonlóan széleskörűen kutatott terület a genetikai faktorok szerepe. Az SM azonban nem tartozik a klasszikusan öröklődő betegségek közé, inkább a betegségre való „hajlam” öröklődhet valamilyen mértékben. Saját vizsgálataink szerint például a  $\beta$ -defenzinek közrejátszhatnak az SM kialakulásában<sup>4</sup>. Izgalmas eredmények láttak napvilágot a közelmúltban a kísérletes encephalomyelitis (EAE) mRNS-terápiájával kapcsolatban<sup>5</sup>. A speciális mRNS adása után csökkent a T-effektor sejtek száma, és a kezelés kedvezően befolyásolta a T-regulátorsejt-populációt is. A T-regulátor sejtek pedig komoly immunszuppresszív hatást fejtettek ki. Ezek az adatok felvetik az SM terápiájának egy újszerű, mRNS-alapú génterápiás megközelítését.

## 1. táblázat. Kérdések és lehetséges válaszok a sclerosis multiplexről

A vírusoknak lehet-e szerepük az SM patogenezésében?
A Herpesvirus család vagy az Epstein–Barr-vírus, de más vírusok kóroki szerepe is intenzíven kutatott terület.
Mikor kezdődik az SM-betegség?
Más idegrendszeri kórképekhez hasonlóan akár évekkal korábban is kezdődhet a betegség, mielőtt a beteg orvoshoz fordul a panaszaiival.
Hogyan értékeljük SM-ben a kognitív teljesítmény csökkenését?
A rosszabbodó kogníció a motoros tünetek megjelenését jóval megelőzheti. Értékelni és szigorúan követni kell a betegség teljes lefolyása során.
Mi a szerepe az idegrendszer plaszticitásának SM-ben?
Az MRI-vel igazolt demyelinisatio és atrophia mellett a szinaptikus hálózatot érő molekuláris károsító hatás (például excitotoxicitás, redox folyamatok stb.) fontos tényezője lehet a betegség tünettának. Az ezzel összefüggő energia-deficit „cognitive fatigue”-ként jelentkezik, ami komoly panaszokat okoz a betegeknek. Ugyanakkor PET-vizsgálattal – az MRI-vel talált úgynevezett „normal appearing white matter” fehérállományban – igen aktív a microglia-jelenlét.
A rejtett állapotrosszabbodás kérdése
Az SM relapszáló-remittáló formájában a hosszú távú követés során észlelt állapotrosszabbodás jórészt független a relapszusoktól és kapcsolatba hozható az agyi atrophiaival. Kétségbe vonható a jelenlegi határozott megkülönböztetése a relapszáló és a progresszív SM-formáknak.
Az agyi atrophia
A betegség korai szakaszában bizonyított atrophia hosszú távon előrevetíti a betegség progresszióját és a majdani rokkantságot. Lényeges feladat tehát az atrophia folyamatos és precíz követése ebben járatos neuroradiológus kollégák közreműködésével.
Molekuláris biomarkerek
A kórkép hátterében zajló celluláris/molekuláris folyamatok korrekt analízise fontos része lehet a jövőben a diagnózisnak, illetve a terápiás döntéseknek (molekuláris biomarkerpanel, MBP). Befolyásolhatják, hogy mely gyógyszer lenne optimális a betegnek, illetve hozzájárulhatnak a terápiaváltáshoz is.
Az SM farmakoterápiája
A patomechanizmus alapján körvonalazódó új betegség klasszifikáció jó néhány kérdést vet fel. A mai gyakorlatban alkalmazott gyógyszerek mennyiben befolyásolják a rejtett állapotrosszabbodás folyamatát? Miután az atrophia fontos eleme a rokkantság kialakulásának, milyen neuroprotektív farmakonok kerülhetnek majd be a terápiás fegyvertárba?

### Mikor kezdődik egy-egy beteg esetében az SM?

A Parkinson-kórban szenvedőknél már jelentős nigrostriatalis dopaminszűkenység van akkor, amikor a beteg panaszaiival megjelenik orvosánál. Ugyanilyen példa a Huntington-kór, ami egyértelműen genetikailag kódolt betegség, s a beteg legtöbbször felnőttkorában keresi fel orvosát. Nagy valószínűséggel az SM molekuláris folyamatai is jóval korábban indulnak, mint mielőtt a beteg jelentkezik a rendelőben. Ennek bemutatására jó példa az SM-ben szenvedőknél már a kórkép kezdeti stádiumában (vagy azt megelőzően) jelentkező kognitív funkcióromlás. A kognitív teljesítmény alapos elemzése korábban – a neurológiai státusz felmérése mellett – kevésbé

volt a betegségállapot megítélésének homlokterében. Legtöbb esetben az „éber, orientált, rendezett” vélemény zárta a felvételi státuszt.

### SM és a kognitív teljesítmény: mi az összefüggés?

Bizonyított, hogy az SM-ben szenvedő betegeknél már a jelentősebb neurológiai állapotrosszabbodás (rokkantság) előtt is felléphet a kognitív teljesítmény csökkenése<sup>6</sup>. Vannak adatok arra, hogy a betegek közel 50%-a elveszítheti a munkáját EDSS 3,0–3,5 mellett. Az SM viszonylag korai fázisában (már a klinikailag izolált szindróma/CIS esetén is) igazolhatnak a neuropszichológiai vizsgálatok kog-

nitív károsodást. Felmerül a kérdés, hogy miért nem jelzik a betegek a szellemi képességük csökkenését? Egy részük beszámol neurológusának a problémáról, de jelentősebb hányaduknak elegendő a „kognitív rezerv kapacitásuk”, amellyel nagyrészt tudnak kompenzálni<sup>7</sup>. A kognitív rezerv mögött pedig az idegrendszer axonális/corticalis plaszticitása, neuronális hálózatának stabilitása, illetve sérültségének mértéke valószínűsíthető<sup>8</sup>.

## Az idegrendszer plaszticitása SM-ben: mi a szerepe?

Az SM-ben a fehérállomány demyelinisatiója mellett a neurodegeneráció együttesen jelen van a betegség klinikai stádiumától függően más-más mértékben. Fontos patogenetikai tényező ugyanis az inflammatorikus/neurodegeneratív mediátorok folyamatos károsító effektusa, ami igen komolyan hozzájárulhat a szinaptikus plaszticitás sérüléséhez. E molekulák esetenként igen káros hatása nem elhanyagolható (a) a neuronális hálózat (szinaptikus és extraszinaptikus receptorok stb.) funkciókárosodásában (b) az MRI-felvétellel igazolt demyelinisatio és (c) az agykérgi atrophia mellett<sup>9</sup>.

A „klinikoradiológiai paradoxon” eseteiben a radiológiai (MRI-) adatok és a klinikai manifesztáció között diszkrépancia bizonyítható<sup>10</sup>. E mögött nagyrészt a szinaptikus plaszticitás és a neuronális hálózat MRI-felvétellel nem észlelhető károsodása valószínűsíthető. Ha az agyfolyadékban és a központi idegrendszer interstitialis terében – betegenként változó koncentrációban és molekuláris megoszlásban – jelen vannak ezek az „inflammatorikus-neurodegeneratív” molekulák, felmerül, hogy miképp befolyásolhatják az SM progresszióját a betegség korai és későbbi fázisában? Erre a kérdésre adhat egyfajta választ a „*silent progression*” vagy „*rejtett állapotrosszabbodás*”.

## Rejtett állapotrosszabbodás: hogyan értelmezzük az SM-ben?

Cree és munkatársai<sup>11</sup> vizsgálata az SM relapszáló-remittáló formájában szenvedő betegek követésénél azt állapította meg, hogy hosszú távon észlelt állapotrosszabbodásuk nagyrészt független volt a relapsusaktivitástól, illetve az MRI-felvétellel igazolt új laesiók jelenlététől, de kapcsolatba volt hozható az agyi atrophia mértékével. Ez a „háttérben zajló” progresszió valószínűleg sok relapszáló SM-esnek diagnosztizált betegnél jelen lehet.

Ennek kapcsán felmerül egy érdekes kérdés: a

relapszáló-remittáló (RRSM) és a szekunder progresszív SM (SPSM) fogalmának átgondolása. Egy elfogadott definíció szerint SPSM esetén 6 hónapos intervallumban a betegnél a relapszusoktól független állapotrosszabbodás észlelhető. Cree és munkatársai<sup>11</sup> követéses vizsgálatában azonban a betegek döntő hányadánál klinikailag észlelhető progresszió volt ugyan, de a neurológusok változatlanul RRSM-nek diagnosztizálták a betegeket. Ebben az is szerepet játszhat, hogy sok klinikus EDSS-3 alatt nem gondol az SPSM lehetőségére. Valóban, az MSBase definíciója az SPSM diagnózishoz feltételezi az EDSS-4-et<sup>12</sup>.

Felmerül a kérdés, hogy ugyanazon (vagy hasonló) háttérben zajló celluláris/patobiokémiai folyamat idézi-e elő a *rejtett állapotrosszabbodást* RRSM-ben, mint ami fellelhető az SPSM-ben, amikor a klinikai tünetek már jóval evidensebbek. Nem meglepő, hogy képalkotó vizsgálatok szerint a *rejtett állapotrosszabbodás* szorosan összefügghet az agyi atrophiaival. Ezeket az izgalmas eredményeket további alapos vizsgálatoknak kell követniük, hogy világosabban lássuk a klinikai klasszifikáció és a patomechanizmus közötti összefüggést. Ismételten levonható azonban az a következtetés, hogy az agyi atrophia lényeges eleme a betegség progressziójának<sup>13</sup>.

## Agyi atrophia: miért fontos ez a képalkotó biomarker?

Inaktívnak vélelmezzük az SM-et, ha megfelel a NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity) elvárásának. Ebben az esetben az MRI-felvételen a vizsgált paraméterekben nem bizonyítható progresszió, a betegnek nincs relapszusa, és a rokkantsági skálán sincs állapotrosszabbodás. A NEDA-4 kritériumaiban azonban már beletartozik az, hogy az agytérfogat komolyabb csökkenése se legyen igazolható (megjegyzendő, hogy az éves agytérfogat-csökkenés mértéke: BVL <0,4%).

Korábban említésre került, hogy az SM-re jellemző hosszú távú állapotrosszabbodás jórészt független a relapszusoktól (progression independent of relapses, PIRA) és az MRI-felvételen észlelt új laesióktól, de jól korrelál az MRI-felvétellel bizonyított agyi atrophia mértékével. Haider és munkatársai<sup>14</sup> legújabb vizsgálatai igazolták, hogy a betegség korai stádiumában (CIS) észlelt agyi atrophia más tényezőktől függetlenül hosszú távon előre meghatározza a betegség progresszióját és a rokkantság mértékét. Az első öt évben bizonyított atrophia mértéke szignifikánsan előre jelezte a betegség kimenetelét. A követést 30 éven keresztül klinikai és kognitív tesztekkel végezték.



Ez az adat is alátámasztja a patomechanizmus alapján azt a logikus következtetést, hogy a korai atrophia a terápia igen fontos támadáspontja kell legyen. Az eredmény ugyanakkor rávilágít, hogy a viszonylag hosszú „kezelési ablak” lehetőséget ad az agyi atrophia befolyásolására még a súlyosabb tünetek klinikai manifesztációja előtt.

A legújabb vizsgálatok összefüggést kerestek a kognitív teljesítmény csökkenése és a regionális thalamusatrophia között. Az eredmények szerint az anterior terület – ami összeköttetésben áll a frontális és temporalis corticalis régióval – károsodása korrelál elsősorban a specifikus/globális kognitív funkció károsodásával<sup>15</sup>. Az atrophia szigorú ellenőrzése fontos szempont tehát a terápiás döntések meghozatalához, illetve az egyes klinikai történések értelmezéséhez. Természetesen komoly figyelmet kell fordítani a szürkeállományt érintő atrophia követésére is<sup>16</sup>.

Érdekes kérdés az SM-ben megfigyelt agytérfogat-növekedés (Brain Volume Increase, BVI). Uher és munkatársai<sup>17</sup> állásfoglalása szerint a BVI mögött legtöbbször mérési hiba valószínűsíthető. Fontos tehát, hogy az agytérfogat-vizsgálatok csak precíz kvantifikálás mellett végezhetőek a kérdésben járatos képalkotó szakemberekkel együttműködve<sup>18</sup>. A fentiekkel összefüggésben a következő fejezet a képalkotó adatok és a molekuláris biomarkerek néhány érdekes összefüggését tárgyalja.

## Molekuláris biomarkerek: mennyiben segíthetnek a betegség követésében?

Az SM-betegek klinikai státuszának követésében és a terápiás döntések pontosabb meghozatalában remélhetőleg komoly segítséget nyújt majd a celluláris/molekuláris biomarkerek mérésének bevezetése a klinikai gyakorlatba. Napjainkban a betegek állapotát nagyrészt a klinikai paraméterek (relapszusok száma, rokkantság mértéke) és az MRI-felvételek elemzése alapján ítéljük meg. Ugyanakkor egy-egy beteg esetén keveset tudunk azokról a háttérben zajló celluláris/molekuláris mechanizmusokról, amelyek a laesiók keletkezését és a progressziót befolyásolják. Fontos lenne ezeknek a patobiokémiai markereknek az ismerete, mert jó néhány esetben komoly hatásuk lehet a korrekt terápiás döntések meghozatalára. Ezért is indokolt foglalkozni ezzel a kérdéssel, különösen a neurofilamentumok (NfL) szerepével.

### NEUROFILAMENTUMOK

Az elmúlt években egyre több adat gyűlt össze a neurofilamentumok indikátor szerepéről<sup>19</sup> a kórképben. Egyszerűen megfogalmazva, az NfL-ek össze-

függésbe hozhatók a „neuroaxonalis laesióval”, függetlenül attól, hogy milyen idegrendszeri betegségről van szó. Ma már nagyobb centrumokban az NfL koncentrációja az úgynevezett „single-molecule array” (SIMOA) módszerrel a perifériás vérben is megbízhatóan mérhető. Ennek mielőbbi hazai alkalmazása nagy előrelépést jelenthetne, mert közelebb hozná az NfL analízisét a mindennapi klinikai gyakorlathoz<sup>20</sup>. Fontos lenne, hogy a SIMOA-készülékek mielőbb széleskörűen elérhetőek legyenek, s így nemcsak az NfL-t, hanem számos más biomarkert is követni tudnánk betegeinknél (molekuláris biomarkerpanel, MBP).

Az NfL-koncentráció a perifériás vérben átlagosan évi 2,2%-kal emelkedik a felnőtt korosztályban (18–70 év között vannak elsősorban adatok). Természetesen a perifériás ideg károsodása is hozzájárulhat e molekula vérszintjének változásához. Legújabb adatok szerint pedig az NfL könnyűláncának szintje az SM-ben észlelt corticalis atrophia indikátora lehet a betegség radiológiai jele nélkül is. *Ineichen* és munkatársai<sup>21</sup> mérési eredményei ugyanis azt igazolták, hogy a plazmában és az agyfolyadékban mért NfL-szintek jól korrelálnak egymással. A plazmában lévő NfL-koncentráció a csökkent corticalis térfogat indikátorának bizonyult olyan betegeknél is, akiknél nem találtak radiológiai aktivitást (stabil T1-laesiovolumen). Ismert, hogy a corticalis atrophia összefügg a progresszív klinikai rokkantsággal. Feltételezhető, hogy a kinurenin-rendszer és az NfL-biomarkerek között is összefüggés lehet a kórkép különböző stádiumaiban. Kiemelendő a kinolinsav neurotoxikus hatása, hiszen magát a károsodást jórészt excitotoxikus molekulák idézhetik elő<sup>22, 23</sup>. Érdekes megfigyelés az is, hogy az SM-ben szenvedő betegeknél a szérumamyloid-A-szint jól korrelál a T2-laesióval és a corticalis volumennel<sup>24</sup>. Így minden bizonnyal jó néhány molekuláris biomarker-együttes analízisének értékelése adhat majd komoly támpontot a betegség megítéléséhez, a terápiás döntéshez.

## Lehetséges, hogy az SM primer progresszív betegség?

Meglepő állításnak tűnik, de a közelmúlt eredményei alapján felmerül, hogy nincs igazán biológiai alapja a különböző SM-fenotípusok egymástól való éles elhatárolásának<sup>25, 26</sup>. Arról már korábban említés történt, hogy mind a primer progresszív (PP), mind pedig a szekunder progresszív SM-nél sokszor hasonló patológiai eltérések bizonyíthatóak (gyulladásos infiltráció, axonalis károsodás, corti-

calis demyelinatio). Felmerül annak a lehetősége is, hogy a PPSM-et valójában a betegség egy „aszimptomatikus (vagy fel nem fedett)” RR-fázisa előzi meg. Az is igaz, hogy a PPSM akár éveig sem kerül dokumentálásra. Az SM korai fázisában ugyanis a relapszus nélküli rokkantságot nem minden esetben rögzítik. Ezt valószínűsíti az, hogy a jelenlegi definíció mellett EDSS-4 felett határozzuk meg a kórkép progresszív fázisba történő átmene-tét. A betegség relapszusoktól független korai progressziója felhívja a figyelmet a gyulladáscsökkentő kezelés és a betegség progressziója közötti részleges ellentmondásra. Komoly szemléletváltozás előtt állunk tehát, ami a jövőben az SM klinikai lefolyásának értékelését és terápiás döntéseinket is befolyásolhatja.

## Az SM farmakoterápiája: kérdések és lehetséges válaszok

Bizonyított, hogy a kórkép kezdeti stádiumában az MRI-felvétellel igazolt atrophia mértéke és az NfL (és jó néhány más biomarker, MBP) koncentrációja előrevetítheti a betegség hosszú távú lefolyását. Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy a betegség progressziója jórészt független a relapszusoktól (PIRA). A relapszáló-remittáló szakasz alatt jelen lévő *rejtett állapotrosszabbodás* pedig sok szempontból befolyásolhatja az SM egyes stádiumainak korrekt klasszifikációját. Felmerül, hogy a jelenleg alkalmazott farmakonok mennyiben módosítják a *rejtett állapotrosszabbodást*, hiszen a rokkantság veszélyezteteti leginkább a beteg életminőségét. Felvetődik a *rejtett állapotrosszabbodás* pontos, megbízható követése a napi gyakorlatban, ami korrektül azonosítható neurológiai paramétereket kell, hogy jelentsen. Ugyanígy fontos feladat a beteg klinikai állapotának saját, mindennapi környezetében regisztrált monitorozása. Így aligha vitatható, hogy a beteg kezelését az állapotának legmegfelelőbb farmakkal a diagnózis felállítását követően célszerű elindítani.

Lényeges szempont az is, hogy bevezetésre kerül(nek) olyan farmakon(ok), ami(k) az SM relapszáló klinikai megjelenéseiben (aktivitással járó SPSM-ben, RRSM-ben és CIS-ben) egyaránt alkalmazható(k). A klinikai altípus klasszifikációja mel-

lett a molekuláris biomarkerprofilnak a jövőben minden bizonnyal komoly szerepe lehet a korrekt személyre szabott terápiás döntésben.

És végezetül ott van a nagy kérdés: a neuroprotektív lehetőség. A jelenleg alkalmazott farmakonok jó része is csökkentheti az atrophia előrehaladását. Ismert, hogy molekuláris szinten neuroprotektív és immunuszuppresszív hatással egyazon (endogén) molekula is rendelkezhet<sup>23</sup>. A kinurén-sav(analógok) például – megfelelő koncentrációban adva – idegszövetvédő hatású(ak), ugyanakkor immunuszuppresszív effektussal is bír(nak)<sup>27</sup>. A jövőben a gyógyszerfejlesztéseknél minden bizonnyal még nagyobb hangsúlyt fog kapni az egyes farmakonok (farmakonjelölt molekulák) idegszövetvédő hatásának megbízható klinikai követése. Ez a szemlélet pedig jelentősen befolyásolhatja a mindennapi klinikai gyakorlatunkat: a) a beteg aktuális neurológiai státuszának finom elemzését, b) a képalkotó<sup>28, 29</sup> és c) a molekuláris biomarkeradatok alapos értékelését. Fentiek ismeretében történhet a legoptimálisabb terápia indítása és ha szükségessé válik, a terápiaváltás.

## Záró gondolatok

Jelen összefoglalóban számos olyan kérdés került röviden bemutatásra, amelyek a neurológust a betegágy mellett napi szinten foglalkoztatják [mikor kezdődik a betegség, hogyan értelmezzük a beteg kognitív állapotát, az idegrendszer plaszticitásának kérdése, a *rejtett állapotrosszabbodás* szerepe, a relapszusoktól független progresszió problémaköre (PIRA), a relapszáló-remittáló fázis és a szekunder progresszív forma átmenetének értékelése, az atrophia követése és a molekuláris biomarkerek (majdani) bevezetése a terápiás döntés folyamatába, mikor kezdjük az SM-beteg kezelését és mikor váltunk új terápiára]. Komoly feladat továbbá a neuroprotektív hatású farmakonok fejlesztése, klinikai vizsgálata<sup>30</sup>.

Jó néhány további kérdést is feltehetnénk, és meg is kell fogalmaznunk. Ezekre a problémákra akkor találjuk meg a mindenkori megfelelő választ, ha a legújabb klinikai kutatási eredmények ismeretében az álláspontunkat korrekt viták és egyeztetések során összevetjük, és konszenzusra jutunk.

## IRODALOM

1. Nagy H, Rajda C, Orosz P, et al. Can somatosensory evoked potentials predict disease course in early multiple sclerosis patients? *Ideggyogy Sz* 2013;66:191-5.

2. Bencsik K, Sandi D, Biernacki T, et al. The multiple sclerosis registry in Szeged. *Ideggyogy Sz* 2017;30:301-6. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0301>

3. *Biström M, Jons D, Engdahl E, et al.* Epstein-Barr virus infection after adolescence and human herpesvirus 6A as risk factors for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2020;28: 579-86. <https://doi.org/10.1111/ene.14597>
4. *Szekeres M, Somogyvári F, Bencsik K, et al.* Genetic polymorphisms of human beta-defensins in patients with multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz* 2015;68:127-33.
5. *Kriemek C, Kolb L, Diken E, et al.* A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science* 2021;371:145-53. <https://doi.org/10.1126/science.aay3638>
6. *Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al.* Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: Position paper. *J Neurol* 2013;260:1452-68. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0>
7. *Schwartz CS, Quaranto BR, Healy BC, et al.* Cognitive reserve and symptom progression in multiple sclerosis: A buffer to disability progression over time? *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1971-81. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.05.009>
8. *Mori F, Kusayanagi H, Nicoletti CG, et al.* Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:451-7. <https://doi.org/10.1177/1352458513512541>
9. *Bassi MS, Iezzi E., Pavone L, et al.* Modelling resilience to damage in multiple sclerosis: plasticity meets connectivity. *Int J Mol Sci* 2020;21:143. <https://doi.org/10.3390/ijms21010143>
10. *Barkhof F.* The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002;15:239-45. <https://doi.org/10.1097/00019052-200206000-00003>
11. *Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al.* Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019;85:653-66. <https://doi.org/10.1002/ana.25463>
12. *Lorschneider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al.* Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016;139: 2395-405. <https://doi.org/10.1093/brain/aww173>
13. *Kawachi I, Lassmann H.* Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:137-45. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>
14. *Haider L, Chung K, Birch G, et al.* Linear brain atrophy measures in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a 30 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 in press. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325421>
15. *Biseco A, Capuano R, Caiazzo G, et al.* Regional changes in thalamic shape and volume are related to cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021;27:134-8. <https://doi.org/10.1177/1352458519892552>
16. *Kincses Z, Tóth E, Bankó N, et al.* Grey matter atrophy in patients suffering from multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz* 2014;30:293-300.
17. *Uher T, Bergsland N, Krasensky J, et al.* Interpretation of brain volume increase in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2021;31:401-7. <https://doi.org/10.1111/jon.12816>
18. *Kincses Z, Tóth E, Friczka-Nagy Z, et al.* The role of MRI measuring the effectivity of disease modifying treatments II. *Ideggyogy Sz* 2018;71:81-4. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0081>
19. *Khalil M., Teunissen CE, Otto M, et al.* Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018;14:577-89. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
20. *Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al.* Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemoluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1655-61. <https://doi.org/10.1515/ccm-2015-1195>
21. *Ineichen BV, Moridi T, Ewing E, et al.* Neurofilament light chain as a marker for critical atrophy in multiple sclerosis without radiological signs of disease activity. *J Intern Med* 2021, in press. <https://doi.org/10.1111/joim.13286>
22. *Pukoli D, Polyák H, Rajda C, et al.* Kynurenines and neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front Neurosci* 2021; in press. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.658202>
23. *Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, Toldi J.* Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:64-82. <https://doi.org/10.1038/nrd3793>
24. *Yokote H, Toru S, Nishida Y, et al.* Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2015; 351:577466. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577466>
25. *Scalfari A.* MS can be considered a primary progressive disease in all cases, but some patients have superimposed relapses - Yes. *Multiple Sclerosis Journal* 2021;27:1002-4. <https://doi.org/10.1177/13524585211001789>
26. *Vécsei L.* Current questions of multiple sclerosis: the secondary progressive form of the disease. *Ideggyogy Sz* 2020;73:7-14. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0007>
27. *Mándi Y, Vécsei L.* The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm* 2012;119:197-209. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0681-y>
28. *Toth E, Szabó N, Csete G, et al.* Gray matter atrophy is primarily related to demyelination of lesions in multiple sclerosis. A diffusion tensor imaging MRI study. *Front Neuroanat* 2017;11:23. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00023>
29. *Toth E, Farago P, Király A, et al.* The contribution of various MRI parameters to clinical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2019;9:1172. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01172>
30. *Connick P, De Angelis F, Parker RA, et al.* Multiple sclerosis-secondary progressive multi-arm randomisation trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ Open* 2018;8:e021944. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021944>

# MANAGEMENT OF BONE METABOLISM IN EPILEPSY

Firdevs Ezgi UÇAN TOKUÇ, Fatma GENÇ, Abidin ERDAL, Yasemin BIÇER GÖMCELI

Department of Neurology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0257> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A CSONTOK EGÉSZSÉGVÉDELME EPILEPSZIÁS BETEGEK KÖRÉBEN

Uçan Tokuç FE, MD; Genç F, MD; Erdal A, MD; Gömceli YB, MD

*Ideggyogy Sz* 2021;74(7–8):257–265.

**Background and purpose** – Many systemic problems arise due to the side effects of antiepileptic drugs (AEDs) used in epilepsy patients. Among these adverse effects are low bone mineral density and increased fracture risk due to long-term AED use. Although various studies have supported this association with increased risk in recent years, the length of this process has not been precisely defined and there is no clear consensus on bone density scanning, intervals of screening, and the subject of calcium and vitamin D supplementation. In this study, in accordance with the most current recommendations, our applications and data, including the detection of possible bone mineralization disorders, treatment methods, and recommendations to prevent bone mineralization disorders, were evaluated in epilepsy patients who were followed up at our outpatient clinic. It was aimed to draw attention to the significance of management of bone metabolism carried out with appropriate protocols.

**Methods** – Epilepsy patients were followed up at the Antalya Training and Research Hospital Department of Neurology, Epilepsy Outpatient Clinic who were at high risk for osteoporosis (use of valproic acid [VPA] and enzyme-inducing drugs, using any AED for over 5 years, and postmenopausal women) and were evaluated using a screening protocol. According to this protocol, a total of 190 patients suspected of osteoporosis risk were retrospectively evaluated. Four patients were excluded from the study due to secondary osteoporosis.

**Results** – Of the 186 patients who were included in the study, 97 (52.2%) were women and 89 (47.8%) were men. Prevalence of low bone mineral density (BMD) was 42%, in which osteoporosis was detected in 11.8% and osteopenia in 30.6% of the patients. Osteoporosis rate was higher at the young age group (18-45) and this difference was statistically significant ( $p=0.018$ ). There was no significant difference between male and female sexes according to

**Háttér és cél** – Az epilepsziás betegek kezelése során használt antiepileptikus szerek mellékhatásai következtében számos szisztémás mellékhatás alakul ki. Az antiepileptikus szerek hosszú távú használatának egyik ismert mellékhatása a csontok alacsony ásványianyag-sűrűsége és a megnövekedett csonttörési kockázat. Habár a közelmúltban több tanulmány is alátámasztotta az antiepileptikumok használata és a megnövekedett csonttörési kockázat közötti összefüggést, eddig még nem határozták meg pontosan, milyen hosszan tart ez a folyamat, és nincs pontos konszenzus a csontsűrűség-mérés mikéntjéről, szükséges frekvenciájáról, valamint a kalcium- és D-vitamin-pótlás kivitelezése terén sem. Vizsgálatunkban az epilepsziaambulanciánkon az érvényben lévő irányelvekkel összhangban kezelt és utánkövetett betegek adatait elemeztük, és értékeltük a lehetséges csontmineralizációs betegségek diagnosztizálását, a csontmineralizációs betegségek megelőzését. Tanulmányunk célja, hogy felhívjuk a figyelmet a megfelelő protokoll szerint végrehajtott csontmetabolizmus-ellátás fontosságára.

**Módszerek** – Az Antalya Kutató Orvosegyetem Neurológiai Osztályának epilepsziaambulanciáján utánkövetett, magas osteoporosiskockázatú (valproinsav, VPA és enzimindukáló szerek használata, 5 évesnél hosszabb antiepileptikum-használat, posztmenopauzális nőbetegek) epilepsziás betegek adatait elemeztük és értékeltük szűrési protokoll használatával. A protokoll alkalmazásával 190 olyan beteget szűrünk ki, akik osteoporosiskockázata retrospektív módon igazolást nyert. Négy beteget szekunder osteoporosis miatt kizártunk a vizsgálatból.

**Eredmények** – A 186 vizsgálatba vont beteg 52,2%-a volt nő ( $n = 97$ ) és 47,8%-a férfi ( $n = 89$ ). A betegek 42%-a esetében volt alacsony a csontok ásványianyag-denzitása, ezen belül 11,8% volt az osteoporosis, és

Correspondent: Dr. Firdevs Ezgi UÇAN TOKUÇ, Antalya Training and Research Hospital; Antalya eğitim ve araştırma hastanesi, Varlık Mahallesi, Kazım Karabekir Cd. Muratpaşa, Antalya, Turkey.  
Phone: +90 505 801 02 42 Fax: +90 242 2494487 e-mail: ezgiucan@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0347-6026>

Érkezett: 2020. szeptember 17. Elfogadva: 2020. október 8.

osteoporosis and osteopenia rates. Patients receiving polytherapy had higher osteoporosis rate and lower BMD compared to patients receiving monotherapy. Comparison of separate drug groups according to osteoporosis rate revealed that osteoporosis rate was highest in patient groups using VPA+ carbamazepine (CBZ) (29.4%) and VPA polytherapy (19.4%). Total of osteopenia and osteoporosis, or low BMD, was highest in VPA polytherapy (VPA+ non-enzyme-inducing AED [NEID]) and CBZ polytherapy (CBZ+NEID) groups, with rates of 58.3% and 55.1%, respectively. In addition, there was no significant difference between drug groups according to bone metabolism markers, vitamin D levels, and osteopenia-osteoporosis rates.

**Conclusion** – Assuming bone health will be affected at an early age in epilepsy patients, providing lifestyle and diet recommendations, avoiding polytherapy including VPA and CBZ when possible, and evaluating bone metabolism at regular intervals are actions that should be applied in routine practice.

**Keywords:** *epilepsy, antiepileptic drugs, bone metabolism, osteoporosis, bone health*

Epilepsy is a chronic disease characterized by seizures caused by conductive hypersynchronization of neuronal cells in the cerebral cortex<sup>1</sup>. Its prevalence is about 0.4-1% of the general population<sup>2</sup>. About one-third of patients require long-term antiepileptic treatment, while 30% continue to have seizures despite antiepileptic treatment<sup>3,4</sup>.

Aside from the problems following unpreventable seizures in epilepsy patients, adverse effects of antiepileptic drugs (AEDs) also lead to many systemic disorders. One of these adverse effects that may be neglected from time to time is low bone mineral density and increased fracture risk.

Recent studies have found 2-6 times increased bone fracture risk in epilepsy patients and have associated increased risk with seizure-related traumas, physical inactivity due to comorbid disorders, and bone mineralization disorders caused by use of antiepileptic drugs (AEDs)<sup>5,6</sup>.

AEDs that induce liver enzyme induction such as phenytoin (PHT), phenobarbital (PB), carbamazepine (CBZ), and primidone (PRM) are believed to increase vitamin D metabolism and reduce die-

30,6% az osteopenia előfordulása. Az osteoporosis aránya magasabb volt a fiatal életkori csoportban (18–45), a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ( $p = 0,018$ ). Az osteoporosis és az osteopenia előfordulási arányában nem volt különbség a nemek között. A monoterápiában részesülő betegekhez képest a politerápiában részesülők körében magasabb volt az osteoporosis előfordulási aránya és kisebb a csontok ásványianyag-sűrűsége. Az osteoporosis előfordulási arányát az egyes alkalmazott gyógyszercsoportok szerinti összehasonlításban vizsgálva kiderült, hogy az osteoporosis a VPA + carbamazepin- (CBZ) csoportban (29,4%) és a VPA-politerápia-csoportban (VPA+ nem enzimindukáló antiepileptikum; 19,4%) a leggyakoribb. Az osteoporosis és az osteopenia együttes előfordulása vagy az alacsony csontásványianyag-sűrűség leggyakrabban a VPA-politerápia-csoportban (58,3%) és a CBZ-politerápia-csoportban (CBZ + nem enzimindukáló antiepileptikum; 55,1%) fordult elő. Ezenkívül a csontmetabolizmus markereiben, a D-vitamin-szintekben és az osteoporosis-osteopenia arányokban a különböző gyógyszerterápiás csoportok között nem volt szignifikáns különbség.

**Következtetés** – Mivel az epilepsziás betegek körében a csontvázrendszer egészségi állapota már fiatal korban romlásnak indul, fontos volna a betegek csontmetabolizmusának rutinszerű, rendszeres szűrése, a betegek életmódbeli és diétás oktatása, és lehetőség szerint a VPA- és CBZ-tartalmú politerápia mellőzése.

**Kulcsszavak:** *epilepszia, antiepileptikum, csontmetabolizmus, osteoporosis, a csontok egészségvédelme*

tary calcium absorption. However, the pathophysiological association between AEDs and bone health is largely unknown. This is because recent studies have shown that some antiepileptic drugs such as valproic acid and topiramate that do not cause or even inhibit enzyme induction have been associated with increased fracture risk<sup>3,6</sup>.

In addition, although previous studies have reported that long-term AED use causes bone mineralization disorder, the length of this process has not been precisely defined and there is no clear consensus on bone density scanning, intervals of screening, and the subject of calcium and vitamin D supplementation.

In this study, in accordance with the most current recommendations, our applications and data including the detection of possible bone mineralization disorders, treatment methods, and recommendations to prevent bone mineralization disorders were evaluated in epilepsy patients followed up at our outpatient clinic. It was aimed to draw attention to the significance of management of bone metabolism carried out with appropriate protocols.

## Material and methods

Epilepsy patients followed up at the Antalya Training and Research Hospital Department of Neurology Epilepsy Outpatient clinic who were at high risk for osteoporosis (use of valproic acid [VPA] and enzyme-inducing drugs, using any AED for over 5 years, and postmenopausal women) were evaluated using a screening protocol in common with the Physical Therapy and Rehabilitation Clinic. According to this protocol, a total of 190 patients suspected of osteoporosis risk were retrospectively evaluated in terms of serum calcium, phosphorous, parathormone (PTH), vitamin D, bone turnover biomarkers of osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase, thyroid function tests to rule out secondary causes, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in women, testosterone tests in men, lumbosacral and lumbar x-ray imaging, and femur-lumbar and spinal DEXA (dual energy X-ray absorptiometry). Four patients were excluded from the study due to secondary osteoporosis.

Age, sex, weight, body mass index, classification and frequency of seizures, use and length of use of drugs, additional diseases, laboratory values (Ca, P, PTH, vitamin D, osteocalcin, bone-specific ALP), lumbar and lumbosacral x-rays, and DEXA results were evaluated.

Seizures of the patients were classified according to ILAE 1981 classification. AEDs used for more than 5 years were classified under VPA monotherapy, CBZ monotherapy, PHT monotherapy, VA+CBZ, PHT+CBZ, VPA polytherapy (VPA+NEID), CBZ polytherapy (CBZ+NEID), or NEID monotherapy. Patients who switched AED treatment due to bone mineralization disorder were noted. DEXA results of the patients were evaluated according to the recommendations of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey (SEMT): T and Z score greater than  $-1$  as normal, T score between  $-1$  and  $-2.5$  (including  $-1$  but not including  $-2.5$ ), Z score between  $-1$  and  $-2$  (including  $-1$ , not including  $-2$ ) as osteopenia, and T score  $-2.5$  and Z score less than  $-2$  as osteoporosis. As suggested by the guideline, the z score was used in men and premenopausal women under 50 years of age.

Of the 190 screened patients, two were diagnosed with rheumatoid arthritis and two with hyperthyroidism. Osteoporosis was detected in one of the patients diagnosed with rheumatoid arthritis and osteopenia in one of the hyperthyroidism patients. However, these patients were excluded from the study due to additional comorbidities that may cause secondary osteoporosis.

## STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics were expressed as frequency, percentage, mean, standard deviation (SD), and median (med), minimum (min), and maximum (max) values. In the analysis of the relationships between categorical variables Fisher's exact test was used if the predicted value was less than 5 in 2x2 tables, and Pearson's Chi-square if otherwise. Pearson's Chi-square test was used if the predicted value was less than five in multicell tables and cell rate of less than 20%. P-value could not be assessed when this rate was more than 20%. For normality test, Shapiro–Wilks test was used when the sample size was less than 50, Kolmogorov-Smirnov test when more than 50, and q-q plot graphs were used. For analysis of the difference between the measurement values of the polytherapy and monotherapy groups, Independent Samples t-test was used for normal distribution, and Mann-Whitney U test for non-normal distribution. In the analysis of the difference between normal, osteopenia, and osteoporosis groups, Kruskal–Wallis test was used in nonparametric comparisons and Bonferroni-Dunn test was used as post-hoc test for significant cases. In case of assumed normal distribution, ANOVA test was used for comparison of the three groups and Bonferroni test was used for two-way comparisons. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. SPSS 22.0 software was used for analysis.

## Results

Of the 186 patients who were included in the study, 97 (52.2%) were women and 89 (47.8%) were men. In total, 157 (84.4%) patients were between ages 18–45, and 26 (14%) between ages 46–65, 3 (1.6%) between ages 66–75. Of all patients, regardless of sex, 9.7% were postmenopausal women, who comprised 18.6% of all female participants. While bone metabolism was normal in 107 (57.5%) patients, osteoporosis was detected in 57 (30.6%) and osteopenia in 22 (11.8%). According to treatment protocols, 99 (54.1%) were receiving monotherapy and 84 (45.9%) polytherapy. Descriptive statistics are presented in **Table 1** and **Table 2**.

Normal, osteopenia, and osteoporosis groups were compared according to age, sex, type of drug, postmenopausal status, seizure types, presence of generalized tonic-clonic (GTC) seizure, vitamin D, osteocalcin, Ca, PTH, and bone-specific ALP levels. While osteopenia risk increased with age, young patients comprised the majority of the osteoporosis group. Osteoporosis rate was higher in the

**Table 1. Descriptive statistics**

		n	%
Age	18-45	157	84.4%
	46-65	26	14.0%
	66-75	3	1.6%
	76-89	0	0.0%
	18-45	157	84.4%
>45		29	15.6%
Sex	Female	97	52.2%
	Male	89	47.8%
Bone metabolism	Normal	107	57.5%
	Osteopenia	57	30.6%
	Osteoporosis	22	11.8%

**Table 2. Descriptive statistics according to drug groups**

		n	%
Antiepileptic drug groups	VPA	39	21.3%
	CBZ	34	18.6%
	PHT	4	2.2%
	VPA + CBZ	17	9.3%
	PHT + CBZ	2	1.1%
	VPA POLY	36	19.7%
	CBZ POLY	29	15.8%
Polytherapy-monotherapy	NEID	22	12.0%
	Monotherapy	99	54.1%
	Polytherapy	84	45.9%

VPA: valproic acid; CBZ: carbamazepine; PHT: phenytoin; VPA POLY: valproic acid + non-enzyme-inducing AED; CBZ POLY: carbamazepine + non-enzyme-inducing AED; NEID: non-enzyme-inducing AED monotherapy

young age group (18-45) and this difference was statistically significant ( $p=0.018$ ). In addition, in the polytherapy group, osteoporosis rates were significantly higher ( $p=0.004$ ). There was no significant difference between male and female sexes according to osteoporosis and osteopenia rates. Furthermore, there was also no significant difference in terms of postmenopausal status, seizure type, presence of GTC seizures, vitamin D, PTH, bone-specific ALP, Ca, osteocalcin, and phosphorous levels ( $p>0.05$  all) (**Table 3**).

Normal, osteopenia, and osteoporosis groups were evaluated according to age, weight, height, BMI, T and Z scores, Ca, vitamin D, PTH, osteocalcin, phosphorous, and bone specific ALP levels. There were statistically significant differences between the three groups according to age, in which the osteoporosis group consisted of significantly younger patients compared to the normal and osteopenia groups ( $p=0.035$ ,  $p_{1-3}=0.036$ ). Three-way and two-way comparisons showed that weight mea-

surements of the osteoporosis group were significantly lower than the other two groups, and the osteopenia group weighed less than the normal group ( $p<0.001$ ,  $p_{1-2}=0.049$ ,  $p_{1-3}<0.001$ ,  $p_{2-3}=0.03$ ). BMI measurement was significantly lower in the osteoporosis group than in the normal group ( $p<0.001$ ,  $p_{1-3}<0.001$ ). There was no significant difference between the three groups according to height, Ca, vitamin D, PTH, osteocalcin, phosphorous, and bone-specific ALP levels ( $p>0.05$ ).

Comparison of the monotherapy and polytherapy groups according to categorical variables of age, sex, postmenopausal status, vitamin D, Ca, seizure type, GTC seizure presence, osteocalcin, PTH, and ALP values are examined in **Table 4**. Aside from osteoporosis, there was no significant difference between monotherapy and polytherapy groups according to age group, postmenopausal status, vitamin D, Ca, osteocalcin, bone-specific ALP, and PTH levels ( $p>0.05$ ). However, female patient ratio was significantly higher in the monotherapy group compared to the polytherapy group ( $p<0.05$ ). Comparison of monotherapy and polytherapy groups according to numerical variables are examined in **Table 5**.

When the VPA, CBZ, PHT, VA + CBZ, PHT + CBZ, VPA polytherapy, CBZ polytherapy and NEID groups were compared in terms of osteoporosis and low BMD distribution, the rate of osteoporosis was highest in VPA + CBZ treatment (29.4%) and VPA polytherapy (19.4%) groups. In terms of low BMD (osteoporosis + osteopenia), the highest rate was observed in VPA polytherapy group (58.3%) followed by the CBZ polytherapy group (55.1%). When the monotherapy groups were examined, the highest osteoporosis rate was observed in the NEID (13.6%) group and the lowest BMD rate was in the PHT (50%) group (**Table 6**).

We aimed to compare the drug groups in terms of low BMD and osteoporosis, but some groups had insufficient number of patients with osteoporosis, therefore comparison was not feasible in all groups.

There was no statistically significant difference between VPA-NEID and CBZ-NEID groups ( $p>0.005$ ). There was no significant difference between enzyme-inducing AED (CBZ + PHT) and NEID ( $p>0.005$ ).

When the non-enzyme-inducing drug group was examined, it was observed that 13 of 22 patients were female and 4 of them were postmenopausal. Osteopenia was detected in 1 (11.1%) of 9 patients receiving levetiracetam (LEV), 3 (33.3%) of 9 patients receiving OXC had osteopenia and 1 (11.1%) had osteoporosis, 1 (50%) of the 2 patients receiving LTG had osteoporosis, and osteoporosis was

**Table 3.** Comparison of categorical variables in normal, osteopenia, and osteoporosis groups

		Normal		Osteopenia		Osteoporosis		p
		n	%	n	%	n	%	
Age	18-45 (n=157)	94	87.9%	42	73.7%	21	95.5%	-
	46-65 (n=26)	12	11.2%	13	22.8%	1	4.5%	
	66-75 (n=3)	1	0.9%	2	3.5%	0	0.0%	
	76-89 (n=0)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	18-45 (n=157)	94	87.9%	42	73.7%	21	95.5%	
	>45 (n=29)	13	12.1%	15	26.3%	1	4.5%	
Sex	Female (n=97)	60	56.1%	26	45.6%	11	50.0%	0.432
	Male (n=89)	47	43.9%	31	54.4%	11	50.0%	
AED	VPA (n=39)	27	25.5%	10	17.9%	2	9.5%	-
	CBZ (n=34)	24	22.6%	8	14.3%	2	9.5%	
	PHT (n=4)	2	1.9%	2	3.6%	0	0.0%	
	VPA + CBZ (n=17)	9	8.5%	3	5.4%	5	23.8%	
	PHT + CBZ (n=2)	1	0.9%	1	1.8%	0	0.0%	
	VPA (n=36)	15	14.2%	14	25.0%	7	33.3%	
	CBZ poly. (n=29)	13	12.3%	14	25.0%	2	9.5%	
	NEID (n=22)	15	14.2%	4	7.1%	3	14.3%	
Drug groups	Monotherapy (n=99)	68	64.2%	24	42.9%	7	33.3%	0.004
	Polytherapy (n=84)	38	35.8%	32	57.1%	14	66.7%	
Menopause	[+](n=18)	8	13.3%	9	34.6%	1	9.1%	
	[-](n=79)	52	86.7%	17	65.4%	10	90.9%	
Seizure type	POE (n=163)	90	84.1%	52	91.2%	21	95.5%	0.207
	PGE (n=23)	17	15.9%	5	8.8%	1	4.5%	
GTC seizure	No (n=132)	74	69.2%	44	77.2%	14	63.6%	0.403
	Yes (n=54)	33	30.8%	13	22.8%	8	36.4%	
Vitamin D	Normal (n=36)	21	19.6%	10	17.5%	5	22.7%	0.867
	Deficient (n=150)	86	80.4%	47	82.5%	17	77.3%	
Calcium	Normal (n=174)	100	93.5%	54	94.7%	20	90.9%	-
	Deficient (n=12)	7	6.5%	3	5.3%	2	9.1%	
Osteocalcin	Normal (n=184)	106	99.1%	57	100.0%	21	95.5%	-
	Elevated (n=2)	1	0.9%	0	0.0%	1	4.5%	
Parathormone	Normal (n=171)	96	89.7%	55	96.5%	20	90.9%	-
	Elevated (n=15)	11	10.3%	2	3.5%	2	9.1%	
ALP (bonespecific)	Normal (n=182)	105	98.1%	56	98.2%	21	95.5%	-
	Elevated (n=4)	2	1.8%	1	1.8%	1	4.5%	

AED: antiepileptic drug; POE: partial onset epilepsy; PGE: primary generalized epilepsy; VPA: valproic acid; CBZ: carbamazepine; PHT: phenytoin; VPA POLY: valproic acid + non-enzyme-inducing AED; CBZ POLY: carbamazepine + non-enzyme-inducing AED; NEID: non-enzyme-inducing AED monotherapy; ALP: alkaline phosphatase

also detected in the single patient receiving pregabalin (PGB). None of the women with osteopenia or osteoporosis were found to be postmenopausal.

## Discussion

Regardless of the intensive research on osteoporosis and fracture risk caused by antiepileptic drug use, the length of this process has not been precisely defined and there is no clear consensus on bone density scanning, intervals of screening, and the subject of calcium and vitamin D supplementation.

In this study, we aimed to share the protocols applied in our clinic and patient data in order to minimize the risk of osteoporosis and bone fracture due to long-term AED use and to draw attention to the prevention of bone metabolism disorders by implementing appropriate protocols.

Prevalence of low BMD was 42.4% in our study, in which osteoporosis was detected in 11.8% and osteopenia in 30.6%. Other studies have found prevalence of low BMD between 55-62%, in fact, in a study of epilepsy patients using AEDs in which causes of secondary osteoporosis were not excluded, prevalence of low BMD was found as high as



**Table 4.** Comparison of monotherapy and polytherapy groups according to categorical variables

		Monotherapy		Polytherapy		P
		N	%	N	%	
Sex	Female	59	59.6%	35	41.7%	0.016
	Male	40	40.4%	49	58.3%	
Age	18-45	82	82.8%	74	88.1%	-
	46-65	16	16.2%	9	10.7%	
	66-75	1	1.0%	1	1.2%	
	76-89	0	0.0%	0	0.0%	
	18-45	82	82.8%	74	88.1%	
Menopause	>45	17	17.2%	10	11.9%	0.317
	(+)	10	16.9%	5	14.3%	
Vitamin D	(-)	49	83.1%	30	85.7%	0.733
	Normal	18	18.2%	16	19.0%	
Calcium	Deficient	81	81.8%	68	81.0%	0.881
	Normal	91	91.9%	80	95.2%	
Seizure type	Deficient	8	8.1%	4	4.8%	0.366
	POE	80	80.8%	80	95.2%	
GTC seizure	PGE	19	19.2%	4	4.8%	0.003
	No	68	68.7%	62	73.8%	
Osteocalcin	Yes	31	31.3%	22	26.2%	0.446
	Normal	99	100.0%	82	97.6%	
PTH	Elevated	0	0.0%	2	2.4%	0.209
	Normal	90	90.9%	79	94.0%	
ALP (bonespecific)	Elevated	9	9.1%	5	6.0%	0.426
	Normal	90	98.9%	92	96.8%	
	Elevated	1	1.1%	3	3.2%	0.675

GTC: generalized tonic clonic; POE: partial onset epilepsy; PGE: primary generalized epilepsy; PTH: parathormon; ALP: alkaline phosphatase

80%. This proportional difference may be due to the fact that the average age of the patients or the number of postmenopausal women in the previous studies was higher than in our study<sup>7-9</sup>. This is because advanced age and/or postmenopausal status are known risk factors for osteoporosis independent of AED use. In our study, the rate of osteopenia seemed to significantly increase with age supported in terms of age groups, however, on the contrary, the majority of the osteoporosis group was composed of young patients.

Mean patient age of the osteoporosis group in our study was 29.5±9.46 which was low because 84% of the patients were younger than 45 years of age, therefore the number of patients older than 45 was low; insufficient bone development as a result of AED use at a young age, and isolation in social life due to epilepsy at a young age causing decreased activity and exercise is thought to contribute to secondary deterioration of bone mineralization. Lu et al. reported that peak bone density formation occurs between ages 20-30 in both genders<sup>10</sup>.

On the other hand, there were also patients in the younger group who used AEDs well before the age

of 18, in other words, from the period in which bone development occurs the fastest, this group may have especially reduced the mean age of the osteoporosis group in our study. Again, the findings of our study are indicative that patients with a history of epilepsy and AED use should start screening earlier or be more strictly followed up, especially during peak bone density formation.

Pack et al. compared biochemical bone turnover markers in patients using PHT, CBZ, VPA, and LTG and found there was no significant difference between the groups according to vitamin D levels, PTH, ALP, and osteocalcin. While Ca levels were higher in the LTG group, correlation analysis did not show its relationship with LTG use or duration<sup>11</sup>. In our study, we aimed to compare vitamin D, Ca, PTH, and ALP values in different AEDs, however, some drug groups had low sample size and statistical analysis was not possible. Therefore, patient groups using polytherapy and monotherapy were compared. There was no statistically significant difference between those groups according to those parameters. Only weight and BMI were inversely correlated with low BMD and a statistically significant correlation was found. Although BMI

**Table 5.** Comparison of monotherapy and polytherapy groups according to numerical variables

		N	Mean ± SD	Median (Min-Max)	P
Age	Monotherapy	99	35.54±10.93	34 (18-69)	0.147
	Polytherapy	84	33.23±10.37	32.5 (18-75)	
Weight	Monotherapy	99	72.1±14.38	71 (43-115)	0.955
	Polytherapy	84	72.24±17.56	73.5 (35-118)	
Height	Monotherapy	99	165.86±8.98	165 (150-187)	0.771
	Polytherapy	84	166.26±9.69	167 (140-187)	
BMI	Monotherapy	99	26.18±4.7	25.71 (16.81-39.79)	0.903
	Polytherapy	84	26.08±5.87	25.78 (13.67-41.02)	
T score (femur)	Monotherapy	15	0.31±1.1	0.3 (-1.4-2.4)	0.097
	Polytherapy	7	-0.56±1.09	-0.2 (-2.4-0.9)	
T score (spinal)	Monotherapy	15	-0.4±1.41	-0.6 (-2.3-2)	0.061
	Polytherapy	7	-1.51±0.65	-1.5 (-2.3--0.5)	
Z score (femur)	Monotherapy	84	0.22±1.11	0.3 (-2.1-4.3)	0.001
	Polytherapy	77	-0.4±1.12	-0.4 (-3.1-2.3)	
Z score (spinal)	Monotherapy	84	-0.3±1.12	-0.4 (-2.6-3)	0.151
	Polytherapy	77	-0.58±1.36	-0.8 (-3-4.3)	
Calcium	Monotherapy	99	9.35±0.46	9.4 (8.2-10.5)	0.688
	Polytherapy	84	9.32±0.5	9.3 (7.8-10.8)	
Vitamin D	Monotherapy	99	13.61±8.28	11.4 (4-45.5)	0.89
	Polytherapy	84	13.94±8.86	10.9 (4-45)	
PTH	Monotherapy	99	53.49±26.34	50 (14-150)	0.439
	Polytherapy	84	57.6±56.29	48.5 (13-334)	
Osteocalcin	Monotherapy	99	17.33±7.31	17 (3.1-49.4)	0.569
	Polytherapy	84	18.49±8.12	17.5 (4.4-56.8)	
Phosphorous	Monotherapy	99	3.38±0.53	3.4 (1.8-4.6)	0.259
	Polytherapy	84	3.29±0.58	3.2 (1.9-4.9)	
ALP (bone specific)	Monotherapy	91	11.2±3.54	10.2 (3.1-20.8)	0.450
	Polytherapy	95	12.9±2.94	11 (2.1-27.2)	

PTH: parathormon; ALP: alkaline phosphatase

and low weight are known risk factors for osteoporosis, low BMI and low weight values alone cannot be used for screening or as markers.

Hamed et al. conducted a study in 2014 on 75 epilepsy patients and evaluated vitamin D, Ca, RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand), ALP levels, and BMD, and found that vitamin D levels were low and that hypocalcemia and bone destruction markers of RANKL and ALP were increased in parallel with BMD. They stated that changes in these biochemical markers were independent from the types of drugs the patients used and their genders. Unlike in our study, although low BMD was correlated with vitamin D and Ca levels, the study did not foresee that these markers could be used for screening purposes or as early indication of screening<sup>3</sup>.

Kim et al. investigated 33 patients who were initiated AEDs at ages varying between 18 to 50 and evaluated bone markers and BMD at the start and end of a six-month period. The study found that hepatic enzyme inducing CBZ caused greater decrease in vitamin D levels compared to other treat-

ments (LTG and VPA) and parallel decrease in BMD. However, it was observed that PTH levels nearly doubled in all AEDs. In light of this data, it could be suggested that BMD loss occurs independently from PTH levels. Despite correlation between vitamin D and BMD, in contrast to our study, there was no evidence that vitamin D could be used as a marker, similar to other studies as well as ours<sup>12</sup>. In addition, Farhat et al. also did not find a correlation between vitamin D and BMD, consistent with our study<sup>13</sup>.

Furthermore, despite high rates of deficient vitamin D levels in our study sample, it did not significantly correlate with BMD, since prevalence of vitamin D deficiency is considerably high in our country. We believe that the correlation assessment for BMD may be incorrect due to already low vitamin D levels without the use of AEDs<sup>14-16</sup>.

Vestergaard et al. published a review of 32 studies in which polytherapy was found to cause greater decrease in BMD compared to monotherapy, and they emphasized that monotherapies of VPA and CBZ drug groups caused the greatest amount of

**Table 6.** Distribution of osteoporosis and low BMD according to drug groups

N	VPA	CBZ	PHT	VPA+CBZ	PHT+CBZ	VPA POLY	CBZ POLY	NEID	p
Total	39	34	4	17	2	36	29	22	
Normal	27 (69.2%)	24 (70.5%)	2 (50%)	9 (52.9%)	1 (50%)	15 (41.6%)	13 (44.8%)	15 (68.1%)	-
Osteoporosis	2 (5.1%)	2 (5.8%)	0 (0%)	5 (29.4%)	0 (0%)	7 (19.4%)	2 (6.8%)	3 (13.6%)	-
Low BMD (osteopenia+ osteoporosis)	12 (30.7%)	10 (29.4%)	2 (50%)	8 (47.1%)	1 (50%)	21 (58.3%)	16 (55.1%)	7 (31.8%)	-

VPA: valproic acid; CBZ: carbamazepine; PHT: phenytoin; VPA POLY: valproic acid + non-enzyme-inducing AED; CBZ POLY: carbamazepine + non-enzyme-inducing AED; NEID: non-enzyme-inducing AED monotherapy; BMD: Bone mineral density

adverse effects on bone metabolism<sup>17</sup>. In our study, however, when drug groups were divided as monotherapy and polytherapy and femoral and spinal T and Z scores were compared, it was found that the polytherapy group had significantly lower femoral Z scores. As it is known, Z score values are used instead of T score in assessment of premenopausal women and men under 65 years of age. Since the majority of the population in our study were young and premenopausal patients, there was only a significant difference in Z score. In context of these findings, we concluded that epilepsy patients undergoing polytherapy are at higher risk for low BMD and may be screened earlier.

In addition, when drug groups were individually compared according to osteoporosis, the highest osteoporosis rates were found in the VPA+CBZ (29.4%) and VPA polytherapy (19.4%) groups. Total osteopenia and osteoporosis rates, or low BMD, were lowest in VPA polytherapy (VPA+NEID) and CBZ polytherapy (CBZ+NEID) groups with rates of 58.3% (n: 21) and 55.1% (n: 16), respectively.

When the monotherapy group was evaluated within itself, the highest osteoporosis rate was found in the NEID monotherapy group (13.6%) and the group with the highest rate of low BMD was the PHT group as 50%. However, AEDs of this group were not homogenous (LEV, OXC, LTG, PRG) and patient numbers were too low to sufficiently compare enzyme-inducing drugs (patient numbers: 9,9,2,1, respectively). Therefore, we believe this assessment is inadequate. In addition, because our study was retrospective, related to the factors that have undeniable effects on bone health such as motor skills, mental functions, sports and eating habits of the patient's information could not be obtained. Our study is limited in these aspects.

In a systematic review by Fraser et al. published in 2015, was observed that enzyme-inducing AEDs had a greater decrease in BMD compared to NEID in five of the studies, but in five other studies by different authors, no difference was found between BMD and enzyme-inducing AEDs in terms of BMD. In addition, two studies found that risk of fracture increased with enzyme-inducing AEDs, while one study reported no difference in fracture risk. It was indicated that the study groups were very heterogeneous and therefore healthy meta-analysis could not be established<sup>18</sup>.

In our clinic, all patients detected with vitamin D deficiency were prescribed vitamin D supplementation, and all epilepsy patients were recommended regular exercise, diet with sufficient Ca, and avoidance of smoking and of excessive alcohol consumption. Patients with AED-induced osteopenia and osteoporosis were planned to be switched to different AEDs that cause less BMD loss to control seizures and were directed towards Physical Therapy and Rehabilitation (PTR). PTR provided patients with appropriate treatments and instructions on osteoporosis exercises.

## Conclusion

In conclusion, management of bone metabolism in epilepsy patients requires special caution and close follow-up. Assuming bone health will be affected at an early age in epilepsy patients, providing lifestyle and diet recommendations, avoiding polytherapy including VPA and CBZ when possible, and evaluating bone metabolism at regular intervals are actions that should be applied in routine practice.

## REFERENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
2. Neligan A, Sander J. The incidence and prevalence of epilepsy. London: UCL Institute of Neurology; 2009.
3. Hamed SA, Moussa EM, Youssef AH, Abd ElHameed MA, NasrEldin E. Bone status in patients with epilepsy: relationship to markers of bone remodeling. *Frontiers in Neurology* 2014;5:142. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00142>
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine* 2000;342(5):314-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
5. Svalheim S, Røste L, Nakken K, Taubøll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2011; 124(s191):89-95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01551.x>
6. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure* 2013;22(1):37-42. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.10.002>
7. Lado F, Spiegel R, Masur JH, Boro A, Haut SR. Value of routine screening for bone demineralization in an urban population of patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2008; 78(2):155-60. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.11.003>
8. Lyngstad Brechan MA, Taubøll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R, et al. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2008;68 (8):759-66. <https://doi.org/10.1080/00365510802233442>
9. Beerhorst K, Tan I, Krom M, Verschuure P, Aldenkamp A. Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2013;128(4):273-80. <https://doi.org/10.1111/ane.12118>
10. Lu J, Shin Y, Yen M-S, Sun SS. Peak bone mass and patterns of change in total bone mineral density and bone mineral contents from childhood into young adulthood. *Journal of Clinical Densitometry* 2016;19(2):180-91. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.08.001>
11. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Annals of Neurology* 2005;57(2):252-7. <https://doi.org/10.1002/ana.20378>
12. Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav* 2007 Mar;10 (2):291-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.11.007>
13. Farhat G, Yamout B, Mikati M, Demirjian S, Sawaya R, Fuleihan GE-H. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58(9):1348-53. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.9.1348>
14. Cinar N, Harmanci A, Yildiz BO, Bayraktar M. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *European Journal of Internal Medicine* 2014;25(2):197-201. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.11.004>
15. Atli T, Gullu S, Uysal A, Erdogan G. The prevalence of vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2005;40(1):53-60. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2004.05.006>
16. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000;23(3):173-7. <https://doi.org/10.1007/BF03343702>
17. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Pediatric Drugs* 2015;17(2):141-50. <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0115-z>
18. Fraser L-A, Burneo JG, Fraser JA. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and fractures in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Research* 2015;116:59-66. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.07.003>

# RESTLESS LEG SYNDROME IN ADULT PATIENTS WITH $\beta$ -THALASSEMIA MAJOR

Ramazan ERDEM<sup>1</sup>, Nazan Şimşek ERDEM<sup>2</sup>, Erdal KURTOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Antalya Training and Research Hospital, Department of Hematology, Antalya, Turkey

<sup>2</sup>Akdeniz University, Department of Neurology, Antalya, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0266> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**Background and purpose** – To investigate the quality of sleep and the presence of Restless Legs Syndrome (RLS) in the Turkish population with  $\beta$ -thalassemia major (TM). The second aim was to assess the risk factors of RLS in TM adults.

**Methods** – The study sample comprised of 121 patients at least 18 years old with TM. The patients' socio-demographic information, body mass indexes (BMI), current medications, laboratory data were recorded. The patients were asked if they had a history of chronic kidney disease, diabetes mellitus (DM), and polyneuropathy. Restless legs syndrome was diagnosed according to the International Restless Legs Syndrome Study Group criteria. The sleep quality of the patients was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale. The Epworth Sleepiness Scale (ESS) was used to assess excessive daytime sleepiness in the patients.

**Results** – The median age of the patients was 25 years (range 18-52). The mean BMI was  $21.49 \pm 2.5$  (R 14-26.5) for all patients. The prevalence of RLS was 5% in TM adult patients. The TM patients with RLS had no major complications of TM. The median PSQI global score of all patients was 3. Twenty-two (18.1%) patients had poor sleep quality. The reason for poor sleep quality was RLS symptoms in four patients (18%). There was no significant association between PSQI total score and blood parameters of the patients. Twelve (9.9%) patients had ESS scores greater than 10, which indicates excessive daytime sleepiness.

**Conclusion** – The prevalence of RLS in TM patients was similar to that of the general Turkish adult population. These results indicate that RLS may occur in patients with TM, although they had a high level of serum ferritin.

## NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA $\beta$ -THALASSAEMIA MAJORBAN SZENVEDŐ FELNŐTT BETEGEK KÖRÉBEN

Erdem R, MD; Erdem NŞ, MD; Kurtoğlu E, MD

*Idegyogy Sz* 2021;74(5-6):266-272.

**Háttér és cél** – Az alvásmínőség és a nyugtalan láb szindróma előfordulásának vizsgálata  $\beta$ -thalassaemia majorban (TM) szenvedő török populációban. A másodlagos cél a nyugtalan láb szindróma rizikófaktorainak vizsgálata volt a TM-ben szenvedő felnőtt betegek körében.

**Módszerek** – A vizsgálatba bevont populáció 121, legalább 18 éves TM-betegből állt. Rögzítésre kerültek a betegek szociodemográfiai adatai, testtömegindexe, az alkalmazott gyógyszerek és a laboratóriumi adatok. A betegek kikérdezése alapján rögzítettük, hogy előfordult-e náluk krónikus vesebetegség, diabetes mellitus vagy polyneuropathia. A nyugtalan láb szindrómát a Nemzetközi Nyugtalan Láb Szindróma Munkacsoport kritériumai alapján diagnosztizáltuk. A betegek alvásmínőségét a Pittsburgh Alvásmínőség Index (PSQI) használatával mértük fel. Az Epworth Álmosági Skálát (ESS) használtuk a betegek súlyos nappali álmoságának azonosítására.

**Eredmények** – A betegek medián életkora 25 év (tartomány: 18–52), medián testtömegindexe  $21,49 \pm 2,5$  (tartomány: 14–26,5) volt. A felnőtt TM-betegek körében 5% volt a nyugtalan láb szindróma prevalenciája. A nyugtalan láb szindrómában szenvedő TM-betegek körében nem voltak jellemzőek a TM súlyos szövődésményei. A vizsgálatba vont populáció esetén a PSQI-összpontszám mediánja 3 volt. Huszonkét betegnek (18,1%) volt rossz alvásmínősége. A 22 beteg 18%-a esetében (4 fő) állt a rossz alvásmínőség háttérében nyugtalan láb szindróma. Nem volt szignifikáns összefüggés kimutatható a betegek PSQI-összpontszáma és laboratóriumi paraméterei között. Tizenkét beteg (9,9%) esetében volt az ESS-pontszám 10-nél magasabb, ami súlyos nappali álmoságot jelez.

Correspondent: Dr. Ramazan ERDEM, Antalya Training and Research Hospital, Department of Hematology, Antalya, Turkey. Varlık Kazım Karabekir Cd., 07100 Muratpaşa/Antalya.

Phone: 050539040439, fax: 02422496144, e-mail: [dr.ramazanerdem@gmail.com](mailto:dr.ramazanerdem@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-7104-6474>

Érkezett: 2020. október 5. Elfogadva: 2020. november 3.

**Keywords:** *restless legs syndrome,  $\beta$ -thalassemia major, sleep quality*

$\beta$ thalassemia is a heterogeneous autosomal recessive hereditary hemoglobinopathy characterized by the reduced or absent synthesis of the  $\beta$  chains of hemoglobin.  $\beta$ -thalassemia is more common in populations in the Mediterranean, Middle-East, Transcaucasus, Central Asia, Indian Southern China, and the Far East as well as countries along the north coast of Africa and in South America<sup>1</sup>.  $\beta$ -thalassemia is also a major public health concern in Turkey. The prevalence of  $\beta$ -thalassemias varies greatly between different regions of Turkey; however, the frequency of  $\beta$ -thalassemia trait in Turkey has been reported to be 4.3%<sup>2</sup>.

The severity of the disease depends on the amount of normal  $\beta$ -globin production.  $\beta$ -thalassemia includes three main forms:  $\beta$ -thalassemia major (TM), also called “transfusion-dependent thalassemia”;  $\beta$ -thalassemia intermedia called “non-transfusion-dependent thalassemia” and thalassemia minor, called “ $\beta$ -thalassemia trait”. TM is caused by homozygosity or compound heterozygosity for  $\beta^0$  thalassemia mutations or, in rare cases,  $\beta^+$  thalassemia mutations with extremely low production of  $\beta$ -globin chains. Individuals with thalassemia major have variable degrees of anemia and extramedullary hematopoiesis, as abnormal  $\beta$ -globin chains in TM destroys red blood cell precursors in the bone marrow (ineffective erythropoiesis) and circulation (hemolysis). Symptoms of TM occurs between 6 and 24 months. Patients with TM subsequently require regular red blood cell (RBC) transfusions to survive. The clinical manifestation of untreated individuals with TM is characterized by growth retardation, pallor, jaundice, poor musculature, genu valgum, leg ulcers, dark urine from hemolysis, high-output heart failure, failure to thrive, infection, skeletal abnormalities of the face, and long bones, hepatosplenomegaly, and kidney enlargement. Iron overload is also common in TM and causes most of the mortality and morbidity associated with thalassemia<sup>1</sup>. Iron overload may result from a combination of transfusional iron overload and excess gastrointestinal absorption. Iron deposition occurs in multiple organs,

**Következtetés** – A nyugtalan láb szindróma előfordulási aránya a TM-betegek körében megegyezett az átlagos felnőtt török populáció körében mért prevalenciával. Az eredmények azt mutatják, hogy nyugtalan láb szindróma előfordulhat a TM-betegek körében, habár esetükben magas a szérumferritin-koncentráció.

**Kulcsszavak:** *nyugtalan láb szindróma,  $\beta$ -thalassaemia major, alvászminőség*

mainly in the heart, liver, endocrine organs and it can cause endocrine complication (growth retardation, failure of sexual maturation, diabetes mellitus, and insufficiency of the parathyroid, thyroid, pituitary, and less commonly adrenal glands), dilated cardiomyopathy, liver fibrosis, and cirrhosis. The higher iron deposition in the basal ganglia of thalassemia patients has been shown by MR imaging in previous studies<sup>3,4</sup>. Another study has found a wide range of abnormal brain iron values, indicating iron overload or low iron content in patients with thalassemia<sup>5</sup>. These studies have also reported no correlation between serum ferritin level and brain iron deposition.

Restless leg syndrome (RLS) is a common sleep-related sensorimotor disorder characterized by an uncomfortable urge to move the legs that occur during rest and at night. RLS is very commonly associated with periodic limb movements during sleep. The symptoms of RLS can occasionally be experienced in the arms and the trunk<sup>6</sup>. The prevalence of RLS varies by region, ethnicity, and gender<sup>7</sup>. It has been reported that the prevalence of RLS in iron deficiency anemia (IDA) was nine times higher than in the general population<sup>8</sup>. A previous study has reported that RLS was not observed in patients with thalassemia, and this may be related to high-level serum ferritin<sup>9</sup>. However, in the literature, it has been reported that local brain iron deficiency and RLS occurred in patients who have hemochromatosis and high levels of serum ferritin<sup>10</sup>. It was still unclear how high serum levels of ferritin affect RLS in TM patients. Also, complications of TM such as chronic kidney disease, diabetes mellitus (DM) may exaggerate RLS symptoms. In the literature, the prevalence of DM in patients with TM ranges from 6.4% to 14.1%<sup>11–13</sup>.

We hypothesized that the prevalence of RLS in TM patients may not be related only to high-level serum ferritin. In the present study, we aimed to investigate the quality of sleep and the prevalence of RLS in the Turkish population with TM. The second objective was to evaluate the risk factors of RLS and poor sleep quality in these patients.

## Materials and methods

In a cross-sectional study between 2019 and 2020, a total of 121 patients with TM were recruited from the thalassemia unit of the University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital. This study was approved by the Ethics Committee of the University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital and all participants provided written informed consent according to the Declaration of Helsinki. Patients 18 years old or older with hemoglobin electrophoresis confirmation of  $\beta$ -thalassemia major were included in this study. Patients with unstable clinical conditions or acute concomitant disease or infection were not included. The patients' socio-demographic information, body mass index (BMI), current medications, laboratory data including hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), blood glucose, urea (mg/dl), creatinine, C-reactive protein, liver enzymes, ferritin, potassium, phosphorus, and albumin were recorded. The patients were asked if they had a history of DM, chronic kidney disease, and polyneuropathy.

Restless legs syndrome was diagnosed according to the International Restless Legs Syndrome Study Group criteria which recommended the following criteria: (i) the urge to move limbs with senses of paresthesia/dysesthesia; (ii) the need to move around and feeling of relief when moving; (iii) exacerbation of symptoms when resting and relief of symptoms when moving; and (iv) exacerbation of symptoms in the evening/at night<sup>14</sup>. The severity of RLS was evaluated with the International Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS-RS). The IRLS-RS consists ten questions that ask individuals to answer on a scale from 0 (none) to 4 (very severe)

**Table 1.** Demographic characteristics, laboratory values and quality of sleep components for all patients

	All patients (n = 121)
Age median (Q1, Q3)	25 (23, 32)
Male /female	61/60
BMI (mean $\pm$ ss)	21.5 $\pm$ 2.5
Hb g/dl (mean $\pm$ ss)	9.028 $\pm$ 1.09
Ferritin (ng/dl) (median Q1, Q3)	1588.5 (759, 3684)
Glucose (mg/dl) (median Q1, Q3)	92 (84,102)
Urea (mg/dl) (median Q1, Q3)	15 (11,17)
Albumin (g/dl) (median Q1, Q3)	4.9 (4.5, 5.1)
C-reactive protein (CRP) (mg/dl)	2 (1,3.5)
Potassium (mmol/l)	4.4 (4.1, 4.7)
Phosphorus (mg/dl)	4.1(3.8, 4.6)
Albumin (g/dl)	4.9 (4.5, 5.1)

BMI: body mass index, Hb: hemoglobin, C reactive protein: CRP

the severity and frequency of symptoms of RLS. The total score of IRLS-RS ranges between 0 and 40 and a higher score indicates more severe symptoms<sup>15</sup>. All questionnaires were completed by experienced clinicians during face to face interviews.

The sleep quality of all patients was assessed with the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale which is a reliable and standardized tool that evaluates sleep quality over a 1-month time interval. The PSQI scale consists of 19 questions creating 7 domains which consist subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. The global PSQI score is then calculated by totaling the seven domain scores, providing an overall score ranging from 0 to 21. Higher scores indicate poorer sleep quality and a high level of sleep disorders. A PSQI global score of more than 5 is defined as poor sleep quality<sup>16</sup>. The PSQI was translated into Turkish and validated by a previous study<sup>17</sup>.

The Epworth Sleepiness Scale (ESS) was used to assess the daily sleepiness level of the patients. The ESS asks people to rate their likelihood of falling asleep in eight different real-life situations over the previous month<sup>18</sup>. The ESS score is the sum of the eight-item scores and ranges from 0 to 24. ESS scores greater than 10 represent excessive daytime sleepiness<sup>19</sup>. Turkish validity and reliability analyses of the ESS were performed in a previous study<sup>20</sup>.

## Results

This study included 121 patients with TM with a median age of 25 years (range 18-52) of whom 60 (49.6%) were females. The median number of years of education was 12 (R 5-16). Fifty-six (46.3%) patients completed 8 or fewer years of education, 30 (24.8%) patients completed more than 12 years of education. Fifty-eight (47.9%) patients were neither working nor in school, 7 patients were students, and 56 (46.3%) patients were working. The mean BMI was 21.49 $\pm$ 2.5 (R 14-26.5) for all patients and 14 (11.5%) patients' BMI was under 18.5, ten patients' BMI was 25. The mean of hemoglobin was 9.02 $\pm$ 1.04, the median of ferritin was 1588.5 (R 205-12066). A history of diabetes mellitus was observed in nine patients. A history of chronic kidney disease was recorded only in one patient. None of the patients had a history of polyneuropathy. All patients were dependent on regular red blood cell transfusion therapy and the frequency of transfusion was once every 3-4 weeks. **Table 1** summarized the demographic features, and laboratory values of all patients.

Six patients (5%) fulfilled the clinical criteria for the presence of RLS and the median IRLS-RS score of these patients was 20 (R 14-30). One patient was being treated with a dopamine receptor agonist for symptoms of RLS. Three patients with RLS were female. None of these patients had a history of chronic kidney disease, diabetes mellitus, polyneuropathy, and a family history of RLS. In the TM patients with RLS, the median Hb, Htc, and ferritin were 9.1, 27.2, and 1166, respectively. The median PSQI global score of all patients was 3 (Q1= 3, Q3=5). Twenty-two (18.1%) patients with a PSQI total score >5 had poor sleep quality. The reason for poor sleep quality was RLS symptoms in four patients (18%). The other patients with poor sleep quality had sleep onset insomnia and/or sleep maintenance insomnia according to sleep components of PSQI. The median ESS score of all patients was 3 (R 0-17) and twelve (9.9%) patients had ESS scores greater than 10, which indicates excessive daytime sleepiness. The median PSQI global and ESS score of TM patients with RLS was 8 and 4.5, respectively. The demographic characteristics and laboratory data and sleep components of TM patients with RLS and without RLS are shown in **Table 2**.

The median PSQI global score was significantly higher in the patients who were working than in the patients who were students or not working (p=0.034). No significant differences in the median PSQI global scores were found for age, gender, or duration of education of the patients (all scores

were p>0.05). There was no significant association between PSQI total score and BMI (p=0.09). The laboratory data of the patients including Hb, hematocrit, blood glucose, urea (mg/dl), creatinine, C-reactive protein, liver enzymes, ferritin, potassium, phosphorus, and albumin were not correlated with the PSQI global scores (all scores were p>0.05). The median PSQI global score was correlated with the increased ESS score (p=0.015). There was no significant association between the median ESS score and the laboratory data and demographic features of the patients.

## Discussion

The pathophysiology of restless legs syndrome (RLS) is complex and remains incompletely understood. Both central and peripheral nervous system abnormalities may play a role in the etiology of RLS. Dopaminergic deficiency in the striatum or substantia nigra appears to play a central role, as RLS symptoms are worse at night when dopamine levels fall and they respond well to dopaminergic medications. Iron is known to be a co-factor at the rate-limiting step in the production of dopamine and iron homeostasis may also play a role in the development of RLS<sup>21,22</sup>. It has also been found that the number of D1 and D2 receptors decreased in iron deprived rats with brain iron deficiency<sup>23</sup>. A study has shown that cerebrospinal fluid (CSF) ferritin is lower in patients with RLS than controls<sup>24</sup>.

**Table 2.** Demographic characteristics and laboratory values for TM patients with RLS

	TM patients with RLS (n = 6)	TM patients without RLS (n = 115)
Age median (Q1, Q3)	27 (23, 35)	25 (22, 32)
BMI median (Q1, Q3)	21.5 (19.7, 22.7)	21.5 (19.5, 23.4)
Hb g/dl median (Q1, Q3)	9.1 (8.4, 9.7)	8.9 (8.3, 9.7)
Htc median (Q1, Q3)	27.2 (25.5, 29.1)	27.2 (24.8, 29.1)
Ferritin (ng/dl) median (Q1, Q3)	1166 (883.2, 3621)	1604 (755, 3740)
PSQI global total score	8 (2, 13)	3 (3, 5)
<i>Sleep components of PSQI</i>		
Subjective sleep quality median (Q1, Q3)	1.5 (1, 2)	1 (1, 1)
Sleep latency median (Q1, Q3)	3 (1, 3)	1 (0, 2)
Sleep duration median (Q1, Q3)	0 (0, 2)	0 (0, 0)
Habitual sleep efficiency median (Q1, Q3)	1 (0, 2)	0 (0, 0)
Sleep disturbances median (Q1, Q3)	1 (1, 1)	1 (1, 1)
Use of sleeping medication median (Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Daytime dysfunction median (Q1, Q3)	0 (0, 1)	0 (0, 0)
ESS total score median (Q1, Q3)	4.5 (3, 11)	3 (2, 6)

RLS: Restless leg syndrome, BMI: body mass index, Hb: hemoglobin, Htc: hematocrit, PSQI: Sleep Quality Index, ESS: Epworth Sleepiness Scale



Also, advanced magnetic resonance imaging (MRI) studies have demonstrated reduced iron stores in the striatum, thalamus, and red nucleus in patients with RLS<sup>25-27</sup>. Thus, it is known that the prevalence of RLS in patients with iron deficiency anemia is higher than in the general population<sup>8, 28</sup>. However, the effect of very high serum ferritin levels on RLS symptoms is still unclear.

In our study, we found a 5% prevalence of RLS in TM patients with very high serum ferritin levels. The prevalence of RLS ranges from 3.2% to 5.2% in the general Turkish population<sup>29-31</sup>. The prevalence of RLS in the TM adult population in the present study was similar to the prevalence of RLS in general Turkish adult population studies. To the best of our knowledge, in the literature, there is no study investigating the prevalence of RLS in adult patients with TM. Only one study has reported that they found no presence of RLS in patients with  $\beta$ -thalassemia and adequate levels of iron and ferritin could be the reason for the absence of RLS symptoms<sup>9</sup>. On the other hand, it has been demonstrated that high brain iron levels are associated with high oxidative stress, and this has been implicated in many neurological diseases including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple sclerosis<sup>32</sup>. A previous study has demonstrated that iron deposition in the putamen, caudate nucleus, and motor and temporal cortex were higher in thalassemic patients compared with the controls<sup>3</sup>. The other study has found that most TM patients had either higher or lower levels of iron in at least 1 brain region and the abnormal iron content varies across different anatomic regions and patients<sup>5</sup>. However, no correlation between brain abnormal iron values and serum ferritin levels has also been reported in these studies<sup>3, 5</sup>. This may be related to the fact that ferritin cannot cross the blood-brain barrier and the blood-brain barrier may reduce the influence of blood iron levels. In the present study, we could not evaluate if our TM patients with RLS had abnormal brain iron values by MR imaging. However, further studies are required to evaluate iron values in the brain region in a large number of TM patients with RLS. In the present study, we also investigated the major complications of TM which exaggerate RLS symptoms. We found a 7% frequency of DM and 0.8% of chronic kidney disease in patients with TM. However, our patients with RLS did not have these complications of TM. Consequently, our findings supported our hypothesis and showed that the presence of RLS was neither increased nor decreased in TM patients with a high level of serum ferritin.

The present study also showed an 18% prevalence of poor sleep quality in these 121 Turkish adult patients with TM. In the literature, we were able to find a study that reported the frequency of poor sleep quality in TM patients. This study has reported a 31.6% prevalence of poor sleep quality in the Iranian population with TM<sup>33</sup>. A study has stated that the prevalence of poor sleep quality in patients with iron deficiency anemia and in healthy subjects in the Turkish population was 67.3% and 40.5%, respectively<sup>34</sup>. The low prevalence of poor sleep quality in the TM population in the present study surprised us. We think that the reason may be related to the young median age and low median BMI of the patients. We also did not find an association between sleep quality and blood parameters of these patients, as indicated in a previous study<sup>33</sup>. We found that the presence of poor sleep quality was associated with the working status of the patients.

This study had several limitations. The important limitation was that we could not assess the relationship between the presence of RLS and laboratory data and demographic characteristics of these patients because of the small number of TM patients with RLS. Further studies with large numbers of patients are required to evaluate the risk factors of RLS in adults with TM. Polysomnography could not be performed in these patients. The peripheral afferent nervous system has also been implicated in the pathogenesis of RLS. Electroneuromyography test to determine peripheral neuropathy could not be performed on the patients. It has been reported that anxiety and depression are the risk factors of poor sleep quality in adults with TM<sup>35</sup>. Major depressive disorder and generalized anxiety disorder can also cause RLS symptoms<sup>36</sup>. In our study, the psychiatric symptoms of patients had not been assessed with psychometric scale. Further studies should also investigate the relationship between psychiatric symptoms and the presence of RLS in the TM population.

## Conclusions

To the best of our knowledge, this is the first study that investigated the prevalence of RLS in TM adults. In conclusion, the prevalence of RLS in adults with TM was similar to that of the general adult population, although TM patients had high serum ferritin levels. The high levels of serum ferritin may not affect the prevalence of RLS in TM patients.

## REFERENCES

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *The New England Journal of Medicine* 2005;353(11):1135-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050436>
2. Acemoglu H, Beyhun N, Vancelik S, Polat H, Guraksin A. Thalassaemia screening in a non-prevalent region of a prevalent country (Turkey): is it necessary? *Public Health* 2008;122(6):620-4. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2007.09.007>
3. Metafratzi Z, Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Tsampoulas C, Chaliassos N, Efremidis SC. T(2) relaxation rate of basal ganglia and cortex in patients with  $\beta$ -thalassaemia major. *The British Journal of Radiology* 2001;74(881):407-10. <https://doi.org/10.1259/bjr.74.881.740407>
4. Akhlaghpour S, Ghahari A, Morteza A, Khalilzadeh O, Shakourirad A, Alinaghizadeh M. Quantitative T2\* magnetic resonance imaging for evaluation of iron deposition in the brain of  $\beta$ -thalassaemia patients. *Clinical Neuroradiology* 2012;22(3):211-7. <https://doi.org/10.1007/s00062-011-0108-z>
5. Qiu D, Chan G-F, Chu J, Chan Q, Ha S-Y, Moseley M, et al. MR quantitative susceptibility imaging for the evaluation of iron loading in the brains of patients with  $\beta$ -thalassaemia major. *American Journal of Neuroradiology* 2014;35(6):1085-90. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3849>
6. Nagandla K. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J* 2013;89(1053):402-10. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131634>
7. Picchiatti DL, Van Den Eeden SK, Inoue Y, Berger K. Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2017;31:3-9. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.007>
8. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88(4):261-4. <https://doi.org/10.1002/ajh.23397>
9. Dimitriadou E, Giannaki CD, Tsekoura M, Stefanidis I, Hadjigeorgiou GM, Lavdas E, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease prevalence in  $\beta$  thalassaemia patients. *Sleep Breath* 2018;22(1):175-9. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1497-2>
10. Haba-Rubio J, Staner L, Petiau C, Erb G, Schunck T, Macher J. Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76(7):1009-10. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.030536>
11. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89(10):1187-93.
12. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British Journal of Haematology* 2009;146(5):546-56. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07793.x>
13. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *British Journal of Haematology* 2013;163(4):520-7. <https://doi.org/10.1111/bjh.12557>
14. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4(2):101-19. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00010-8)
15. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4(2):121-32. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00258-7](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00258-7)
16. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
17. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7:107-15.
18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
19. Johns M, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep*. 1997;20(10):844-9. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.10.844>
20. Izi B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12(2):161-8. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0145-7>
21. Winkelmann J. Considering the causes of RLS. *European Journal of Neurology* 2006;13:8-14. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01586.x> <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01588.x-1>
22. Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *The American Journal of Medicine* 2007;120(1):S13-S21. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.11.003>
23. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2001;69(3-4):409-18. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00563-9](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00563-9)
24. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54(8):1698-700. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.8.1698>
25. Allen RP, Barker PB, Wehr FW, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56(2):263-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.2.263>
26. Astrakas LG, Konitsiotis S, Margariti P, Tsouli S, Tzarouhi L, Argyropoulou MI. T2 relaxometry and fMRI of the brain in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2008;71(12):911-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325914.50764.a2>
27. Rizzo G, Manners D, Testa C, Tonon C, Vetruogno R, Marconi S, et al. Low brain iron content in idiopathic restless legs syndrome patients detected by phase imaging. *Mov Disord* 2013;28(13):1886-90. <https://doi.org/10.1002/mds.25576>
28. Akyol A, Kiyiluglu N, Kadikoylu G, Bolaman AZ, Ozgel N. Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: is there an electrophysiological abnormality? *Clin Neurol Neurosurg* 2003;106(1):23-7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.07.004>

29. *Sevim S, Dogu O, Çamdeviren H, Bugdayci R, Sasmas T, Kaleagasi H, et al.* Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61(11):1562-9. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000096173.91554.B7>
30. *Ta demir M, Erdo an H, Börü ÜT, Dilaver E, Kuma A.* Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep Medicine* 2010;11(1):82-6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.10.008>
31. *Yilmaz NH, Akbostanci MC, Oto A, Aykac O.* Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurologica Belgica* 2013;113(3):247-51. <https://doi.org/10.1007/s13760-012-0153-7>
32. *Brass SD, Chen N-k, Mulkern RV, Bakshi R.* Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2006;17(1):31-40. <https://doi.org/10.1097/01.rmr.0000245459.82782.e4>
33. *Badiyepymaiejahromi Z, Poorgholami F, Taghizadegan-zadeh M, Pishgar Z, Parandava N, Parandavar N.* Investigate the Relationship Between Sleep Quality and Some Blood Parameters in Thalassemia Major Patients Referred to Cooley's ward at Motahari Hospital in Jahrom, Iran. *Biosciences Biotechnology Research Asia* 2016;13(2): 1239-45. <https://doi.org/10.13005/bbra/2158>
34. *Semiz M, Uslu A, Korkmaz S, Demir S, Parlak I, Sencan M, et al.* Assessment of subjective sleep quality in iron deficiency anaemia. *African Health Sciences* 2015;15(2):621-7. <https://doi.org/10.4314/ahs.v15i2.40>
35. *Hajibeigi B, Azarkeyvan A, Alavian SM, Lankarani MM, Assari S.* Anxiety and depression affects life and sleep quality in adults with  $\beta$ -thalassemia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2009;25(2):59-65. <https://doi.org/10.1007/s12288-009-0015-5>
36. *Tully PJ, Kurth T, Elbaz A, Tzourio C.* Convergence of psychiatric symptoms and restless legs syndrome: A cross-sectional study in an elderly French population. *Journal of Psychosomatic Research* 2020;128:109884. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109884>

# ACUTE TRANSVERSE MYELITIS AFTER INACTIVATED COVID-19 VACCINE

Nazan Şimşek ERDEM<sup>1</sup>, Seden DEMIRCI<sup>1</sup>, Tuğba ÖZEL<sup>1</sup>, Khalida MAMADOVA<sup>1</sup>, Kamil KARAALI<sup>2</sup>, Havva Tuğba ÇELİK<sup>3</sup>, Ferda Ilgen USLU<sup>4</sup>, Sehür Sibel ÖZKAYNAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz University, Department of Neurology, Antalya, Turkey

<sup>2</sup>Akdeniz University, Department of Radiology, Antalya, Turkey

<sup>3</sup>Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Department of Neurology, Istanbul Turkey

<sup>4</sup>Bezmiâlem Vakıf University, Department of Neurology, Antalya, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0273> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## AKUT TRANSVERSALIS MYELITIS INAKTIVÁLT VÍRUST ALKALMAZÓ COVID-12-VAKCINÁCIÓ UTÁN

Erdem NŞ, MD; Demirci S, MD; Özel T, MD; Mamadova K, MD; Karaali K, MD; Çelik HT, MD; Uslu FI, MD; Özkaynak SS, MD;

**Ideggyogy Sz 2021;74(7–8):273–276.**

Vaccines against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have been rapidly developed to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. There is increasing safety concerns regarding COVID-19 vaccines. We report a 78-year old woman who was presented with tetraparesis, paresthesias of bilateral upper extremities, and urinary retention of one-day duration. Three weeks before these symptoms, she was vaccinated with CoronaVAC vaccine (Sinovac Life Sciences, China). Spine magnetic resonance imaging showed longitudinally extensive transverse myelitis (TM) from the C1 to the T3 spinal cord segment. An extensive diagnostic workup was performed to exclude other possible causes of TM. We suggest that longitudinally extensive TM may be associated with COVID-19 vaccination in this case. To the best of our knowledge, this is the first report of longitudinally extensive TM developing after CoronaVac vaccination. Clinicians should be aware of neurological symptoms after vaccination of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, vaccination, transverse myelitis, adverse effect

A Covid-19 pandémiát megelőzendő, nagy erővel folyik a súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó SARS-CoV-2 koronavírus elleni oltásfejlesztés; számos biztonságossági problémát azonosítottak már a SARS-CoV-2-vakcinák alkalmazásakor. Bemutatjuk egy 78 éves nőbeteg esetét, akit tetraparesissel, mindkét felső végtagot érintő paraesthesiákkal és egy napja fennálló vizeletretenciával szállítottak osztályunkra; a beteg három héttel a tünetei jelentkezése előtt részesült CoronaVAC-vakcinációban (Sinovac Life Sciences, Kína). A gerincvelő mágnesesrezonancia-vizsgálata longitudinálisan kiterjedő transversalis myelitist (TM) mutatott ki a C1-től T3-ig terjedő gerincvelőszegmensben. Véleményünk szerint a longitudinálisan kiterjedő TM ebben az esetben a SARS-CoV-2-vakcinációhoz kapcsolódik. Tudomásunk szerint ez az első esetbemutató, ami CoronaVAC-vakcináció után kialakuló, longitudinálisan kiterjedő TM-ről számol be. A klinikusoknak ismerniük kell a SARS-CoV-2-vakcinációt követően esetlegesen kialakuló neurológiai problémákat.

**Kulcsszavak:** Covid-19, vakcináció, transversalis myelitis, adverz esemény

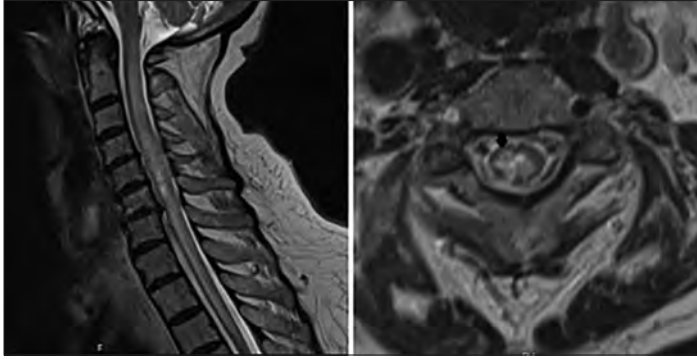
Correspondent: Dr. Nazan Şimşek ERDEM, Akdeniz University, Neurology Department, Turkey, Antalya, Akdeniz University Hospital Neurology Department. B/BLOK 1. Floor Pınarbaşı Mah No: 55, 07070 Konyaaltı/Antalya.

E-mail: [naazansimsek@hotmail.com](mailto:naazansimsek@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-4612-1062>

Érkezett: 2021. június 2. Elfogadva: 2021. június 14.

**T**ransverse myelitis (TM) is a rare neuro-immune spinal cord disorder characterized by rapid onset of weakness, sensory alterations, and bowel or bladder dysfunction as a result of inflammation in the spinal cord. The incidence of TM has been reported as between 1.34 to 4.6 per million per year

with bimodal peaks between ages 10–19 and 30–39 years<sup>1–3</sup>. TM can be a manifestation of autoimmune disease of the central nervous system, such as multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders, systemic lupus erythematosus or can be idiopathic. TM usually occurs as a post-infectious



**Figure 1.** Axial and sagittal spine MRI show intramedullary T2 hyperintensity from C1 to T3 spinal cord level

complication and appears to result from an autoimmune process. It has also been reported that TM can be developed as a result of an autoimmune process triggered after different vaccines<sup>4</sup>.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continues to cause health problems including significant morbidity and mortality among people worldwide. Vaccines against SARS-CoV-2 infection are considered the most promising approach to control the pandemic. By the end of 2020, various vaccines were started to be used in different countries of the world, currently over 40 candidate vaccines are under clinical evaluation<sup>5</sup>. Adverse events associated with COVID-19 vaccines are just beginning to emerge<sup>6</sup>. In the literature, TM after the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 has been reported<sup>6, 7</sup>. We present a patient who developed acute longitudinally extensive TM following the inactivated COVID-19 vaccine CoronaVac (Sinovac Life Sciences, China).

### Case report

A 78-year-old woman was presented to the emergency department with complaints of acute-onset progressive bilateral upper and lower extremity weakness, difficulty in ambulating, paresthesias of upper extremities, and urinary retention of one-day duration. Firstly, she had developed right upper limb weakness, and then her weakness progressed to the left upper limb and legs bilaterally within 24 hours. Her medical history included hypertension, diabetes mellitus, and breast cancer in complete remission for 13 years. There was no history of major head or spinal trauma, recent illness, infection, or travel. Three weeks prior to the onset of symptoms, she received the second dose of CoronaVac.

On neurologic examination, her muscle strength was 0/5 at right upper limb, 4/5 at left proximal upper limb, 0/5 at left distal upper limb, 4/5 at both lower limbs in Medical Research Council grade. There was hypoesthesia in bilateral upper limbs, decreased vibratory senses in bilateral lower extremities. Deep tendon reflexes of four limbs were normal and Babinski signs were positive bilaterally. She had urinary retention requiring catheterization. Cervical, thoracic spine magnetic resonance imaging (MRI) revealed longitudinally extensive intramedullary T2 hyperintensity from the C1 to the T3 spinal cord segment consistent with acute myelitis (**Figure 1**). Brain MRI depicted no demyelinating lesions. A comprehensive investigation was performed for primary neurological etiologies, infectious pathogens, and malignancy. Analysis of cerebrospinal fluid (CSF) revealed a normal cell count ( $2/\text{mm}^3$ ) with elevated protein level (56 mg/dL). There were 104 mg/dL of CSF glucose and 150 mg/dL of simultaneous serum glucose. Gram stain and microbiologic culture of CSF did not show any microorganisms. Complete blood count, renal, hepatic, and thyroid functions, B12 vitamin, folate, C-reactive protein level, and sedimentation rate were within normal limits. Tumor markers were negative. Serum hepatitis markers, human immunodeficiency virus, Brucella agglutination test, Venereal Disease Research Laboratory test, and other viral markers were negative. A PCR nasal swab for COVID-19 was negative. Markers of vasculitis, including the autoantibodies SS-A, SS-B, anti-Sm, anti-DNA, anti-cardiolipin, lupus anticoagulant, anti-beta 2 glycoprotein, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, and anti-nuclear antibody were negative. Serum and CSF angiotensin-converting enzymes were normal. The serum rheumatoid factor was negative. CSF oligoclonal band was negative, and the IgG index was normal (0.01). Aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies were negative. Computed tomography scans of the chest and abdomen showed no signs of malignancy, sarcoidosis, and infection. She was diagnosed with acute longitudinally extensive TM and methylprednisolone pulse therapy (1 g/day) was started. However, pulse steroid therapy was discontinued on the 4th day due to high blood sugar levels and five sessions of plasmapheresis were performed. She was discharged with partial recovery to a physical therapy and rehabilitation center. On the last neurologic examination, her muscle strength was 0/5 at right upper limb, 4/5 at left proximal upper limb, 4/5 at left distal upper limb, 5/5 at both lower limbs in Medical Research Council grade. Her urinary retention was recovered totally.

## Discussion

We presented a patient who developed longitudinally extensive TM three weeks after inactivated COVID-19 vaccination. Owing to the fact that other possible causes of TM were investigated in detail and ruled out, we suggest that longitudinally extensive TM may be associated with COVID-19 vaccination in our patient. To the best of our knowledge, this is the first report of longitudinally extensive TM developing after inactivated COVID-19 vaccination (CoronaVac).

Vaccines have been used globally to prevent lethal infections and reduce infectious morbidity. On the other hand, post-vaccination complications, particularly neurological ones, such as Guillain–Barre syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, peripheral neuropathy, seizures, cranial nerve palsies, TM, and encephalopathy, even though scarce, have been well represented.

TM pathogenesis is frequently of an autoimmune character, triggered by various environmental factors such as vaccination. In a systematic review, *Levin et al.* analyzed the published reports of TM associated with vaccinations from 1970 to 2009. The researchers found 37 cases with TM related to different vaccines including those against diphtheria–tetanus–pertussis, measles–mumps–rubella, rabies, hepatitis B virus, oral poliovirus, and typhoid. The role of adjuvants as contributing factors to the immune and inflammatory reactions to the vaccines has been emphasized<sup>4</sup>. The temporal relation was between several days and 3 months in the majority of the patients. In accordance with this period, our patient's symptoms developed three weeks after the COVID-19 vaccination.

Neurological complications of COVID-19, which range from mild to severe, are well identified. COVID-19 affects both the central and peripheral nervous systems. SARS-CoV-2 has neuroinvasive and neurotropic properties through the binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor using spike protein to enter the cells. Neurons and glial cells express the ACE2 receptor; therefore, these cells are potential targets for SARS-CoV-2. Acute TM associated with COVID-19 in children and adults has also been documented<sup>7</sup>. In COVID-19-related acute TM, despite that reports have put forward the post-infectious immune-mediated mechanisms, the probability of acute myelitis has been emphasized because of viral invasion owing to ACE-2 receptor on spinal cord neuron membranes as well as a cytokine storm. *Roman et al.* have reported 43 cases with COVID-19-related acute TM. Most of the cases with COVID-19-relat-

ed acute TM had longitudinally-extensive lesions affecting 4 spinal cord segments and the most involved region was the cervicothoracic cord<sup>7</sup>.

The most effective remedy to stop the COVID-19 pandemic is an effective and safe vaccination. The main platforms used to develop vaccines against SARS-CoV-2 are DNA-, mRNA- and protein-based, and also inactivated viral vaccines. Inactivated vaccines and protein vaccines require adjuvants which are stimulators to enhance the immune response. Some vaccines against SARS-CoV-2 include aluminum or other adjuvants. *CoronaVac*, an inactivated virus vaccine against SARS-CoV-2, was reported to be well-tolerated and induce humoral responses against SARS-CoV-2<sup>8</sup>.

Some safety concerns have been expressed about the COVID-19 vaccination based on scarce adverse events. As of March 2, 2021, 51,755,447 dosages of vaccines have been administered in the United State and 9442 side effects associated with Moderna, Pfizer-BioNTech, and Johnson & Johnson's COVID-19 vaccines were reported in Centers for Disease Control's Vaccine Adverse Event Reporting System. The most frequent neurological side effects were headache, dizziness, muscle spasms, pain, myalgia, and paresthesia. Besides that facial palsy, Guillain–Barre Syndrome, stroke, TM (9 cases), and acute disseminated encephalomyelitis were also reported. Nevertheless, this may not indicate a causal connection with the vaccine<sup>6</sup>.

During the trial phase of viral-vectored, recombinant ChAdOX1 nCoV-19 vaccine, two participants were reported to develop TM<sup>9</sup>. Acute TM was emerged in 14 days following ChAdOx1 nCoV-19 vaccine in one participant; there was short segment idiopathic spinal cord demyelination, possibly in association with the vaccine. The other one developed acute TM following a first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and was detected to have pre-existing multiple sclerosis; this case was not considered to be ChAdOx1 nCoV-19 vaccination-related acute TM. It was reported that probable viral antigen in the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine or chimpanzee adenovirus adjuvant might induce immune mechanisms causing acute TM<sup>7</sup>. Furthermore, *Malhotra et al.* documented the first report of a 36-year-old male with myelitis related to viral-vectored ChAdOX1 nCoV-19 vaccine from India. His symptoms were emerged 8 days after the first dose of COVID-19 vaccine was administered and spine MRI done 13 days after vaccination demonstrated an ovoid T2 hyperintensity in the dorsal part of spinal cord at C6-C7 levels<sup>10</sup>.

In conclusion, this case demonstrates that clinicians should be aware of neurological symptoms

after COVID-19-vaccination, suggesting post-vaccine myelitis pathogenesis owing to immunological reaction against the vaccine. Also, since our patient received the vaccine with adjuvant, the adjuvant may have a role in the development of

immune-mediated neurological complications. Nevertheless, it should be emphasized that the benefits of vaccines to the health of individuals and the world appear to outweigh the associated side effects.

## REFERENCES

1. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981;31(8):966-71. <https://doi.org/10.1212/WNL.31.8.966>
2. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993;50(5):532-5. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540050074019>
3. Christensen PB, Wermuth L, Hinge HH, Bømers K. Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 1990;81(5):431-5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb00990.x>
4. Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus* 2009;18(13):1198-204. <https://doi.org/10.1177/0961203309345730>
5. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Accessed on October 20, 2020).
6. Goss AL, Samudralwar RD. ANA Investigates: Neurological complications of COVID-19. *Vaccines* 2021;89(5):856-7. <https://doi.org/10.1002/ana.26065>
7. Román GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Frontiers in Immunology* 2021;12:653786. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653786>
8. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2021;21(2):181-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
9. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
10. Singh Malhotra H, Gupta P, Prabhu V, Garg RK, Dandu H, Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 31 Mar 2021. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab069>

# COVID-19 BETEGSÉGET KÖVETŐ ENCEPHALITIS

VARANNAI Lajos<sup>1</sup>, MAGYAR Zsuzsa<sup>1</sup>, BARANYAI Beatrix<sup>2</sup>, AJZNER Éva<sup>3</sup>, CZURKÓ Marina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jósa András Oktatókórház, Neurológiai Osztály, Nyíregyháza

<sup>2</sup>Jósa András Oktatókórház, Radiológiai Osztály, Nyíregyháza

<sup>3</sup>Jósa András Oktatókórház, Központi Laboratórium, Nyíregyháza



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0277> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## ENCEPHALITIS FOLLOWING COVID-19 DISEASE

Varannai L, MD; Magyar Zs, MD; Baranyai B, MD;

Ajzner É, MD; Czurkó M, MD

*Ideggyogy Sz* 2021;74(7-8):277-285.

A Covid-19 betegség megjelenését követően rövid idő után világossá vált, hogy noha az elsősorban légúti tünetekkel jár, ezek mellett nagyon sok esetben egyéb szervek, szervrendszerek, így az idegrendszer károsodására utaló tünetek is megjelennek. Az első észlelés és közlés óta megjelent és naponta megjelenő nagy mennyiségű, a betegséggel, annak szövődésével foglalkozó közlemény között számos neurológiai komplikációkkal foglalkozó is megtalálható. Az adatok alapján viszonylag gyakori ideggyógyászati szövődésnek tartható az encephalitis kialakulása. Tünetei az esetek többségében a még zajló légúti kórfolyamattal egyidejűleg vagy a kialakult kritikus állapot során észlelhetők; többféle megjelenési formáját is közölték.

Az általunk ismertetett esetben a központi idegrendszer érintettségét jelző tünetek több héttel a lezajlott Covid-19-pneumonia után, a beteg ebből a szempontból már gyógyult állapotában jelentek meg. A klinikum, a képalkotó, EEG- és liquorvizsgálatok eredményei alapján a tünetek hátterében encephalitis igazolódott. Az alkalmazott terápia mellett a klinikai szempontból rohamosan javuló folyamat hátterében az elvégzett vizsgálatok egyértelmű kórkört nem igazoltak. A korábban zajlott SARS-CoV-2-vírusinfekciót is figyelembe véve Covid-19 betegséget követő posztinfekciós központi idegrendszeri kórfolyamatot véleményeztünk, melyre vonatkozóan jelenleg csak elvétve található irodalmi adat.

**Kulcsszavak:** SARS-CoV-2 vírusfertőzés, Covid-19 betegség, gyógyult pneumonia, posztinfekciós encephalitis

Shortly after that COVID-19 appeared it became clear, that although the disease mainly characterized by respiratory symptoms, other signs frequently appeared, which showed involvement of other organs. There are several new publications which report about neurological complications. According to data developing of encephalitis could be relatively frequent among these. Its symptoms can mostly be observed concomitantly with respiratory symptoms or during critical state of the disease, and several forms were detected.

In our patient symptoms of central nervous system involvement appeared a few weeks after healing of COVID-19 pneumonia. Clinical signs, imaging, electroencephalography and cerebrospinal fluid analysis confirmed the diagnosis of encephalitis. Considering the previous SARS-CoV-2 infection and the results of the examinations, we think this case was a postinfectious central nervous system disease. There are only a few data available regarding encephalitis after Covid-19 disease in the literature, yet.

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus infection, COVID-19 disease, healed pneumonia, postinfectious encephalitis

Levelező szerző (correspondent): Dr. VARANNAI Lajos, Jósa András Oktatókórház, Neurológiai Osztály; 4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68. Telefon: 0630 2283419, e-mail: [varannai@t-email.hu](mailto:varannai@t-email.hu)  
<https://orcid.org/0000-0002-4252-8968>

Érkezett: 2021. március 2.

Elfogadva: 2021. május 24.

A WHO 2020. február 11-én a röviddel korábban azonosított SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) által okozott súlyos heveny légúti tünetegyüttest Covid-19-nek (coronavirus disease 2019) nevezte el<sup>1</sup>, majd egy

hónappal később a gyorsan terjedő betegségre tekintettel világvárványt deklarált<sup>2</sup>.

A fertőzés elsősorban légúti tünetekkel, gyakran következményes tüdőgyulladással jár, ami az esetek jelentős részében fatális kimenetelű légzési



elégtelenséghez vezethet. A személyes, közvetlen tapasztalatok mellett a betegséggel foglalkozó egyre növekvő számú irodalmi adatból ugyanakkor hamar nyilvánvaló vált, hogy a kórkép lezajlása során egyéb szervek, szervrendszerek károsodását jelző tünetek megjelenésére is számítanunk kell.

Ismert, hogy a humán  $\beta$ -koronavírusok neurotrop tulajdonsággal rendelkeznek, így ez feltételezhető az ebbe a csoportba tartozó, Covid-19 betegséget okozó SARS-CoV-2 vírusról is<sup>3, 4</sup>. Ebből következően nem meglepő, hogy egyre növekvő számban hallhatunk, olvashatunk a betegség során megjelenő, az idegrendszer érintettségét jelző tüneteiről, neurológiai szövődményekről. Az amerikai National Institute of Health az ezekre vonatkozó információk gyűjtése céljára külön adatbankot hozott létre<sup>5</sup>.

A kórfolyamat mind a perifériás, mind a központi idegrendszert érintheti. A környéki idegrendszer érintettsége a sok esetben elsőként vagy enyhe lefolyású infekció esetén akár egyetlenként megjelenő szaglász- és ízérvészavaron<sup>6</sup> túl akár kétoldali Bell-típusú facialis bénulásban<sup>7</sup>, Guillain-Barré-szindrómának megfelelő klinikai képben nyilvánulhat meg<sup>7-11</sup>.

Az adatok szerint a központi idegrendszeri érintettség leggyakrabban cerebrovascularis esemény formájában jelentkezik, de ugyancsak viszonylag gyakori szövődménynek tűnik az encephalitis is, melynek többféle megjelenési formáját közölték. Előfordulási gyakorisága egyelőre nem ismert pontosan, az ezt tárgyaló publikációk elsősorban az akut fázisban, a légúti tünetekkel, a betegség következtében kialakult kritikus állapottal egy időben zajló eseteket közölnek. Az infekció lezajlását, a beteg gyógyulását követően jelentkezett encephalitis eset leírásával egyelőre nem találkoztunk.

## Esetismertetés

Betegünk 52 éves értelmiségi nő. Előzményében jelentős betegség nem szerepel, gyógyszert rendszeresen nem szedett.

2020. 09. 23-án az esti órákban jelentkezett kórházunk Covid Ambulanciáján néhány napja tapasztalt hőemelkedés (maximum 37,8 °C), köhögés, általános gyengeség, fáradékonyság, étvágytalanság, mindkét felső végtagban időnként tapasztalt szűrő érvés, háti fájdalom miatt. Panaszait az követően jelentkeztek, hogy korábban egy olyan rendezvényen vett részt, melyen egy később Covid-19-pozitívnek bizonyult egyén is jelen volt. Fizikális vizsgálattal sem általános, sem neurológiai statusában nem találtak eltérést. Mellkasröntgen-vizsgálat

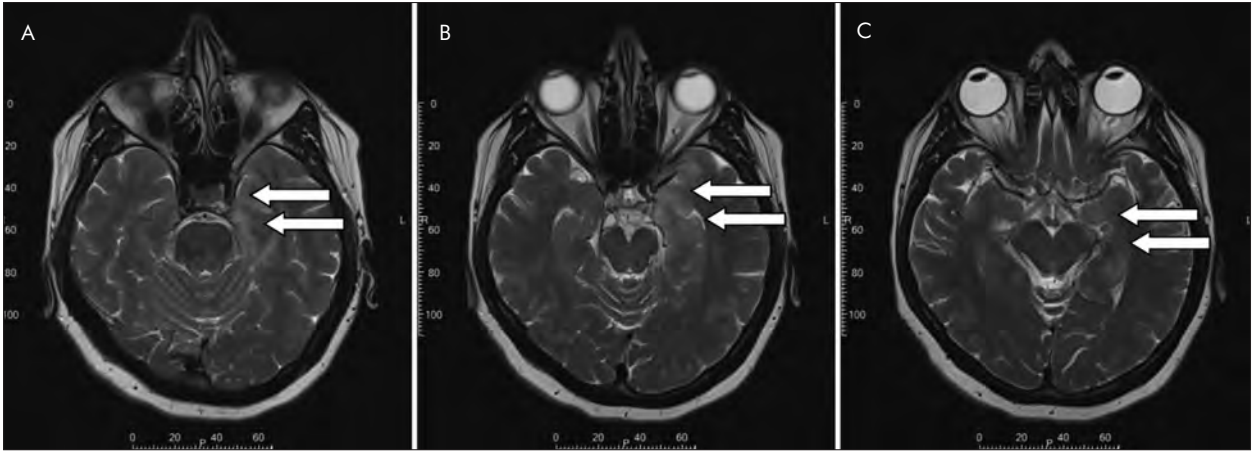
mindkét tüdőben bazálisan többszörös, infiltrátumnak megfelelő inhomogén légtartalom-csökkenést mutatott. Kétoldali tüdőgyulladás miatt, Covid-19-infekció gyanújával került felvételre, amit a 48 órás különbséggel vett mintákból végzett PCR- (polymerase chain reaction) vizsgálatok alátámasztottak. Antivirális gyógyszeres terápiát, empirikusan antibiotikumot (ceftriaxon, azithromycin), valamint expectoranst, D3-vitamint, immobilizáció miatt LMWH-t (kis molekulású heparin) kapott. Ezek mellett légúti panasz megszűnt, láztalanná, panaszmentessé vált, CRP- (C-reaktív protein) értéke csökkent. Az újabb mellkasröntgen során infiltráció nem volt már látható. A beteget kérésére, saját felelősségére, figyelmét az otthoni karantén feltételeinek biztosítására, betartására felhívva, terápiás javaslatokkal ellátva, zárójelentése szerint kielégítő általános állapotban otthonába bocsátották.

A kórházi elbocsátásakor, 10. 02-án levett Covid-19 PCR-minta még pozitív eredményt mutatott, illetve a 10. 14-én levett minta eredménye is még „kétes” megjelölést kapott.

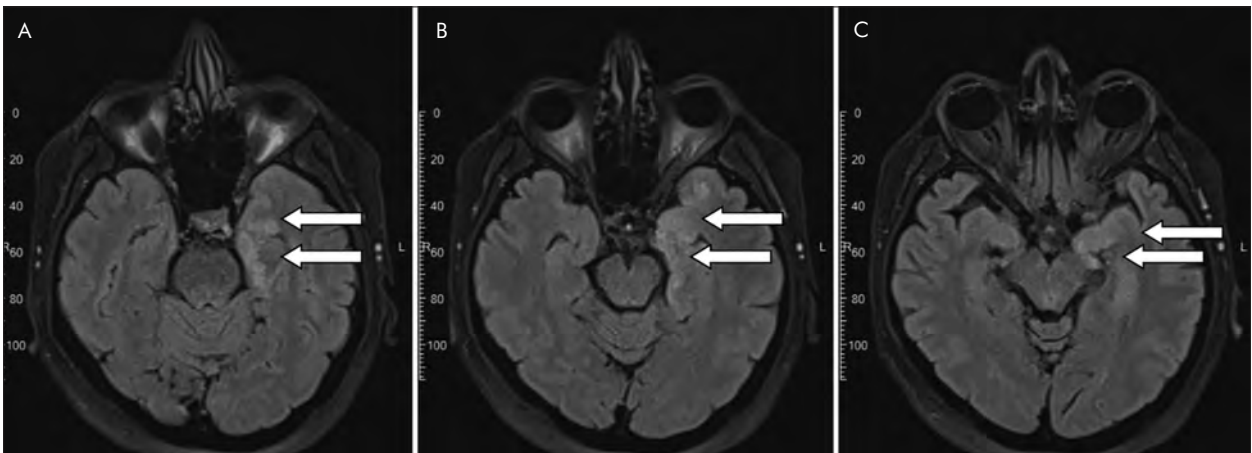
Újabb kórházi megjelenésére csaknem egy hónap múltán, 2020. 11. 13-án került sor. Mentő szállította a Sürgősségi Betegellátó Osztályra néhány napja tapasztalt általános gyengeség, hasi fájdalom, rohamokban jelentkező négy végtagi zsibbadás, nyomó mellkasi fájdalom, a „rohamok” során sírással, nehézlégzéssel kísért pánikszerű állapot, hányinger, ismétlődő hányás, két napja hígabb széklet miatt. Egy nappal korábban (11. 12-én) a mentők által készített Covid-19-antigénvizsgálat negatív eredményű volt.

A láztalan – és a kórházi benttartózkodás során mindvégig afebrilis – betegnél fizikális vizsgálattal eltérést nem találtak, laboratóriumi vizsgálati eredményeiben jelentős eltérés nem volt. Étel-fertőzés, pszichogén eredet vetődött fel a panaszok háttérében. A beteg hazaengedését tervezték, amikor a jelen lévő, mentősként dolgozó férje jelezte, hogy a beteg zavarttá, beszéde inkoherenssé vált. Vizsgálatok szenzomotoros aphiát észleltek enyhe, a jobb szájzug rovására látható arcaaszimmetria mellett.

Neurológiai szakvizsgálat során a betegről részletes anamnézis nem volt nyerhető. Rákérdezésre elmondta, hogy néhány napja feledékeny, korábban memóriazavara nem volt. A heteroanamnézist szolgáltató férj elmondása szerint a panaszok három nappal korábban jelentkeztek. Hullámozó jelleggel rosszuléteket, ezek során mellkasi fájdalmat, rossz közérzetet, máskor hasi fájdalmat említett, illetve sírást tapasztaltak. Említést tett arról is, hogy a felesége gépjárművezetés közben lett rosszul, nem tudott hazavezetni, érte kellett menni. Ekkor tudatzavar lehetősége is felvetődött.



**1.A–C. ábra.** T2-súlyozott felvételek a patológiás régióról. Mérsékelt jelintenzitás-fokozódás a bal temporomedialis régióban



**2.A–C. ábra.** FLAIR-felvételek. A FLAIR-képeken a bal temporomedialis régióban mérsékelt jelintenzitás-fokozódás látható vastagabb gyrusok, kiszélesedett cortex mellett (nyilak)

A korábban már elkészült natív koponya-CT- (komputertomográfia) vizsgálat szabályos intracranialis viszonyokat mutatott.

Neurológiai statusában jobb felső végtagi túlsúllyal hyperreflexia, nonfluens beszédzavar, időnként szótalálási nehezítettség, paraphasia volt észlelhető az éber, a vizsgálati szituációban megfelelően együttműködő, minden vonatkozásban orientált betegnél. A több napos anamnézist is figyelembe véve vascularis eredet nem tűnt valószínűnek, rosszullétei hátterében inkább epilepsziás mechanizmus, encephalitis lehetősége merült fel.

Sürgősséggel koponya-MR- (mágneses rezonancia) vizsgálat készült, mely során bal oldalon temporomedialisán a T2-súlyozott és FLAIR- (fluid attenuated inversion recovery) felvételeken körülbelül 18 mm legnagyobb szélességű, nem élesen elhatárolt, mérsékelt magas jelű terület volt látható, vastagabb gyrusok, kiszélesedett cortex mellett. Ezen a területen mérsékelt diffúziógátlás is észlel-

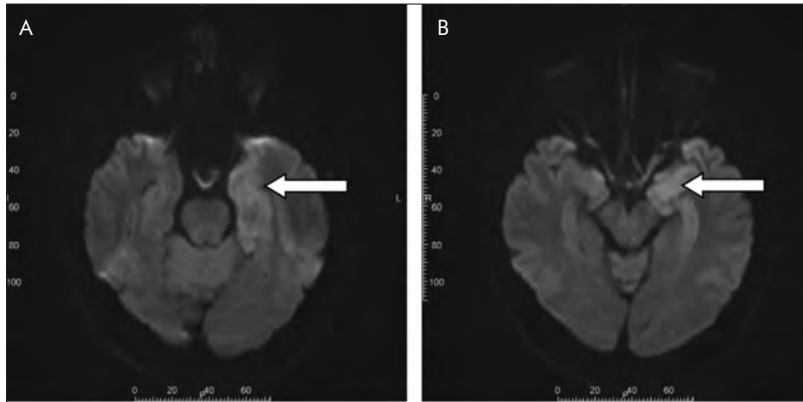
hető volt. A posztkontrasztos FLAIR-felvételeken a kéregnek megfelelően helyenként kontraszthalmozás is megfigyelhető volt (**1–5. ábra**).

A látott képet a radiológus encephalitisre gyanúnak véleményezte. Neurológiai osztályra került felvételre.

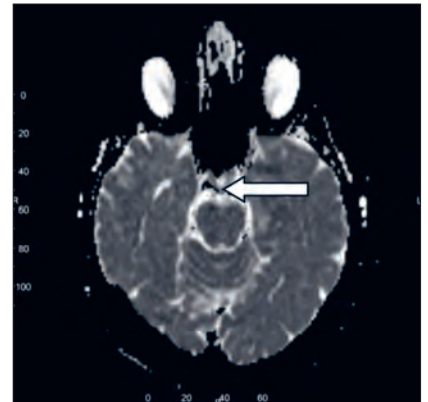
### További vizsgálati eredmények

**Laboratóriumi eredmények:** Rutin laboratóriumi eredményeiben enyhe leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia volt megfigyelhető (**1. táblázat**), egyéb gyulladásos paraméterei a referens tartományban voltak.

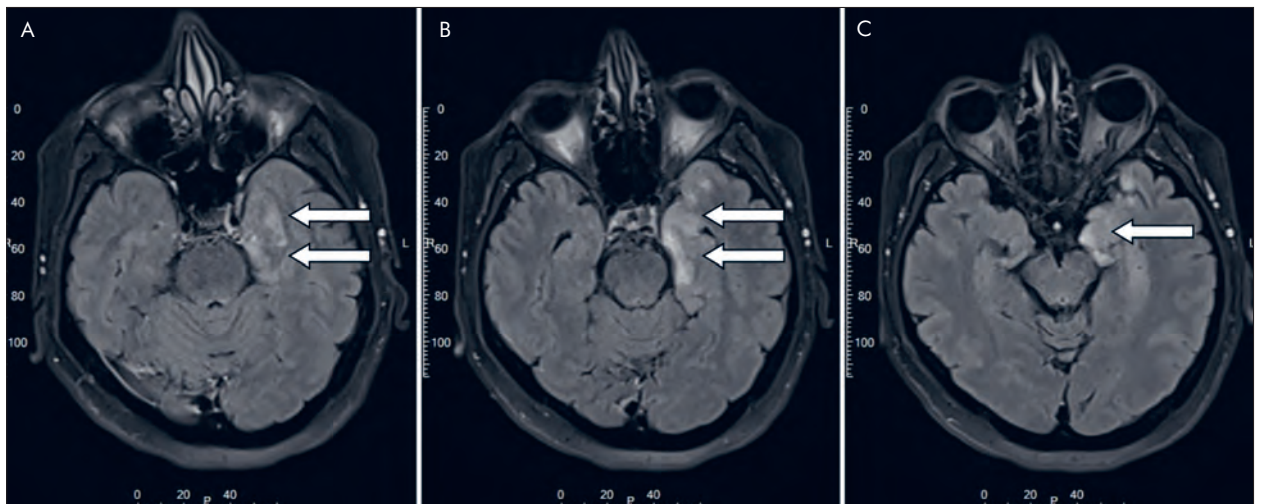
November 23-án orrból-garatból származó mintából PCR-vizsgálat készült, Covid-19-vírus-RNS (ribonukleinsav) jelenléte nem volt igazolható. A szérumból két hét különbséggel SARS-CoV-2 összantitest- és IgG- (immunglobulin G) kimutatás



**3.A, B. ábra.** DWI- (diffusion-weighted imaging) felvételek. A kóros területen kismértékű diffúziógátlás is megfigyelhető (nyilak)



**4. ábra.** ADC- (apparent diffusion coefficient) felvétel. A kóros területen kismértékű diffúziógátlás is megfigyelhető (nyilak)



**5.A–C. ábra.** Kontrasztanyag adása után készített FLAIR-felvételek. A kontrasztanyag adását követően készült felvételeken helyenként kontraszthalmozás észlelhető (nyilak)

**1. táblázat.** Releváns laboratóriumi eredmények

	2020. 11. 13.
Fehérvérsejtszám (referenciaérték: 4–11 G/l)	13,2
Neutrophil (referenciaérték: 40–74%)	84,1
Lymphocyta (referenciaérték: 19–48%)	8,8
CRP (referenciaérték: <3 mg/l)	0,5

történt, az eredmény mindkét esetben reaktív ellenanyagindexet adott (**2. táblázat**).

A lumbalpunkció során normális nyomással cseppekben víztiszta liquor ürült. A liquormintában enyhén emelkedett fehérjetartalmat, mérsékelt pleio-

cytosist igazoltak, a citológiai vizsgálat során látóterenként 5–10 lymphocytát, 1–2 granulocytát láttak. A későbbi liquorvizsgálatok csökkenő sejtszámot és fehérjetartalmat mutattak (**3. táblázat**).

A kórházunkban végzett vizsgálatok eredményei nem utaltak *Borrelia burgdorferi*-, *Toxoplasma gondii*-, illetve cytomegalovírus- (CMV), Epstein-Barr-vírus- (EBV), herpes simplex-vírus- (HSV),

**2. táblázat.** SARS-CoV-2-antitest-kimutatás

	2020. 11. 18.	2020. 12. 01.
Összes antitest (referenciaérték: <1)	>10	>10
IgG (referenciaérték: <1)	8,59	15,61

### 3. táblázat. Liquoreredmények

	2020. 11. 15.	2020. 10. 23.	2020. 11. 30.
Glükóz (referenciaérték: 2,2–3,9 mmol/l)	3,3	3,3	3,0
Összfehérje (referenciaérték: 0,15–0,45 g/l)	0,53	0,55	0,4
Sejtszám (referenciaérték: <3)	130	78	45
Citológia (látóterenként)	5–10 lymphocytá, 1–2 granulocytá	2–3 lymphocytá	5–7 nagy aktivált lymphocytá és nekrotizált sejtmá- radványok

valamint varicella zoster-vírus- (VZV) infekcióra, illetve a liquorból végzett PCR-vizsgálattal a leggyakoribb neuroinfekciót okozó kórokozók jelenléte sem volt igazolható.

A virológiai laboratóriumba küldött páros vérsávó- és liquormintavizsgálat Usutu-vírus (USUV), West-Nile-vírus (WNV), kullancsencephalitis-vírus (KEV), valamint VZV, EBV, CMV irányában mindkét alkalommal negatív volt. Az első liquormintából PCR-rel a lelet szerint HSV-1- és/vagy HSV-2-DNS volt kimutatható, a 10 nappal későbbi vizsgálat során ez már nem volt igazolható, illetve a liquorban sem IgG, sem IgM típusú specifikus ellenanyag jelenléte nem volt igazolható (4. táblázat).

**EEG-vizsgálatok:** 2020. 11. 17.: Bal oldalon frontotemporalisan 2–4 Hz-es, magas feszültségű  $\delta$ -hullámok is megjelennek. Egyértelmű izgalmi jel nem látható. **Vélemény:** Bal oldalon frontotemporalisan kifejezett corticalis funkciózavar. Egyértelmű epileptiformis jelek nincsenek.

2020. 12. 01.: A bal frontotemporalis elvezetések felett szabálytalan  $\theta$ -hullámokból álló szakaszok keverednek a háttérbe, de izgalmi jel nincs. **Vélemény:** Enyhe bal frontotemporalis corticalis funkciózavar. Epileptiformis jelek nincsenek. Az előző regisztrátummal összehasonlítva javulás látható.

**Agykoponya-MR:** 2020. 11. 27.: A korábbi vizsgálat során bal temporalisan látott jelintenzitás-eltérés jelenleg diffúzan mérsékelten magas jelű, kiterjedése lényegesen nem változott, a gyrusok még vastagabbak. A cortexnek megfelelően fokozottabb, de az előző vizsgálat során látotthoz viszonyítva keskenyebb kiterjedésű halmozás látható. A látottak alapján kismértékű regressziót véleményeztek.

**Neuropszichológiai vizsgálat:** 2020. 11. 17.: Western Aphasia Teszt felvételére került sor, ami alapján a beszéde fluens. Jelen állapotban a WAB-teszt eredménye alapján a beteg nem aphasiás. Neuropszichológia: Rey-15-szövegtesztben, az auditív verbális tanulás során laposan emelkedő tanulási görbe detektálható, ami a maximumát hét elemnél éri el. Az interferáló ingerek a korábban megjegyzett szavak felidézését gátolják, retroaktív gátlás érvénye-

sül. A visszaesés jelentős, a felidézett elemszám egy. A késleltetett felidézés is csak kételemű. Az önmonitorizálás komoly hiányára utal, hogy a kisszámú felidézést ismétlések kísérnek. Szemantikus jellegű betolakodó hibák is gyakoriak. A teszt megoldása a közvetlen megjegyzés és a tanulás súlyosabb zavarát jelzi. **Vélemény:** a közvetlen megjegyző emlékezet és a tanulás zavara igazolható.

**Logopédiai vizsgálat:** 2020. 11. 23. A beteg beszéde fluens, az aphasiateszt próbáit helyesen teljesíti mind a beszédprodukciós, mind a beszédmegértési próbák tekintetében. Aphasia jelen állapotban nem jelenik meg.

Betegségét encephalitisnek véleményeztük. Antivirális szert (acyclovir 3 × 500 mg infúzióban 14 napon át, majd per os még 7 napig 5 × 200 mg), széles spektrumú antibiotikumot (ceftriaxon 1 × 200 mg parenteralisan 14 napig), szteroidot (methylprednisolon 1 × 500 mg parenteralisan 5 napon át) indítottunk, illetve rosszulétei, valamint az MR-vizsgálattal igazolt bal oldali temporalis, epileptogénnek véleményezett laesio miatt antiepileptikumot (carbamazepin 2 × 200 mg per os) kapott. Ezt követően állapota rohamosan javult, rosszulétei megszűntek, a felvétele után négy nappal végzett neuropszichológiai, illetve 10 nappal későbbi logopédiai vizsgálat során aphasia már nem volt észlelhető. A neuropszichológus a megjegyző emlékezet és a tanulás zavarát igazolta, ami – bár kontroll neuropszichológiai felmérés nem történt –, a klinikum alapján emissziójáig, szintén javult. Az újabb, a felvétele után két héttel készült MR-vizsgálat során látott képen is regresszió igazolódott. 12. 01-jén, a felvétele utáni 17. napon panaszmentesen bocsátottuk otthonába.

Azóta egy alkalommal, 2021. 01. 12-én láttuk, továbbra is panaszmentesnek mondta magát – amit a jelen lévő hozzátartozó is megerősített –, rosszuléte nem volt. A carbamazepin mellékhatásának tulajdonított bőrjelenségek miatt gyógyszerelváltás történt, jelenleg levetiracetamot szed, amit – állapotától függően – a későbbiekben elhagyni tervezzük.

#### 4. táblázat. PCR-vizsgálatok liquorból

	2020. 11. 13. (NNK)	2020. 11. 23. (NNK)	2020. 11. 23. (DE)
HSV 1–2	pozitív	negatív	negatív
Herpesvirus 3	negatív	negatív	–
Herpesvirus 4	negatív	negatív	–
Herpesvirus 5	negatív	negatív	–
Herpesvirus 6	negatív	–	–
Enterovírus	–	negatív	–
Adenovírus	–	negatív	–

NNK: Nemzeti Népegészségügyi Központ; DE: Debreceni Egyetem

## Megbeszélés

A pandémiához vezető SARS-CoV-2 vírusról, az általa okozott betegségről egyre több információval rendelkezünk, a betegségre, a lezajlás során jelentkező tünetekre, a terápiás lehetőségekre vonatkozó publikációk száza láttak és látnak napvilágot. Ezek ellenére a betegséggel, az esetleges szövődményeivel, és különösen a késői, hosszú távú hatásaival kapcsolatban számos, ma még megválaszolatlan kérdés merül fel.

A rohamosan növekvő számú irodalmi adatból jól ismert, hogy a betegség során több, az idegrendszer érintettségére utaló panasz, tünet is megjelenhet. Ezeket számos, részben összefoglaló közlemény, részben esettanulmány tárgyalja, az adatok mind a perifériás, mind a központi idegrendszer részvételét jelzik. A téma jelentőségét támasztja alá az is, hogy a World Federation of Neurology már 2020. áprilisban közzétett egy, az akkor ismert neurológiai szövődményeket rendszerező áttekintést<sup>12</sup>.

Brit szerzők 2020 szeptemberében megjelent cikkükben<sup>13</sup> a korábban publikált neurológiai szövődményeket elemezték és összegezték. Az idegrendszeri gyulladási folyamatokat illetően arra a megállapításra jutottak, hogy a központi idegrendszer kapcsán az egyik fertőzési kapu – hasonlóan a herpes simplex-vírushoz – a bulbus olfactorius lehet, míg alternatív belépési pontként a vér-agy gátat jelölték meg, melyen át vagy a viraemia során, vagy a fertőzött leukocytákkal juthat be a vírus az agyba. A már bejutott kórokozó immunsejtes infiltrációhoz, majd szövetkárosodást eredményező citokinek és chemokinek felszabadulásához vezet.

Keyhanian és munkatársai<sup>14</sup> a rendelkezésre álló adatok feldolgozása alapján az idegrendszer és a vírus kapcsolatát részletesen tárgyaló cikkükben is hasonló következtetésre jutottak: más koronavírusokkal végzett korábbi vizsgálatok arra utalnak, hogy a vírus retrográd neuronális terjedés révén, transcribrális úton, valamint hematogén szórás

útján érheti el a központi idegrendszert. Véleményük szerint a retrográd neuronális transzport emléttésekor a szaglóideg mellett a nervus trigeminust és a vagust is figyelembe kell venni. Így a behatolási kapu a szaglólóham mellett akár a conjunctiva és a gastrointestinalis nyálkahártya is lehet.

Az idegrendszeri komplikációk széles spektruma háttérben más szerzők<sup>15</sup> is többféle patomechanizmust, így gyulladási folyamatot, vascularis etiológiát, metabolikus okot, közvetlen idegrendszeri vírusinváziót feltételeznek. Ezeket túl előfordult a már korábban fennálló neurológiai kórfolyamat vírushatás által provokált exacerbációja is, míg más esetekben a Covid-19 kapcsán jelentkezett kritikus állapot következményeként alakultak ki idegrendszeri szövődmények.

Görög szerzők véleménye szerint a haematoencephalicus barrier károsodása teremt meg a feltételeket a citokinek és gyulladási mediátorok központi idegrendszeri belépésére, ezzel a neuroinflammációs és -degeneratív folyamatok kialakulására<sup>16</sup>.

Amerikai szerzők encephalitis esetüket bemutató publikációjukban<sup>17</sup> megjegyzik, hogy bár kísérletes adatok hiányában a Covid-19 során kialakuló idegrendszeri szövődmények patomechanizmusa egyelőre nem ismert pontosan, a SARS-CoV-2 vírus a korábban a SARS-nak (severe acute respiratory syndrome) és MERS-nek (middle east respiratory syndrome) nevezett, esetenként ugyancsak idegrendszeri szövődményekkel járó betegségeket okozó vírusokkal mutat szoros rokonságot. Ezek targetje az ACE-2 (angiotenzin-konvertáz-enzim-2), ami a neuronok és gliasejtek felszínén is megtalálható<sup>18</sup>. Ezek a sejtek, melyek így szintén potenciális célpontjai a SARS-CoV-2-nek, az agytörzs azon területein mutathatók ki nagyobb számban, melyeknek a légzés és a cardiovascularis rendszer működésének szabályozásában van szerepük<sup>19</sup>. Így károsodásuk hozzájárulhat a cardiorespiratoricus szövődmények jelentkezéséhez<sup>14</sup>.

*Bridwell* és munkatársai<sup>20</sup> a korábban közzétett, általuk válogatott 60 angol nyelvű publikációt áttekintve a feldolgozott adatok alapján nagyon valószínűnek tartják, hogy a tüdő epithelialis sejtjeihez hasonlóan a vér-agy gát endothelsejtjei is expresszálják az ACE-2-t, melyet receptorként használva a vírus beléphet a központi idegrendszerbe. Ugyanakkor a vírus a tüdőben zajló kórfolyamatot túl szisztémás gyulladási folyamatot is indukál, ami az interleukin- (IL-) 6, 12 és 15, valamint a tumornekrozis-faktor- (TNF-)  $\alpha$  szintjének, az aktivált gliasejtek arányának emelkedését, következményesen masszív proinflammatoros központi idegrendszeri állapot kialakulását eredményezi. A pulmonalis folyamat során bekövetkező alveolaris károsodás a szisztémás gyulladási folyamatokkal közösen súlyos hypoxiához vezethet, ami akár ischaemiás folyamatok, cerebralis oedema kialakulását eredményezheti. Végezetül feltételezhető a vírus direkt idegrendszeri inváziója is a n. olfactoriusok mentén retrográd úton haladva, amire a betegségben gyakori anosmia szolgálhat bizonyítékkal. Ezeket túl a szerzők által áttekintett adatokból az is nyilvánvalónak tűnt, hogy a korábban fennállt neurológiai betegség súlyosabb Covid-19 betegségre hajlamosított, illetve ezeknél a betegeknél a tüdőfolyamat gyakrabban torkollott ARDS-be (acut respiratoricus distress szindróma). Emellett a korábbi cerebrovascularis betegség, az ismert Parkinson-kór is magasabb mortalitással járt, illetve a korábban zajlott stroke esetén 2,5-szer magasabbnak bizonyult a súlyos infekció rizikója. A Covid-19 miatt hospitalizált, neurológiai előzménnyel nem rendelkező betegek körében a neurológiai szövődmények előfordulása tág határok (6–36%) között mozgott. Az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb szövődménynek az akut cerebrovascularis esemény kialakulása bizonyult. Ennek hátterében részben a Covid-19-ben gyakran tapasztalt hypercoagulabilis státusz állhat, ami Keyhanian és munkatársai szerint a központi idegrendszer károsodásához vezető tényezőként ugyancsak figyelembe veendő<sup>14</sup>.

Egy louisianai felmérésben<sup>21</sup> a PCR-rel igazolt Covid-19 betegség miatt intenzív osztályra felvett betegeken jelentkező központi idegrendszeri szövődményeket vizsgálták. A bevonási kritériumoknak megfelelt 27 beteg között 20-nál (74%) Covid-19-asszociált encephalopathiát, két beteg esetében akut nekrotizáló encephalopathiát, öt betegnél vasculopathiát figyeltek meg.

Olasz szerzők átfogó közleményben<sup>22</sup> tárgyalják a SARS-CoV-2-fertőzéshez asszociált encephalitis-eseteket. Az incidenciát legalább 50/100 000 Covid-19-esetnek találták. A 25, vizsgálatba bevont

betegből 11-nél a zajló légúti tünetekkel egyidejűleg, 12-nél azt 5–12 nappal követően jelentkeztek az encephalitisre utaló tünetek. Két beteg neurológiai tünetei már a légúti tünetek előtt három, illetve öt nappal észlelhetők voltak. A leggyakoribb kezdeti tünetnek a pszichés problémákat (delírium, a mentális állapot megváltozása), a beszédzavar (dysarthria/aphasia), valamint a görcsállapotokat találták. A liquorvizsgálat enyhe pleiocytosist és/vagy fehérjeemelkedést mutatott az esetek  $\frac{2}{3}$  részében. Tizennégy esetben végeztek a liquorból SARS-CoV-2 kimutatására irányuló PCR-vizsgálatot, valamennyi esetben negatív eredménnyel. Tizenhárom betegnél merült fel az autoimmun encephalitis gyanúja, amit azonban az elvégzett vizsgálatok nem igazoltak. A leírtak szerint az esetek nagyobb része a SARS-CoV-2-fertőzéssel konkomitálva alakult ki, a leletek a központi idegrendszer gyulladási mediátorok közvetítette folyamatára utaltak. Néhány akut disszeminált encephalomyelitis-ként/limbicus encephalitis-ként azonosított esetben a neurológiai tünetek a már zajló Covid-19 során később, súlyosabb légúti érintettség mellett jelentkeztek. Ezekben az esetekben immunmediált mechanizmust feltételeztek.

Mások kimutatható anti-GD1a IgG típusú antitestek jelenlétével is járó Bickerstaff-féle agytörzsi encephalitis<sup>23</sup>, limbicus encephalitis<sup>24</sup> társulásáról számoltak be, illetve SARS-CoV-2-asszociált posztinfekciós agytörzsi encephalitis előfordulásáról is beszámoltak korábban<sup>25</sup>. A Covid-19-hez társuló encephalitis előfordulását ismertető első magyarországi közlemény kaposvári szerzőktől származik<sup>26</sup>.

Az általunk bemutatott beteg esetében – a korábban hivatkozott Bickerstaff-féle encephalitis-esethez hasonlóan, bár az ott leírtakhoz viszonyítva később – a neurológiai kórfolyamatot jelző tünetek a súlyosabb légúti tünetekkel nem járó, intenzív ellátást nem igénylő pneumonia gyógyulása után több héttel jelentkeztek. A beteg neurológiai jellegű panaszai miatti elsődleges ellátása idején az ismétlődő rosszulletek alapján, valamint a helyben is tapasztalt átmeneti beszédzavar miatt TIA lehetősége merült fel. A neurológiai szakvizsgálat során felvett részletes anamnézis, és főként a heteroanamnézis tárta fel a panaszok több napos jelenlétét. A vizsgálat alapján a korábban felmerült tranzienis ischaemiás attackok helyett a rosszulletek epilepsziás (komplex parciális rohamok) jellege vetődött fel. Az ismert korábbi infekció, az epileptiformnak véleményezett rosszulletek posztinfekciós encephalitis lehetőségére utaltak. A sürgősséggel készült koponya-MR-vizsgálat során látott kép gyulladási folyamat mellett szólt, amit a röviddel később

elvégzett liquorvizsgálat eredménye is alátámasztott. Megemlítendő, hogy japán szerzők 2020 áprilisában közölték Covid-19 betegséggel asszociált encephalitis esetüket<sup>27</sup>. A 24 éves férfinél a koponya-MR-vizsgálat során esetünkhöz hasonlóan ugyancsak unilaterálisan, a mesiotemporalis régióban észleltek a FLAIR- és diffúziós felvételeken számottevő kontraszthalmozást nem mutató jelin-tenzitás-fokozódást.

A klinikum és a leletek az International Encephalitis Consortium által 2013-ban publikált diagnosztikus kritériumoknak<sup>28</sup> is megfeleltek: a beteg fluktuáló jelleggel konfúzus, csak korlátozottan hozzáférhető volt; feltételezhető epilepsziás roszszullétei voltak; átmeneti beszédzavara neurológiai gócjelként értékelendő; a liquorban pleiocytosis igazolódott. Ugyancsak a kritériumokkal kongruens volt az agyállományban MR-vizsgálattal igazolt elváltozás, valamint a beteg felvételét követő napon elvégzett EEG-regisztrátumon látott bal frontotemporalis corticalis funkciózavar is.

Az első liquormintá PCR-vizsgálata HSV1- és/ vagy HSV2-DNS jelenlétét mutatta, ami a kórfolyamat herpeszes eredetére utalt, azonban a szérumban és a liquorban a specifikus, az aktuális fertőzést alátámasztó ellenanyagok jelenléte nem volt igazolható, illetőleg a második liquormintában a herpeszvírus jelenlétét alátámasztó DNS már nem volt kimutatható. Ezeken túl a klinikum, a rapidan javuló állapot sem támogatták a herpes encephalitis diagnózist, ahogy az MR-felvételek sem voltak arra jellegetesek<sup>29, 30</sup>. A szérumfehérjék elektroforézise során megemelkedett  $\alpha$ 1-globulin-szintet mértek, amit a zajló gyulladási folyamat következményének értékeltük. Immun-elektroforézissel monoklonális ellenanyagképzésre utaló mintázat nem volt látható. A további hozzáférhető vizsgálatokkal egyértelmű kórok nem volt azonosítható, a leletek alapján metabolikus ok, pajzsmirigybetegség, autoimmun vagy daganatos kórfolyamat lehetősége nem merült fel a neurológiai tünetek hátterében. A szérumból végzett SARS-CoV-2-ellenes antitestvizsgálat eredménye a lezajlott fertőzést támasztotta alá. Érdekes ugyanakkor kiemelni, hogy a második, két héttel később végzett vizsgálat az előzőhöz viszonyítva jelentős mértékben, közel kétszeresére emelkedett IgG-indexet mutatott, ami még nem stabilizálódott immunválasz lehetőségére utalhat. Hasznos lett volna SARS-CoV-2-ellenes IgM-antitest-vizsgálatot is elvégezni szérumból, ahogyan valamennyi SARS-CoV-2-ellenes antitest vizsgálatát liquorból is, azonban erre nem volt lehetőségünk.

Megjegyzendő, hogy svájci szerzők 2020. augusztusban közzétett vizsgálatuk során a cerebroszpinális folyadékban sem SARS-CoV-2-RNS jelenlétét, sem intrathecalis IgG-szintézisre utaló eltéréseket nem tudtak kimutatni neurológiai szövődeményekben szenvedő Covid-19-betegeknél<sup>31</sup>, ahogyan a korábban említett olasz vizsgálatban sem<sup>22</sup>. Ezzel szemben a már szintén említett görög szerzők<sup>16</sup> nyolc comatosus vagy encephalopathiás tüneteket mutató Covid-19-betegen végzett vizsgálatuk során a liquorban magas anti-SARS-CoV-2-antitesttiteret igazoltak, ami megítélésük szerint intrathecalis immunglobulin-szintézisre vagy a vér-agy gát károsodására utalhat. A fentebb említett<sup>27</sup> japán fiatal férfi esetében is a vírus jelenlétét igazolta a liquor PCR-vizsgálata, míg a nasopharyngealis mintában már nem volt detektálható a vírus-RNS.

Betegünk légúti mintából végzett utolsó PCR-tesztje már nem mutatta a kórokozó jelenlétét. Liquorból nem volt lehetőségünk PCR-vizsgálatot végeztetni, így nincs arra bizonyítékunk, hogy az agyvelőgyulladás idején a SARS-CoV-2 a központi idegrendszerben jelen volt, aminek alapján az esetet a vírus által közvetlenül okozott encephalitisnek kellene tartanunk. A már korábban is említett, brit szerzőktől származó publikációban<sup>20</sup> ugyanakkor megemlítik, hogy az agyvelő gyulladását bizonyító eredmények hiányában a vírus jelenléte önmagában nem is biztosítja az encephalitis diagnózist.

A hetekkel korábban zajlott vírusinfekció, valamint az encephalitis igazolásakor a nasopharyngealis mintából végzett direkt SARS-CoV-2-víruskimutatási eljárások negativitása alapján betegünk gyorsan javuló klinikai tünetekkel, lassúbb javulást mutató MR-eltérésekkel járó neurológiai kórfolyamatát – bár erre egyértelmű bizonyítékunk nincs – elsősorban Covid-19 betegséget követő encephalitisnek tartjuk. Létrejöttének mechanizmusa nem ismert pontosan, hátterében véleményünk szerint talán molekuláris mimikri talaján közvetlenül a vírus által indukált vagy a gyulladási folyamatok által provokált immunfolyamat állhat.

Bemutatott esetünk alapján úgy gondoljuk, hogy gyulladási központi idegrendszeri folyamat – és ezzel együtt talán más idegrendszeri szövődemény is – nem csak a Covid-19 betegség légúti tünetekkel járó szakaszában alakulhat ki. Nem zárható ki annak a lehetősége, hogy a neurológiai szövődemények már az akut szakasz lezajlását követően, a beteg gyógyult állapotában jelentkeznek, tovább nehezítve a betegség patofiziológiai folyamatának megértését.

## IRODALOM

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report - 22, 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (Covid-19). Situation Report - 51, 2020.
3. Hassett CE, Gedansky A, Migdady I, Bhimraj A, Uchino K, Cho S-M. Neurologic complications of Covid-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2020;87(12):729-34. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc058>
4. Flores G. SARS-COV-2 (Covid-19) has neurotropic and neuroinvasive properties. *Int J Clin Pract* 2021 Feb;75(2): e13708. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13708>
5. <https://med.nyu.edu/departments-institutes/population-health/divisions-sections-centers/biostatistics/research/nih-neurodatbank-neurobiobank>
6. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2020;323(20):2089-90. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771>
7. Caamaño DSJ, Beato RA. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2, case reports. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020;77:230-2. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.016>
8. Sharma R, Sardar S, Iqbal P, Ameen A, Adeli GA, et al. Covid-19-associated acute motor axonal neuropathy, a variant of Guillain-Barré syndrome: Expanding the neurological manifestations of SARS-CoV-2. Preprint. *Authorea*. February 08, 2021. <https://doi.org/10.22541/au.161282652.24050068/v1>
9. Piñera-Castro HJ. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: A fortuitous relationship? *Revista Mexicana De Neurociencia* 2020;21(5):205-14. <https://doi.org/10.24875/RMN.20000079>
10. Finsterer J, Scorza FA, Ghosh R. Covid-19 polyradiculitis in 24 patients without SARS-CoV-2 in the cerebro-spinal fluid. *J Med Virol* 2021;93(1):66-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.26121>
11. Al-Muhanna, N, Béres-Molnár K, Jarecsny T, Folyovich A. Covid-19-asszociált Guillain-Barré-szindróma első hazai esete. *Ideggyogy Sz* 2021;74(1-2):64-6. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0064>
12. Roman GC, Spencerc PS, Reisd J, Buguete A, El Alaoui Farisf M, Kattrakg SM, et al, on behalf of the WFN Environmental Neurology Specialty Group. The neurology of Covid-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries; *J Neurol Sci* 2020;414:116884. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>
13. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of Covid-19. *Lancet Neurol* 2020;19(9):767-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
14. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation [published online ahead of print, 2020 Nov 7]. *J Neuroimmunol* 2020; 350:577436. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577436>
15. Anand P, Zhou L, Bhadelia N, Hamer DH, Greer DM, Cervantes-Arslanian AM. Neurologic findings among inpatients with Covid-19 at a safety-net US hospital. *Neurol Clin Pract* Dec 2020. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001031>
16. Alexopoulos H, Magira E, Bitzogli K, Kafasi N, Vlachoyiannopoulos P, Tzioufas A, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in the CSF, blood-brain barrier dysfunction, and neurological outcome. Studies in 8 stuporous and comatose patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(6):e893. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000893>
17. Haider A, Siddiqi A, Ali N, Dhallu M. Covid-19 and the brain: Acute encephalitis as a clinical manifestation. *Cureus* 2020;12(10):e10784. <https://doi.org/10.7759/cureus.10784>
18. Baig AM, 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 Chemical Neuroscience* 2020;11(7):995-8. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00122>
19. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *Journal of Neurochemistry* 2008;107:1482-94. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x>
20. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of Covid-19. *American Journal of Emergency Medicine* 2020;38:1549.e3-1549.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>
21. Scullen T, Mathkour JM, Dumont AS, Kahn L. Coronavirus 2019 (Covid-19)-associated encephalopathies and cerebrovascular disease: The New Orleans experience. *World Neurosurgery* 2020;141:e437-e446. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>
22. Piloto A, Masciocchi S, Volonghi I, del Zotto E, Magni E, De Giuli V, et al. The clinical spectrum of encephalitis in Covid-19 disease: the ENCovid multicentre study. *medRxiv* 2020.06.19.20133991. <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20133991>
23. Llorente Ayuso L, Torres Rubio P, Beijinho do Rosario RF, Giganto Arroyo ML, Sierra-Hidalgo F. Bickerstaff encephalitis after Covid-19. *Journal of Neurology* 2021;268(6): 2035-7.
24. Zambreanu L, Lightbody S, Bhandari M, Hoskote C, Kandil H, Houlihan CF, et al. A case of limbic encephalitis J *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1229-30. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323839>
25. Khoo A, McLoughlin B, Cheema S, Weil RS, Lambert C, Manji H, et al. Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1013-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323816>
26. Szóts M, Péterfi A, Geröly J, Nagy F. Covid-19-encephalitis-esetünk és a betegség egyéb neurológiai szövődményei. *Ideggyogy Sz* 2020;73(11-12):427-30. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0427>
27. 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>
28. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. on behalf of the International Encephalitis Consortium. Consensus Document on Encephalitis. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(8):1114-28. <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
29. Jayaraman K, Rangasami R, Chandrasekharan A. Magnetic Resonance Imaging findings in viral encephalitis: A pictorial essay. *J Neurosci Rural Pract* 2018;9(4):556-60. [https://doi.org/10.4103/jnpr.jnpr\\_120\\_18](https://doi.org/10.4103/jnpr.jnpr_120_18)
30. <https://radiopaedia.org/articles/herpes-simplex-encephalitis?lang=us>
31. Bellon M, Schweblin C, Lambeng N, Cherpillod P, Vazquez J, Lalive PH, et al. Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.



# A VARIANT OF GUILLAIN-BARRE SYNDROME AFTER SARS-COV-2 VACCINATION: AMSAN

Nurhan Kaya TUTAR, Tuğba EYIGÜRBÜZ, Zerrin YILDIRIM, Nilufer KALE

Department of Neurology, Bagcilar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0286> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## GUILLAIN-BARRÉ-SZINDRÓMA SARS-COV-2-VAKCINÁCIÓT KÖVETŐEN

Kaya Tutar N, MD; Eyigürbüz T, MD; Yildirim Z, MD; Kale N, MD

*Ideggogy Sz* 2021;74(7-8):286-288.

**Introduction** – Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory infection that has rapidly become a global pandemic and vaccines against SARS-CoV-2 have been developed with great success. In this article, we would like to present a patient who developed Guillain-Barré syndrome (GBS), which is a serious complication after receiving the inactive SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac).

**Case report** – A 76-year-old male patient presented to the emergency department with nine days of progressive limb weakness. Two weeks prior to admission, he received the second dose of CoronaVac vaccine. Motor examination revealed decreased extremity strength with 3/5 in the lower extremities versus 4/5 in the upper extremities. Deep tendon reflexes were absent in all four extremities. Nerve conduction studies showed predominantly reduced amplitude in both motor and sensory nerves, consistent with AMSAN (acute motor and sensory axonal neuropathy).

**Conclusion** – Clinicians should be aware of the neurological complications or other side effects associated with COVID-19 vaccination so that early treatment can be an option.

**Keywords:** SARS-CoV-2 vaccines, Guillain-Barre syndrome, AMSAN

**Bevezetés** – A koronavírus-betegség (Covid-19) a SARS-CoV-2-fertőzést követően létrejövő járványos légúti megbetegedés, ami gyorsan az egész világra kiterjedő pandémiává alakult, azonban hamar sikerült ellene hatékony vakcinákat kifejleszteni. A tanulmány bemutatja egy beteg esetét, akinél inaktivált SARS-CoV-2 vírust alkalmazó vakcináció (CoronaVac) után súlyos mellékhatás, Guillain-Barré-szindróma alakult ki.

**Esetismertetés** – Egy 76 éves férfi beteg jelentkezett sürgősségi osztályunkon kilenc napja kezdődő, progresszív végtaggyengeséggel. A beteg kórházi felvétele előtt két héttel kapta meg CoronaVac típusú oltásának második dózisát. Motoros vizsgálata során 3/5-ös fokozatú alsó végtagi és 4/5-ös fokozatú felső végtagi izomerő-csökkenést lehetett megállapítani. A mély ínreflexeket egyik végtagon sem lehetett kiváltani. Az idegvezetési vizsgálatok a motoros és szenzoros idegrostok csökkent vezetőképességét mutatták, ami megfelel az akut motoros és szenzoros axonális neuropathia diagnózisnak (AMSAN).

**Következtetés** – A klinikusoknak tisztában kell lenniük a Covid-19-ellenes vakcináció neurológiai és egyéb mellékhatásaival, hogy ezek korai kezelése megvalósulhasson.

**Kulcsszavak:** SARS-CoV-2-vakcináció, Guillain-Barré-szindróma, AMSAN

Correspondent: Nurhan KAYA TUTAR, MD, Department of Neurology, Bagcilar Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey. E-mail: [nurhantutar@gmail.com](mailto:nurhantutar@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-2713-4282>

Érkezett: 2021. május 28. Elfogadva: 2021. június 27.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory tract infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which was first detected in the human population in late December 2019 and rapidly became a global

pandemic<sup>1</sup>. The pandemic has led to unprecedented morbidity and mortality, and a vaccine against COVID-19 was urgently needed. With advances in medicine and technology, rapid success has been achieved, and both viral vector (adenovirus) and

nucleic acid (RNA and DNA) vaccines were developed without virus/bacteria as new methods, as well as inactivated vaccines that have been used for many years have demonstrated their effectiveness against SARS-CoV-2 (2). To date, three COVID-19 vaccines (BNT162b2, mRNA-1273, and ad26.COV2.S) have been authorized for emergency use by the Food and Drug Administration (FDA). As these vaccines are novel, data on their efficacy as well as their side effect profiles are very limited. Clinical studies of these vaccines documented that most adverse events were mild, with the most common symptom being injection-site pain<sup>2</sup>. In terms of neurological adverse events, mild symptoms such as headache and fatigue were reported. In this article, we present a patient who developed Guillain-Barre syndrome (GBS), which is a serious complication after receiving the inactive SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac).

### Case report

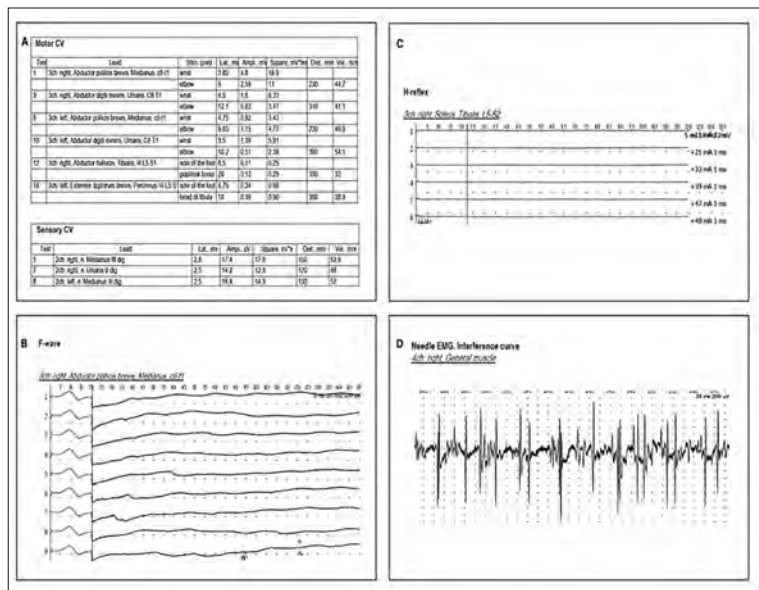
A 76-year-old male patient was presented to the emergency department with nine days of progressive limb weakness. His medical history was significant for celiac disease and Hepatitis B infection. Two weeks prior to admission, he received the second dose of CoronaVac vaccine and experienced fatigue, myalgia, and mild fever for the next few days. From the 8th day after vaccination, progressive ascending paresthesia and weakness developed.

On neurological examination, cranial nerve examination was unremarkable. Motor examination revealed decreased lower extremity strength with a score of 3/5 in the lower extremities versus a score of 4/5 in the upper extremities as per the Medical Research Council (MRC) scale with normal muscle tone and bulk. Deep tendon reflexes were absent in all four extremities. The patient had no sensory deficits or sphincter dysfunction.

Routine laboratory examinations showed increased sedimentation of 44 mm/hour, d-dimer of 4.79 µg/mL, and C-reactive protein of 6 mg/dl levels with anemia (hemoglobin of 10.8 g/dL, hematocrit of 32%). Hepatitis markers showed HBsAg positivity with negative anti-HBV, anti-HBc IgM, and IgG. Thyroid function tests, ferritin, folate,

vitamin B12, syphilis markers, anti-HIV, chest x-ray were within the normal range. Autoimmune panels and tumor markers and antibodies (IgG, IgM), including GM1, GD1b, and GQ1b, were all negative. Nasopharyngeal swab PCR test for SARS-CoV-2 was negative. A lumbar puncture (LP) was performed on the 11th day of complaint, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed normal biochemistry without cells. Subsequent standard CSF virology (herpes simplex virus 1 and 2, varicella-zoster virus, adenovirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) and SARS-CoV-2 PCR were negative. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord were unremarkable for vascular or demyelinating disease.

In the nerve conduction study performed on the 10th day of clinical onset, a markedly decreased amplitude was observed in all motor responses in the upper and lower extremities, with a slight involvement in conduction velocity and latencies. In sensory responses, there was a slightly reduced amplitude in the upper extremities, but no response was obtained in the lower extremities (**Figure 1.A**). H reflex responses to the soleus muscle and late responses (F response), with stimulation of the median and ulnar nerves, could not be obtained



**Figure 1.** In the nerve conduction study performed on the 10th day of clinical onset, a markedly decreased compound muscle action potential amplitude and sensory nerve action potential (SNAP) amplitude in the upper extremities, but no response was obtained in the lower extremities (A). H reflex responses were recorded from soleus muscle after stimulation of tibial nerve, and F-response with stimulation of the median and ulnar nerves could not be obtained (B, C). In needle electromyography (EMG), reduced diluted motor unit potentials were recorded without denervation potentials (D)

(Figure 1.B–C). In needle electromyography (EMG), diluted motor unit potentials were recorded without denervation potentials (Figure 1.D). As these results met the electrodiagnostic criteria for GBS, the patient was given intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment at a total dose of 2 mg/kg divided into five days which was followed by almost complete recovery.

## Discussion

GBS is an acute immune-mediated polyradiculoneuropathy that presents with varying degrees of weakness, sensory abnormalities, and autonomic dysfunction<sup>3</sup>. The immune response damages either myelin (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP) or the axon (acute motor axonal neuropathy, AMAN, and acute motor and sensory axonal neuropathy, AMSAN). EMG findings in our patient primarily showed decreased amplitude in both motor and sensory nerves, which was compatible with AMSAN.

Although the exact pathophysiology of the autoimmune response in GBS is still unknown, it is generally accepted that numerous viral infections are associated<sup>4</sup>. In terms of vaccines, many post-vaccination GBS cases have been identified in the literature to date, and concerns have arisen especially regarding influenza vaccination. However, there is no conclusive evidence that vaccinations increase

the risk of GBS<sup>5</sup>. Post-vaccination GBS cases typically occur within the first three weeks after vaccination. In our patient, the temporal relationship between COVID-19 vaccine administration and disease development suggests a causality. For diagnosis, clinical, electrophysiological, and CSF findings should be evaluated together. Albuminocytological dissociation is a typical CSF finding of GBS, but it may not be seen in the early stages as in our patient. Autoantibodies against GM1 or GD1a localized in the peripheral nerve cell membrane are frequently detected in serum in the axonal subtype of the disease. While GBS cases have been reported after COVID-19 infection, most recently, a case who developed GBS after the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine was reported in the literature<sup>6,7</sup>. Our patient had a good response to IVIg treatment, as the case reported in the literature.

We believe the individual and population-based benefits from vaccination outweigh the risk of serious side effects, including neurological involvement since this risk is low. The crucial point here is that clinicians should be well acquainted with the neurological complications or other side effects associated with COVID-19 vaccination so that by quickly recognizing, early treatment can be an option.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

## REFERENCES

1. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;588:E6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2951-z>
2. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-27. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
3. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand? *Clinical Neurophysiology* 2018;129(12):2586-93. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.09.025>
4. Hardy TA, Blum S, McCombe PA, Reddel SW. Guillain-Barré syndrome: Modern theories of etiology. *Current Allergy and Asthma Reports* 2011;11(3):197-204. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0190-y>
5. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y, Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *European Journal of Epidemiology* 2020;35:363-70. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00596-1>
6. Al-Muhanna, N, Béres-Molnár AK, Jarecsny T, Folyovich A. The first Hungarian patient with Guillain-Barre syndrome after COVID-19. *Ideggyogy Sz* 2021;74(1-2):64-6. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0064>
7. Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus* 2021. <https://doi.org/10.7759/cureus.13426>