

CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2021. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLÉ

A Covid-19 betegség, a tápláltsági állapot és a dysphagia összefüggései, kiemelten a stroke-betegek esetében (Hungarian)

Kovács Andrea, Szabó Pál Tamás, Folyovich András

A kolinészteráz-gátlók és a memantin használata Alzheimer- és nem Alzheimer eredetű dementiaikban (English)

Balázs Nóra, Bereczki Dániel, Kovács Tibor

A fluoxetint szedő Covid-19-pneumóniás betegeknek nagyobb a túlélési esélye: retrospektív, eset-kontrollos vizsgálat (English)

Németh Zsófia Klára, Szűcs Anna, Vitrai József, Juhász Dóra, Németh János Pál, Holló András

Könyökterületi ulnaris neuropathia elektrodiagnózisa (English)

Murat Alemdar

Relapszáló-remittáló betegségnek tarthatjuk-e a Parry-Romberg-szindrómát? (English)

Nurhan Kaya Tutar, Sinem Yazıcı Akkas, Sami Omerhoca, Nilufer Kale, Sabahattin Saip

Magas aktivitású sclerosis multiplex határos kezelése gyermekkorban (Hungarian)

Merő Gabriella, Móser Judit, Liptai Zoltán, Diószeghy Péter, Bessenyei Mónika, Csépany Tünde

Késői kezdetű Sandhoff-betegség atipusos jelentkezése: esetismertetés (English)

András Salamon, László Szpisjak, Dénes Zádori, István Lénárt, Zoltán Maróti, Tibor Kalmár, Charlotte M. H. Brierley, Patrick B. Deegan, Péter Klivényi

Nyugat-nílusi láz okozta encephalitis ritka szövődménye (English)

Faragó Péter, Friccska-Nagy Zsanett, Klivényi Péter, Tajti János

Relationships between COVID-19 disease, nutritional status, and dysphagia, particularly in stroke patients (Hungarian)

Andrea Kovács, Pál Tamás Szabó, András Folyovich

Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias (English)

Nóra Balázs, Dániel Bereczki, Tibor Kovács

Fluoxetine use is associated with improved survival of patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective case-control study (English)

Zsófia Klára Németh, Anna Szűcs, József Vitrai, Dóra Juhász, János Pál Németh, András Holló

Diagnostic values of conventional conduction parameters in ulnar neuropathy at elbow (English)

Murat Alemdar

Parry-Romberg syndrome: is it a “relapsing-remittant” disease? (English)

Nurhan Kaya Tutar, Sinem Yazıcı Akkas, Sami Omerhoca, Nilufer Kale, Sabahattin Saip

Effective therapy in highly active pediatric multiple sclerosis (Hungarian)

Gabriella Merő, Judit Móser, Zoltán Liptai, Péter Diószeghy, Mónika Bessenyei, Tünde Csépany

Atypical presentation of late-onset Sandhoff disease: a case report (English)

András Salamon, László Szpisjak, Dénes Zádori, István Lénárt, Zoltán Maróti, Tibor Kalmár, Charlotte M. H. Brierley, Patrick B. Deegan, Péter Klivényi

Rare complication of West Nile viral encephalitis (English)

Péter Faragó, Zsanett Friccska-Nagy, Péter Klivényi, János Tajti

CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2021. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

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

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
ÉVÉ

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: litimed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A Covid-19 betegség, a tápláltsági állapot és a dysphagia összefüggései, kiemelten a stroke-betegek esetében (Hungarian) 367
Kovács Andrea, Szabó Pál Tamás, Folyovich András

A kolinészteráz-gátlók és a memantin használata Alzheimer- és nem Alzheimer eredetű dementiaikban (English) 379
Balázs Nóra, Bereczki Dániel, Kovács Tibor

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A fluoxetint szedő Covid-19-pneumoniás betegeknek nagyobb a túlélési esélye: retrospektív, eset-kontroll vizsgálat (English) 389
Németh Zsófia Klára, Szűcs Anna, Vitrai József, Juhász Dóra, Németh János Pál, Holló András

Könyökterületi ulnaris neuropathia elektrodiagnózisa (English) 397
Murat Alemdar

ESETISMERTETÉSEK

Relapszáló-remittáló betegségnek tarthatjuk-e a Parry-Romberg-szindrómát? (English) 409
Nurhan Kaya Tutar, Sinem Yazıcı Akkas, Sami Omerhoca, Nilufer Kale, Sabahattin Saip

Magas aktivitású sclerosis multiplex hatásos kezelése gyermekkorban (Hungarian) 413
Merő Gabriella, Móser Judit, Liptai Zoltán, Diószeghy Péter, Bessenyei Mónika, Csépany Tünde

Késői kezdetű Sandhoff-betegség atípusos jelentkezése: esetismertetés (English) 425
András Salamon, László Szpisjak, Dénes Zádori, István Lénárt, Zoltán Maróti, Tibor Kalmár, Charlotte M. H. Brierley, Patrick B. Deegan, Péter Klivényi

Nyugat-nílusi láz okozta encephalitis ritka szövődménye (English) 430
Faragó Péter, Friccska-Nagy Zsanett, Klivényi Péter, Tajti János

REVIEW ARTICLES

Relationships between COVID-19 disease, nutritional status, and dysphagia, particularly in stroke patients (Hungarian) 367
Andrea Kovács, Pál Tamás Szabó, András Folyovich

Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias (English) 379
Nóra Balázs, Dániel Bereczki, Tibor Kovács

ORIGINAL ARTICLES

Fluoxetine use is associated with improved survival of patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective case-control study (English) 389
Zsófia Klára Németh, Anna Szűcs, József Vitrai, Dóra Juhász, János Pál Németh, András Holló

Diagnostic values of conventional conduction parameters in ulnar neuropathy at elbow (English) 397
Murat Alemdar

CASE REPORTS

Parry-Romberg syndrome: is it a “relapsing-remitting” disease? (English) 409
Nurhan Kaya Tutar, Sinem Yazıcı Akkas, Sami Omerhoca, Nilufer Kale, Sabahattin Saip

Effective therapy in highly active pediatric multiple sclerosis (Hungarian) 413
Gabriella Merő, Judit Móser, Zoltán Liptai, Péter Diószeghy, Mónika Bessenyei, Tünde Csépany

Atypical presentation of late-onset Sandhoff disease: a case report (English) 425
András Salamon, László Szpisjak, Dénes Zádori, István Lénárt, Zoltán Maróti, Tibor Kalmár, Charlotte M. H. Brierley, Patrick B. Deegan, Péter Klivényi

Rare complication of West Nile viral encephalitis (English) 430
Péter Faragó, Zsanett Friccska-Nagy, Péter Klivényi, János Tajti



eLitMed.hu
A GYÓGVITÁS MŰVÉSZE

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), Biogen Hungary Kft. (363. oldal), Novartis Hungária Kft. (364. oldal), Numil Hungary Kft. (366. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (388. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (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

A COVID-19 BETEGSÉG, A TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT ÉS A DYSPHAGIA ÖSSZEFÜGGÉSEI, KIEMELTEN A STROKE-BETEGEK ESETÉBEN

KOVÁCS Andrea¹, SZABÓ Pál Tamás^{1, 2}, FOLYOVICH András²

¹Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, Budapest

²Észak-Közép-budai Centrum Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Neurológiai Osztály, Stroke Centrum, Budapest



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0367> | www.elitmed.hu

RELATIONSHIPS BETWEEN COVID-19 DISEASE, NUTRITIONAL STATUS, AND DYSPHAGIA, PARTICULARLY IN STROKE PATIENTS

Kovács A; Szabó PT, MD; Folyovich A, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2021;74(11–12):367–378.

A Covid-19 betegséget okozó új koronavírus, a SARS-CoV-2, súlyos akut respirációs distressz szindrómához vezethet (ARDS), komoly kihívás elé állítva az egészségügyi ellátórendszert, kiemelten az intenzív terápiás ellátást. Az általában magas életkorú és számtalan társbetegséggel küzdő neurológiai betegek kiemelten veszélyeztetettek az új koronavírus állapotokra és táplálkozási képességükre gyakorolt hatása révén. A stroke vezető helyen áll a betegség morbiditási és mortalitási adatai alapján, így a Covid-19 betegség és a heveny agyi érkatasztrófa miatt bekövetkezett dysphagiára és annak szövődményeire is kiemelt figyelem irányul. A stroke akut szakaszában a betegek 30–50%-a szenved nyelészavarban, mely 6 hónappal később is még 10%-os prevalenciát mutat. A dysphagia következtében csökkent vagy elégtelen folyadék- és tápanyagfelvétel, kiegészülve az inaktivitással, malnutritióhoz és sarcopeniához vezet, mely rontja az általános állapotot, kimenetelt és a rehabilitáció határfokát. A nyelészavar szűrése és korai felismerése az alapja a személyre szabott és időben elkezdett táplálásterápiás stratégia kialakításának. A táplálásterápiának kiemelt szerepe van a Covid-19 betegség következtében gyakori intenzív terápiás ellátásban, növeli a gyógyulási esélyeket és csökkenti az intenzív osztályon tartózkodás hosszát és a mortalitást. Ez különösen igaz a prolongált lélegeztetésre szoruló, kritikus állapotú betegek esetében. Az igazolt Covid-19-betegek esetében a dysphagia szűrésének, az ágy melletti felmérésnek és műszeres vizsgálatnak, majd a nyelés rehabilitációjának kiemelt jelentősége van. A stroke lehet a Covid-19-fertőzés szövőd-

The new coronavirus, SARS-CoV-2, which causes the COVID-19 disease can lead to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). It poses a serious challenge to the health care system, especially intensive care. Neurological patients, usually of advanced age and with a myriad of comorbidities, are at particular risk through the impact of the new coronavirus on their condition and nutritional capacity. Stroke is a leader in morbidity and mortality data, with a focus on dysphagia and its complications due to COVID-19 disease and acute cerebrovascular accident. In the acute phase of stroke, 30-50% of patients suffer from dysphagia, which still shows a prevalence of 10% six months later. Dysphagia results in decreased or insufficient fluid and nutrient uptake, supplemented by inactivity, leading to malnutrition and sarcopenia, which worsens overall condition, outcome, and rehabilitation efficiency. Screening and early detection of swallowing disorders is a fundamental issue in order to develop a personalized and timely-initiated nutritional therapy strategy. Nutritional therapy plays a key role in frequent intensive care due to COVID-19 disease, where it increases the chances of recovery and reduces the length of stay in the intensive care unit and mortality. This is especially true in critically ill patients requiring prolonged ventilation. In COVID-19 diagnosed patients, screening for dysphagia, bedside assessment, and instrumental examination, followed by swallowing rehabilitation, are of paramount importance. Stroke can also be a complication of the COVID-19 infection. Care for cerebrovascular patients has also adapted to the pandemic, "triadization"

Levelező szerző (correspondent): KOVÁCS Andrea, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, Budapest. Telefon: 06 30 3461145, e-mail: kovacs.andrea197006@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1799-6743>

Érkezett: 2021. április 25. Elfogadva: 2021. augusztus 2.

ménye is. A cerebrovascularis betegek ellátása is alkalmazkodott a pandémiához, a „triázsolás” rendszerszintűvé vált, és új megvilágításba került a stroke-betegek dysphagiájának és az arra adaptált táplálásterápia egyaránt.

Kulcsszavak: Covid-19, stroke, dysphagia, malnutritio

has become systemic, and dysphagia screening for stroke patients and nutritional therapy adapted to it have also shed new light.

Keywords: COVID-19, stroke, dysphagia, malnutrition

A Covid-19 betegség 2019-ben, Wuhan városából, a közép-kínai Hubei tartományból terjedt el, a mai napig 72 országban¹. A globális veszélyt okozó Covid-19-et új koronavírus okozza, a SARS-CoV-2, amely súlyos akut respirációs distressz szindrómához vezethet (ARDS). Komoly kihívást jelent minden ország közegészségügyi, kiemelten az intenzív terápiás ellátása számára. Az utazási tilalmak, karantén, elszigetelés és szociális távolságtartás miatt az emberek idejük nagy részét otthon töltik, gyakran inaktívan. Ez a jelenség kiemelten érinti a neurológiai betegeket az állapotukra és táplálkozási képességükre gyakorolt hatás révén. A neurológiai betegek gyakran szenvednek nyelészavarban, melynek jelentőségét, kedvezőtlen hatását az utóbbi időben gyakran vizsgálják. E betegek általában magas életkorúak, és számtalan társbetegségük van. Ezért sok esetben nem közvetlen neurológiai ok áll a nyelészavar hátterében. Súlyosan elcsúszott általános állapot, bármilyen okra visszavezethető tudatzavar primer idegrendszeri betegség nélkül is okozhat nyelészavart. Az ideggyógyászati kórképek közül izombetegségek, a neuromuscularis junctio működészavara, agytörzsi-nyúltvelői károsodás, törzsdüci károsodás, mindkét féltékét érintő megbetegedés mellett a perifériás beidegzés akut vagy krónikus zavara állhat a háttérben. Myasthenia gravisban első tünetként a betegek 15%-ánál fordul elő dysphagia. Guillain-Barré-Strohl- (illetve Miller Fisher-) szindrómában, krónikus gyulladással demyelinációs polyneuropathiában (CIDP) az előfordulást 45–75%-ban adják meg. Parkinson-kórban 50–80, progresszív supranuclearis bénulásban 16–83, olivopontocerebellaris atrophiaiban 44–75, Huntington-kórban 85%-ban írják le a dysphagia gyakoriságát. Koponyatrauma, nyaki gerincműtét után is előfordul 25–61%-ban. Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) lefolyása során minden betegnél számolni kell előbb-utóbb vele. Alzheimer-kórban 32–84, frontotemporalis dementiában 30%-os gyakoriságot adnak meg. Akut stroke-betegeknél a nyelészavar gyakorisága 30–50%, de 6 hónap után is 10%. Rehabilitációs központokban 25–60%-ban észlelik cerebrovascularis betegeknél.

RÖVIDÍTÉSEK

ABW: (actual body weight) tényleges testtömeg
ACE2: angiotenzinkonzerváló-enzim 2
ALS: amyotrophiás lateralsclerosis
ARDS: akut respirációs distressz szindróma
BW: testtömeg
CIDP: krónikus gyulladással demyelinációs polyneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)
CoV: koronavírus
Covid-19: Covid-19 koronavírus-betegség
CVD: szív- és érrendszeri betegség (cardiovascular disease)
EEN: korai enterális táplálás (early enteral nutrition)
EMMI: Emberi Erőforrások Minisztériuma
ESSD: Európai Társaság a nyelési rendellenességekért (European Society for Swallowing Disorders)
FEES: száloptikás nyelésvizsgálat (flexible endoscopic evaluation of swallowing)
GI: gastrointestinalis
GUSS: nyelési teszt (gugging swallowing screen)
ICU: intensive care unit
MDT: multidiszciplináris team
MERS: közel-keleti légúti szindróma (middle east respiratory syndrome)
MERS-CoV: middle east respiratory syndrome-coronavirus
NG: nasogastricus
ONS: iható táplálékkiegészítők (oral nutritional supplements)
PAS: standard nemzetközi skála (penetration aspiration scale)
PEG: percutan endoszkópos gastrostoma
SARS: severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV: severe acute respiratory coronavirus syndrome
TIA: tranzienis ischaemiás attack
VFSS: nyelésröntgen (videofluoroscopic swallowing study)
 α -CoV: α -koronavírus
 β -CoV: β -koronavírus
 γ -CoV: γ -koronavírus
 δ -CoV: δ -koronavírus

A stroke morbiditási és mortalitási adatai alapján vezető helyet foglal el, így a heveny agyi érktasztrófa miatti dysphagiára is kiemelt figyelem irányul. Az alultápláltság esélye akut stroke esetén már az első héten 62%. A malnutritio már a stroke fellépte után 6 órával megjelenik, aránya 6,1–49%². Veszélyt jelent a folyadékvesztés, a decubitushajlam, az aspirációs pneumonia kialakulása, ez utóbbi 12-szer gyakoribb dysphagia esetén. Mindez gyakoribb szövödményt, rosszabb gyógyhajlamot, hosszabb kórházi kezelést, magasabb ápolási költséget, nagyobb mortalitást eredményez. *Dénes* és munkatársai mutattak rá, hogy az akut stroke-beteg energiaigénye az egészséges embernél nagyobb: a spasticitas, az agitatio, az instabil vegetatívum, a gyakori uro- és aerogen infekció, febris, a septicus állapot, a decubitus fokozott energiaigényt jelent³.

Az akut stroke-betegek táplálásterápiájáról szakmai irányelv⁴ áll rendelkezésre, mely külföldi protokollokra épül^{5, 6}. A szakmai ajánlások minden részletre, gyakorlati szempontokra kitérnek. A leglényegesebb elemeket kiragadva elmondható: a nyelési nehézség korai felismerése alapvető kérdés, mert ezen alapul a megfelelő táplálási stratégia. Az összes stroke-betegnél el kell végezni a nyelészavar *szűrését*, melyre több lehetőség van. Fontos szempont, hogy fokozott figyelmet igényel az a beteg is, akinél a neurológiai vizsgálat során ugyan nyelészavar nem igazolható, de más tünet (dysarthria, aphasia, facialis paresis) alapján bármikor és nehezen észrevehető felléptére (következésményesen pedig „silent aspirationra”) számítani lehet. A betegség első napjaiban a nyelési funkciót külön is mindennap ellenőrizni kell. Amennyiben a stroke akut fázisa alatt nincs lehetőség megfelelő szájon át történő táplálékbevitelre, akkor a nasogastricus szondán keresztül táplálást javasolják. Abban az esetben, ha az enterális táplálás valószínűleg hosszú időtartamú (>25 nap), percutan endoszkópos gastrostoma (PEG) szükséges, melyet stabil klinikai fázisban kell behelyezni (általában 14–28 nap után). A mechanikusan lélegeztetett stroke-betegeknek már a korai fázisban kell PEG-et kapniuk. A kórtörténetükben szereplő gastrooesophagealis reflux esetén vagy akkor, ha aspirációval járó gastrooesophagealis reflux jelei mutatkoznak, illetve az aspiráció kockázata magas, a szondatáplálást folyamatosan kell alkalmazni. A parenterális táplálás akkor javasolt, ha az enterális táplálás ellenjavallt vagy nem megvalósítható.

Az enterális táplálás megvalósítása a Covid-19-pandémia idején is kiemelten fontos kérdés a megfelelő tápláltsági állapot és az esetleges szövödmények közötti összefüggések miatt.

A Covid-19-járvány idején kórházba kerülő be-

tegek táplálásterápiája kiemelt jelentőségű, az ennek megtervezéséhez szükséges dysphagiafelmérés új utakra kényszerült. Az oropharyngealis dysphagia vizsgálatokor fokozott óvatossággal kell eljárni, mivel a beteg váladékával, nyálkahártyájával való érintkezés az átfertőzés legmagasabb kockázatával jár. Ezt a problémát felismerve hazai és nemzetközi irányelvek születtek, melyek néhány fontos alapelvet figyelembe véve részletezik a nyelészavar ellátásának állomásait, felhívva a figyelmet a felmerülő kockázati tényezőkre. A vizsgálatok során a megfelelő védőfelszerelések használata mellett a légúti aeroszolképzést generáló vizsgálati eljárások mérlegelése kiemelendő. A Covid-19 szövödményeinek rehabilitációs ellátása fokozatosan szélesedik.

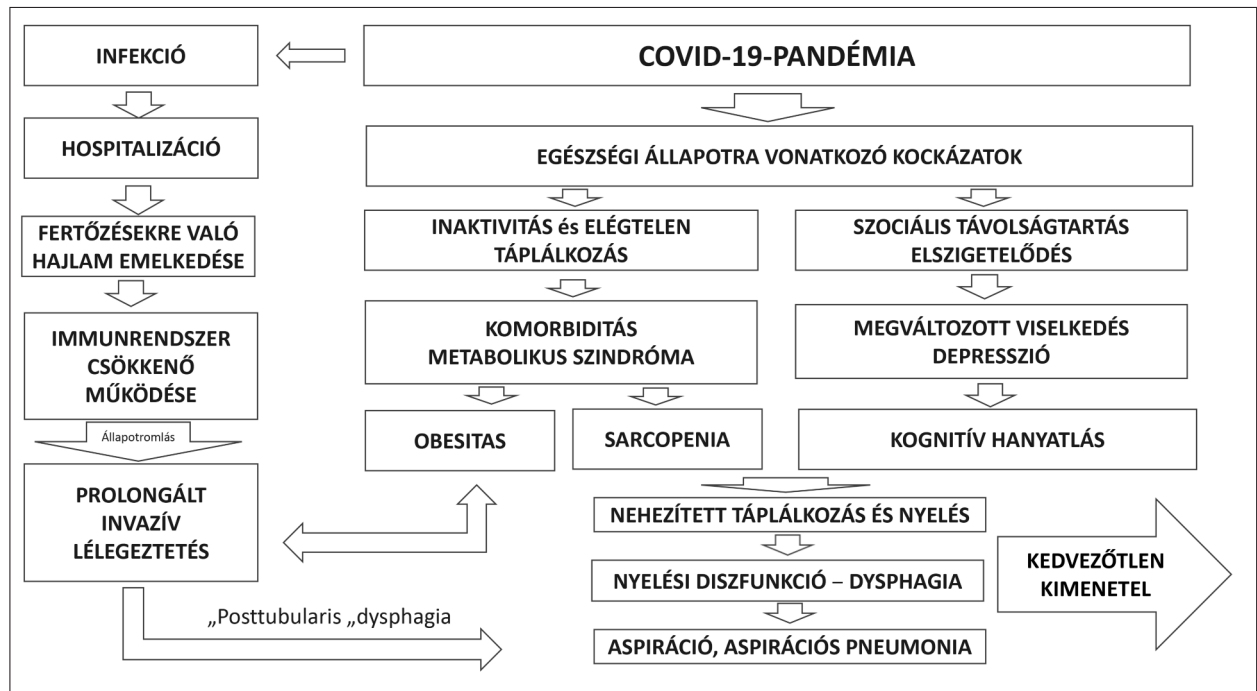
Bereczki és munkatársai a járvány neurológiai vonatkozásaira hívták fel a figyelmet⁷, *Szöts* és munkatársai pedig Covid-19 okozta encephalitis, organikus cephalalgia és ischaemiás stroke eseteit ismertették⁸. *Al-Muhana* és munkatársai Covid-19-fertőzéssel összefüggésbe hozható első magyarországi Guillain-Barré-szindrómában szenvedő betegükről számoltak be⁹. Valamennyi kórkép jellemzője, hogy bármikor nyelészavarral járhat, így szükség lehet táplálásterápiára. Ennek oka a súlyos gyulladási állapot, a magasabb folyadék- és energiaszükséglet, a gyorsan kialakuló malnutritio és decubitus veszélye. A legsúlyosabb kimenetelre a magas életkorú, egyébként is rossz metabolikus állapotban levő betegek számíthatnak.

A Covid-19 betegség

A koronavírusok (CoV) az *Orthocoronavirinae* alcsaládba tartoznak a *Coronaviridae* családba tartozó *Nidovirales* családból. Az *Orthocoronavirinae* alcsaládon belül négy különböző nemzetség különíthető el. Az *Alphacoronavirus* (α -CoV), a *Betacoronavirus* (β -CoV), a *Gammacoronavirus* (γ -CoV) és a *Deltacoronavirus* (δ -CoV). Az α - és a β -CoV nemzetségekről ismert, hogy az emlősöket fertőzik meg, amíg a γ - és δ -CoV-ok a madarakat fertőzik meg. A közelmúltban is történtek a β -CoV-ok által okozott vírusos járványok, a súlyos koronavírus akut légzőszervi szindróma (SARS-CoV) és a koronavírus közel-keleti légúti szindróma (MERS-CoV).

A SARS először Kínában jelent meg 2002-ben, majd világszerte gyorsan elterjedt, 11%-os halálzási aránnyal¹.

A MERS először Szaúd-Arábiában jelent meg 2012-ben, majd más országokban is elterjedt, 37% halálzási arány mellett¹. Mindkét járvány esetében a vírusok valószínűleg denevérekől szár-



1. ábra. A Covid-19-pandémia hatása az egészségre, különös tekintettel a táplálkozásra, dysphagiára és a kimenetelre

maztak, majd más köztes állatokon keresztül fertőzték meg az embereket. Az újonnan megjelent SARS-CoV-2 az ACE2-hez való kötődés révén jut a tüdősejtekbe, de emellett magasan expresszálódik más szövetekben is, így károsíthatja az epe, a máj, a vékonybél, a nyombél, a nyelőcső, a here és a vese működését¹.

A COVID-19 TÜNETEI

A WHO meghatározása alapján a Covid-19-beteg állapotát akut légzőszervi megbetegedés, láz és/ vagy a légzőszervi megbetegedések bármely jele, például tussiculatio, angina jellemzi, ezenkívül a beteg utazási előzményében a vírus közösségi terjedését jelentették a tünetek megjelenése előtti 14 nap során¹⁰. A Covid-19-fertőzött betegeknél az általános tünetek előfordulását (febris, exhaustio, cephalalgia, tussiculatio, dyspnoe és angina) Kumar és munkatársai vizsgálták 2020-ban¹⁰.

A vizsgálatban 1099 fő Covid-19-betegnél elemezték a klinikai tünetek megnyilvánulásának gyakoriságát. Febrist az esetek 89%-ában, tussiculatiót 68%-ában, exhaustatiót 38%-ában, expectoratiót 33%-ában, ventilatio restrictinát 19%-ában, anginát 14%-ában, cephalalgia-t 14%-ában, emesist 5%-ában és diarrhoea-t 4%-ában figyeltek meg¹⁰. Ezen tünetek negatívan befolyásolhatják a betegek étkezési szokását, étvágyát, csökkentve a napi szükség-

ges folyadék- és tápanyagbevitelt, ami tovább ronthatja a kimenetelt és a rehabilitáció hatását. A Covid-19-járvány során a klinikai spektrum a légzőrendszerrel kapcsolatos tünetek mellett kiegészült a cephalalgia, coelialgia, diarrhoea, insipidus és anosmia jellemzőivel. A kezdeti tünetek mellett a cephalalgia lett a vezető tünet, ami az életminőséget rontva a kórházban ápoltak 11–34%-ánál jelentkezett¹¹.

A COVID-19 ÉS A TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT

A Covid-19 súlyos tünetei miatt a beteg kritikus állapotban kerülhet az intenzív osztályra, ahol az átlagosnál jóval alacsonyabb fizikai aktivitás vagy teljes immobilizáció jellemzi. Ez felgyorsítja az izomtömeg csökkenését, és sarcopeniához vezet. A kritikus állapotú beteg izomtérfogának akár 1,7%-át is elveszítheti már a 2 napos immobilizáció után¹². Az izomtérfogat 5,5%-a épülhet le 7 napos immobilizáció után, ami érintheti a nyelésben részt vevő izmokat is¹². Az izomvesztés multifaktoriális, és gyakran összefügg a fizikai inaktivitás csökkenése mellett az étrend nem megfelelő minőségével, az adiposítással, inflammációval és egyéb kísérő betegségekkel.

A fizikai inaktivitás miatti fogyás során az elveszített testtömeg körülbelül 25%-a zsírmentes testtömeg (beleértve az izomtömeget is), ami sarcopen-

niához vezethet, és kognitív károsodás, depresszió kapcsolódhat hozzá¹². Kognitív károsodás következtében a táplálkozás is nehezítetté válik, esetenként rágási és nyelési problémák léphetnek fel. A Covid-19-pandémia hatását az **1. ábra** mutatja be.

A Covid-19-pandémia következtében megváltozott étrend adipositasához és a sarcopenia felgyorsulásához vezethet, főként az idősebb korosztálynál. A testösszetétel-változások számos krónikus betegséget idézhetnek elő (cardiovascularis betegségek, diabetes mellitus, osteoporosis, acratia, kognitív aggravatio, depresszió). A Covid-19-fertőzés és súlyos tünetei szempontjából az adipositas, a CVD és a diabetes mellitus nagy kockázattal jár. Ezen kórképek a stroke kialakulásának rizikóját is emelik¹².

A COVID-19 ÉS A DYSPHAGIA

A Covid-19 szövődményei károsíthatják a nyelésben részt vevő hálózat központi és perifériás részeit, ami a kritikusan súlyos Covid-19-túlélők esetében a dysphagia kialakulásához vezet. A dysphagia incidenciája a kritikus állapotú betegek esetében 10,3% (n = 96/933), ebből 60,4% (n = 58/96) esetében a kórházból való elbocsátáskor is fennállt a dysphagia¹³. A szondatáplálás, a mechanikus lélegeztetés, a kórházi és az intenzív osztályos ellátás hossza és a kórházi mortalitás is nagyobb volt a dysphagiás betegek esetében (mind $p < 0,001$)¹³. Az intenzív terápiás egységek egyik fő problémája a dysphagia diagnosztizálása, szűrése, szövődményeinek elkerülése és táplálásterápiája. A DYnAMICS vizsgálat szerint az extubáció utáni betegek 10%-ánál dysphagia mutatható ki, aminek fele még a kórházból való elbocsátáskor is megmarad¹⁴. Kiemelendő, hogy ebben a tanulmányban a dysphagia előfordulása még nagyobb volt a meghatározott alcsoportokban, különösen a sürgősségi osztályon (18,3%) és az akut neurológiai fekvőbetegek esetében¹⁴. Fontos következtetése a tanulmánynak, hogy az intenzív osztályon fekvő betegeknél az extubáció utáni dysphagia a gyakori, és az érintett betegek többségénél a kórházból történő elbocsátásig fennmaradt, és független előrejelzője volt a mortalitásnak¹⁴. A posztintubációs dysphagia a hosszú kórházi kezelésen kívül összefügg a mechanikus lélegeztetés időtartamával, emellett negatívan befolyásolja a per os étkezésekhez való visszatérést¹⁵. Endotrachealis intubációt igénylő betegek esetében a dysphagia előfordulásának mechanikai és idegrendszeri oka van. Az endotrachealis cső szájüregen, oropharynxen, gégen és légcsövön történő áthaladásának nagy a kockázata. Gége- és légcsősérülést, posztintubációs dysphoniát és dysphagiát okozhat¹⁵. A dysphagia jelenléte növeli az aspirációs

pneumonia kockázatát, azonban annak nem az egyetlen előrejelzője. A légzőrendszer legfontosabb védőmechanizmusa a glottalis zár. Az intubált betegek orális váladéka a gégen keresztül az alsó légutakba jutva fertőzést és gyulladásos tüdőszövődményeket okozhat¹⁵. Az aspirációs pneumonia kialakulásának másik módja a gyomortartalom aspirációja. Az aspirációs pneumonia a súlyos szepszis után az egyik a leggyakoribb rehospitalizációs diagnózis¹⁵.

A dysphagia előfordulási gyakorisága változó az extubált betegek esetében. A 48 óránál tovább intubáltaknál a dysphagia prevalenciája 56%, ebből 25% némán aspirál. A kritikus állapotú betegeknél gyógyulást követően a dysphagia előfordulása 3–62%¹⁵.

Az átlagos intenzív osztályos kezelés hossza 7-8 nap. A dysphagia előfordulására és kockázataira vonatkozó adatok a Covid-19-betegekkel kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre. Feltételezhetjük azonban, hogy nagy kockázatnak vannak kitéve, ezért az alábbi ajánlásokra figyeljünk posztintubációs dysphagia esetében¹⁵:

- Megfelelő egyéni védőeszköz viselete.
- Amennyiben lehetséges, a beteggel két méter távolságot tartsunk.
- Minimalizálni kell a szoros kapcsolatot a Covid-19-beteggel, a személyes kapcsolat felvétele előtt tájékozódni kell a leletekből.
- El kell kerülni a gége tapintását és a köhögéssel reflexvizsgálatot.
- Az instrumentális dysphagiadiagnosztika aeroszolkezelés eljárás, ezért a FEES és a VFSS a Covid-19-betegek esetében szigorúan korlátozandó.
- Nyelésröntgent csak annál szabad elvégezni, akinél magas az aspiráció és/vagy az alultápláltság kockázata, illetve nem lehet per os táplálni.
- A beteg a vizsgálat során az ételt önállóan kell, hogy elfogyassza.
- Covid-19-betegeknél egyaránt fel kell mérni az aspiráció és a dysphagia kockázatát.
- Extubációt követően a helyi ICU-protokoll szerinti nyeléspróba végzése javasolt.
- A hosszan tartó orotrachealis intubáció utáni dysphagia komoly aggodalomra ad okot.
- A dysphagia prevalenciája 48 órás orotrachealis intubáció után a betegek 56%-ánál emelkedett.

A lélegeztetett Covid-19-betegek táplálásterápiás szempontjai, különös tekintettel a dysphagiára

Minden személynek, akit 48 óránál hosszabb ideig ápolnak az intenzív osztályon, táplálkozási kockázata van. A lélegeztetett Covid-19-betegek körében magasabb lesz a társbetegségben, sarcopeniában és

osteoporosisban szenvedő idősebbek aránya, ezért ők fokozott táplálkozási kockázatnak vannak kitéve. Ezeknél a betegeknél jelentős a gyomor-bél rendszeri tünetek előfordulása (diarrhoea, coelialgia és emesis) is (5–40%). Ezek az insipidusszal és anosmiával együtt még az intenzív ellátás előtt is csökkent táplálékbevitelt eredményezhetnek¹⁶. A korai enteralis táplálást (EEN) 48 órán belül el kell kezdeni olyan betegeknél, akiknél a per os táplálás nem lehetséges. Az EEN előnye, hogy a GI traktus funkciójának és szerkezetének megőrzésével támogatja az immunrendszert, és modulálja a metabolikus választ, javítva a túlélést¹⁶. A dysphagia kockázata fennáll az orális táplálásra való áttéréskor, már egy rövid intubáció (<48 óra) után is. Ez nagy kockázati tényező az aspiráció és az ICU-n szerzett tüdőgyulladás szempontjából. A dysphagia kockázati tényezője az izomgyengeség és a neurológiai rendellenesség is¹⁶. A szonda korai eltávolítása javíthatja a beteg kényelmét, de negatív hatással van energia- és tápanyagbevitelére. Az extubációt követő 7 napban a betegek nem érik el a kívánt energiamennyiséget, és fehérjéjéből is az elvárt mennyiség kevesebb mint 50%-át fogyasztják¹⁶. Ezért a Covid-19-betegek gyógyulása szempontjából fontos, hogy az intenzív osztályon optimális legyen a betegek enteralis táplálása, időben megtörténjen a dysphagia szűrése és az arra adaptált, textúramódosított diéta előírása.

A malnutritio megelőzése szempontjából fontos, hogy a klinikusok szigorú kontroll alatt tartsák a per os bevitel mennyiségét és minőségét, illetve a rossz étvágyú betegek esetében alkalmazzák a kis, gyakori falatok kínálását és az iható tápszerek (ONS) használatát. A dysphagiával diagnosztizáltak esetében pedig alkalmazzák a dysphagia súlyossági fokához adaptált, textúramódosított folyadékokat és ételeket, melyek amilázrezisztens sűrítőporral készülnek, hogy megakadályozzák az aspirációt és szövődményeit. Ebben az esetben a dysphagiás megkapja az állapotához adaptált tápanyagot, melyet biztonságosan tud elfogyasztani. A Covid-19-betegek esetében a malnutritio megelőzése szempontjából a betegek két csoportját kell elkülönítenünk. Az első az általános tünetekkel rendelkező Covid-19-fertőzöttek, a második pedig a kritikus állapotban lévő Covid-19-fertőzöttek csoportja.

Az általános tünetekkel rendelkező Covid-19-fertőzöttek esetében az alultápláltság megelőzésére a következő szükségletekre kell figyelni¹⁷: Energiaigény: 65 év feletti, polimorbid betegek esetében: 27 kcal/ttkg/nap, gracilis, polimorbid betegeknél: 30 kcal/ttkg/nap. Fehérjeszükséglet: 1 g/ttkg/nap. A „re-feeding” szindróma megelőzéséhez minden betegnél a fizikai aktivitási szinthez, a betegségállá-

pothoz és a toleranciához mérten kell beállítani a táplálkozást.

Kritikus állapotban lévő Covid-19-fertőzöttek esetében az alultápláltság megelőzésére az alábbi szükségletekre kell figyelni¹⁷: Energiaigény: 15–20 kcal/ttkg/nap az 5. nap után 25 kcal/ttkg/nap; súlyos állapotú betegek esetén legfeljebb 30 kcal/ttkg/nap; febris esetén figyelembe kell venni az emelkedett testhőmérséklet metabolikus hatását, fehérjeszükséglet: 1,2–2,0 g/ttkg/nap, obes beteg esetén: 1,3 g/ttkg/nap.

Amennyiben a Covid-19-fertőzöttek tudnak per os táplálkozni, energiával és fehérjével dúsított étrendet kell számukra biztosítani. Komorbiditásként diabetes mellitusban szenvedők esetében is kiemelten fontos a dietetikai konzultáció.

A könnyű emészthetőség érdekében a lágy/folyékony étrend javasolt a szilárd halmazállapotú ételek mellett, illetve dysphagia esetén a textúramódosított étrend¹⁸. Amennyiben a per os bevitel nem elégséges, táplálékkiegészítésként ONS-t javasolt adni az energia- és fehérjeszükséglet biztosítására. Ezzel személyre szabott táplálásterápiát tudunk a beteg számára biztosítani. Az ONS-t a kórházi elbocsátást követően is javasolt legalább még 1 hónapon keresztül folytatni. A per os táplálásról szükség szerű a szondatáplálásra áttérni, amennyiben a per os bevitel várhatóan 3 napnál hosszabb ideig nem kivitelezhető. A Covid-19-betegek intenzív osztályos felvételét követően javasolt a korai enteralis táplálás elkezdése a hemodinamikai stabilitást követő 24–36 órán belül vagy az intubációtól számított 12 órán belül. A szondatáplálási módok közül a folyamatos (enteralis tápláló pumpával történő) szondatáplálás ajánlott a bolustáplálás helyett. A Covid-19-betegek táplálásterápiás igényeinek biztosításában, a diéta megválasztásában, a táplálkozási értékelésben, a dysphagia diétájának táplálásterápiás megoldásaiban a szakorvos mellett a dietetikus nyújt szakmai segítséget. A dietetikusok multidiszciplináris teamekben (MDT) kísérik figyelemmel a dysphagiás betegek táplálkozási igényeit, nyelési képességükre és étrendi igényeikre adaptáltan tervezik meg az étkezéseket, illetve felügyelik az ételkészítő személyzetet¹⁹. Biztosítják, hogy a dysphagiások táplálásterápiájának megtervezése és monitorozása megfelelően történjen. Dietetikus mellett logopédus is elengedhetetlen a dysphagiás betegek gondozásához.

OROPHARYNGEALIS DYSPHAGIA DIAGNOSZTIKA
A COVID-19-PANDÉMIA IDEJÉN

A vizsgálatra kerülő betegek pontos Covid-19-státusza túlnyomó többségben nehezen megítélhető.

Ezért minden esetet érdemes úgy kezelni, mintha potenciálisan fertőző (és fertőzhető) lenne. Meg kell különböztetni az igazoltan súlyos akut légzőszervi szindrómás Covid-betegek ellátását azokétól, akik más primer vagy szekunder okból kifolyólag nyelészavarosak, és nem kerülnek Covid-osztályra. Azonban az új, igazolt betegek ellátásában is helyet kellene kapnia a dysphagia szűrésének, az ágy melletti felmérésnek és műszeres vizsgálatnak, majd a nyelés rehabilitációjának.

Hazai és nemzetközi ajánlások, irányelvek az oropharyngealis dysphagia diagnosztikájában

Az egészségügyi ellátórendszerben nagy hangsúlyt kap a biztonságosság kérdése mind az ellátott betegek, mind az egészségügyi személyzet tekintetében. Azon szakmáknál, melyek a száj- és orrüreg, a garat, a gége és a légzőtraktus ellátásával foglalkoznak, ez még kifejezettebb, hiszen a fertőzésnek ezek az „epicentrumai”. Nyelészavaros betegből azonban nem lett kevesebb, sőt a gépi lélegeztetést követően kialakuló dysphagiás esetek száma valószínűleg megnő. A nyelészavar rövid és (kevésbé evidens) hosszú távú következményei miatt (fulladásveszély, aspirációs pneumonia, dehidráció, cachexia, megnőtt kórházi tartózkodási idő) azonban fontos volna annak ellátását is evidenciában tartani a biztonságossági szempontokat figyelembe véve. A megfelelő védőfelszerelések használata mellett a légúti aeroszolképződést generáló beavatkozások²⁰ számának minimalizálása, az ellátás időtartama és gyakorisága, illetve az ellátó személyzet létszáma kap hangsúlyt a hazai és nemzetközi irányelvekben.

Hazai ajánlások

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Fül-orr-gégészeti Tagozat ajánlása a Covid-19-ellátásrenddel kapcsolatban tartalmaz a nyelés vizsgálatára vonatkozó utasításokat is. Halasztható vizsgálatok közé tartozik az „enyhe torokfájás, rekedtség, nyelési zavar”. Nem halasztható vizsgálat a „súlyos nyelési fájdalom/nehezítettség”²¹. Az enyhe és a súlyos nyelészavar megítélését a szakemberre bízta. Egyes betegcsoportoknál azonban épp az enyhe és súlyos nyelészavar elkülönítése végett kellene elvégezni a műszeres nyelésvizsgálatot. Stroke-betegeknél például a hirtelen kialakult dysphagia súlyossága sokszor nehezen megítélhető, a beteg gyakran kevésbé látja olyan rossznak a nyelését, mint a személyzet, vagy épp mindenki számára rejtve marad a probléma. Ennek szélsőséges esete, amikor a szenzoros deficit következtében csökken a légútvédelem, és a beteg némán (köhögés nélkül)

nyel földre (silent aspiration). Ez a funkcióvesztés tehát észrevétlenül aspirációs pneumóniának ágyazhat meg.

A Magyar Rehabilitációs Társaság Klinikai Logopédia Szekciója, a Magyar Logopédusok Szakmai Szövetsége, az ELTE BGGYK GYMRI Logopédiai szakcsoportja és az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet szintén megalkotta állásfoglalását a Covid-19-betegek ellátását illetően²². Ez a dokumentum inkább rehabilitációs orientációjú, azonban prominens helyet kap a hangképzési és nyelészavar, amit posztintubációs szövődménynek tekint. Erre a betegpopulációra koncentrálva két problémát vet fel. Az első nehézség az, hogy a járvány ideje alatt megváltozott rehabilitációs ellátásban nem feltétlen tudnak részt venni (majd) azok a személyek, akiknek szelektív nyelés- vagy hangképzési zavaruk maradt az intenzív ellátást követően. A másik probléma a szakemberhiány, ugyanis a szűk szakterületen képzett logopédusok száma erősen korlátozott. Az állásfoglalás oktatóanyag összeállítására tesz ígéretet, és összefoglal néhány általános ajánlást.

Nemzetközi ajánlások

Az igazoltan Covid-19-betegek nyelészavar-diagnosztikája témájában az egyik legfrissebb és kimerítő nemzetközi review-t *José Vergara* és munkatársai (például Clavé Peré, az Európai Nyelészavar Egyesület – ESSD elnöke) írták²³. Összegyűjtötték az (angol nyelven) elérhető 19 leghitelesebb guideline-t; munkájuk kifejezetten a fertőzött betegpopulációra fókuszál, azonban véleményünk szerint az alapelvek alkalmazhatók más – az ellátás tekintetében kevésbé kockázatos – nyelészavaros betegcsoportokra is. Önkényesen hármas felosztást alkalmaztak: a nyelés klinikai felmérése, a nyelés műszeres vizsgálata, nyelésrehabilitáció. Ezt kibővítve vesszük sorra a nyelészavar diagnosztikájának, ellátásának egyes állomásait. Több irányelv kiemeli az MDT szerepét²⁴, hiszen a dysphagia komplex transzmedicinális (neurológus, fül-orr-gégész, belgyógyász, ápoló, gyógytornász, dietetikus, logopédus, hang-, beszéd- és nyelésterapeuta stb.) megközelítést igényelhet.

A nyelés szűrése és klinikai felmérése (ágy melletti nyelésvizsgálat)

Betegfelvételnél az első lépés a nyelészavar szűrése, ami indirekt módon már a beteggel való első személyes találkozás előtt megtörténhet. A beteg anamnézisében szereplő hívójel: az étkezések időtartama megnyúlik, gyakori köhögés evéskor/iváskor, súlyvesztés, fej-nyak sebészeti beavatko-

zás, a nyelésben részt vevő szervek onkológiai vonatkozásai, stroke, más neurogén betegségek²⁵. A beteg ébersége és stabil respiratorikus státusza alapkövetelmény a nyelészavar ellátásában. Figyelme fenntartható, irányítható kell legyen, az utasításokat végre kell tudnia hajtani (ez utóbbit beszédértési zavar is akadályozhatja). A beteg aktív részvétele, motivált viselkedése a későbbiekben is a gyógyulás egyik kulcsmotívuma.

A beteg nyugalmi állapotában is megfigyelhető több érték, például a nyugalmi nyelésfrekvencia (tíz perces megfigyelés alatt legalább négy spontán nyálnyelést kell látnunk). Stroke-betegeknél ennél kevesebb nyelés szám előre jelezheti a dysphagiát²⁶. Az ismételt nyálnyelésvizsgálat egy performanciateszt, amikor megkérjük a beteget, hogy fél perc alatt annyszor nyeljen (üres szájtérrel, táplálék/folyadék nélkül) ahányszor csak tud (legalább három nyelést várunk)²⁷. A gége palpitiós vizsgálata során nyeléskor ellenőrizhető a gégeemelkedés mértéke és a nyelvcsont elmozdulása. Amennyiben a beteg önellátó, megfigyelhető az étkezés; a nyelészavarra utaló hívőjeleket ilyenkor jegyezhetjük (gyakori köhögés evés/ivás közben, félelem az étkezéstől, nyelés után megváltozó hangszín, szájtérből kicsurgó táplálék).

Személyes vizsgálatkor a megfelelő távolságtartásra és a beteg nem szemből, hanem oldal irányból történő vizsgálatára hívják fel a figyelmet²⁸. A nyelésben részt vevő izomzat, agyidegek vizsgálata lehetőleg szintén indirekt módon történjen; az akaratlagos (vagy kiváltott) köhögés- és garatreflex, valamint a részletes szájtüregi vizsgálat igazolt Covid-19-betegeknél lehetőleg kerülendő. A nyeléspróbák alatti köhögés és a légútvédelmi reakciók miatt a felmérés légúti aeroszolképződést generáló beavatkozásnak tekinthető, ezért védőfelszerelés használata kötelező²⁹. A beteggel töltött idő méréséklése érdekében a nyeléspróbák számát is csökkenteni ajánlott. A Covid-19-betegek nyelészavar-szűrésére standardizált eljárás jelenleg feltételezhetően nincs, azonban a más betegcsoportokon validált ágy melletti, nem műszeres vizsgálatok elvégzéséhez léteznek felmérő lapok. Stroke-betegekre szabott ágy melletti vizsgálat a Gugging Swallowing Screen (GUSS)³⁰, melynek hivatalos magyar adaptációja és validálása jelenleg az ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő Neurológiai Osztály – Stroke Centrumában zajlik.

MŰSZERES VIZSGÁLATOK

A nyelés műszeres vizsgálatában a két legelterjedtebb eljárás a szálóptikás endoszkópia, illetve a nyelésröntgen. Ezek mellett (a felszereltség és kép-

zetség, valamint a gyakorlat függvényében) léteznek még eszközök, melyek alkalmasak lehetnek a nyelészavar jellegének, súlyosságának megállapítására. A nyert (részben objektív) adatok tükrében módosítható a beteg táplálása, rehabilitációja; a gyógyulás egyes szakaszaiban megismételt vizsgálatok folyamatdiagnosztikai jelentőségűek. A két legfontosabb módszer mellett a továbbiakban ezekből is bemutatunk hármat.

Szálóptikás nyelésvizsgálat – FEES (flexible endoscopic evaluation of swallowing)

Az orral és az orrgarattal érintkező vizsgálatok átfertőzési veszélyt jelentenek a vizsgálóra, a szálóptikás endoszkópos vizsgálat épp ilyen. Akkor javasolt alkalmazni, amikor a) az ágy melletti vizsgálat nem elég informatív a nyelészavar súlyosságára és a légútvédelem biztonságára vonatkozóan; b) ha a betegnek korábban volt már aspirációs pneumóniája; c) progrediáló dysphagia tünetcsoport észlelhető (febris, köhögés, súlyvesztés stb.); d) önellátás hiánya (például nyálát nem tudja lenyelni, megtörölni) esetén, vagy ha feltételezhető a silent aspiration veszélye³¹. Amennyiben a vizsgálat halaszthatatlan, az esetet multidiszciplináris szemlélettel érdemes megközelíteni (esetmegbeszélés az ellátó személyzettel), védőfelszerelés használata kötelező, és a vizsgálat alatt lehetőleg minél kevesebb személy legyen jelen. A vizsgálati személyre érvényes a korábban már említett éberségi, együttműködési szintre vonatkozó elvárás, továbbá a hemodinamikailag és respiratorikusan stabil állapot. A szálóptikás nyelésvizsgálat egy fájdalommentes beavatkozás, mely során strukturális és (valós idejű) funkcionális vizsgálat történik a nyelést megelőzően, majd nyelés közben a garat, algarat, gége, nyelvcsőbemenet egyidejű megfigyelésével. Egy körülbelül 3,5 mm-es, hajlékony endoszkópot vezet a vizsgálatot végző orvos az orr- vagy szájtüregeren keresztül a gégebemenetbe, áttekinti az orrüregeket, az orrgarat, a szájtüreg, garat, algarat, gége területén elhelyezkedő strukturális képleteket. Ezt követően a beteg különböző konzisztenciájú (pudingállagú folyadék, híg folyadék, szilárd) táplálékot fogyaszt (többszörös konzisztenciavizsgálat). A vizsgálat során a beteg állapotától függően köhögést kiváltó félrenyelés, folyadék vagy szilárd táplálék légcsőbe kerülése előfordulhat. Felköhögés sikertelensége esetén külső segítségnyújtásra (légutak leszívása) sor kerülhet. A műszer levezetése rövid ideig kellemetlenséggel járhat (könnyezés, tüsszentés, köhögés), és a nyeléspróbákat követően légútvédelmi reakciók léphetnek fel. A vizsgálat tehát légúti aeroszol képződést generáló beavatko-

zás, és nagy körültekintéssel alkalmazandó. Ideális esetben a vizsgálat egy különálló, levegőtisztító berendezéssel ellátott, zárt szobában történik, oldalirányú vizsgálati pozícióban; a vizsgálatot követően a szobát fertőtleníteni kell.

A vírusfertőzött betegek száloptikás vizsgálatát gyakorlott személyeknek ajánlják, hogy az eljárás minél kevésbé irritálja a beteget, elkerülve a köhögést, tüszentést, illetve, hogy a vizsgálat időtartama csökkenjen. Az endoszkópos reflexvizsgálat (szándékos légbelövellés) kontraindikált. A vizsgálatot érdemes az endoszkóphoz csatlakoztatott videóval rögzíteni. Az eredményt standard nemzetközi skálákon lehet értelmezni (például PAS-Penetration-Aspiraton Scale)³². A vizsgálat eredményei az MDT-vel megvitathatók, az ápolási, táplálási és terápiás terv eszerint módosítható.

Nyelésröntgen – VFSS (Videofluoroscopic Swallowing Study)

A FEES-hez viszonyítva általánosságban elmondható, hogy a nyelésröntgen biztonságosabb módszer a noninvazivitás és a vizsgálat közben alkalmazható távolság miatt. A folyadék ivását követően potenciálisan fellépő köhögés miatt azonban ez is légúti aeroszolképződéssel járó folyamat, és körültekintéssel alkalmazandó. A FEES ágy mellett is végezhető, azonban a röntgenvizsgálat helyszíne kötött, így a beteg szállítása közbeni átfertőzés lehetőségét is figyelembe kell venni; csak nagyon indokolt esetekben érdemes elvégezni az MDT-vel való egyeztetést követően. A beteg ébersége, együttműködési készsége, illetve önellátási képessége (végre tudja-e hajtani a kért utasításokat segítség nélkül?) alapvető fontosságú a vizsgálat sikeres kimenetele érdekében. Több ajánlás is kitér a vizsgálohelyiség szellőztetésére és a vizsgálatot követő fertőtlenítésre. A FEES-sel szemben az VFSS előnye, hogy a nyelés pillanata is látszik (az endoszkópos vizsgálatnál ekkor „white out” jelenség van, az optika nekinyomódik a garatfalnak), továbbá az aspiráció aránya is megítélhető, illetve a nyelésben részt vevő anatómiai képletek mozgása is látszik, a bolus tranzitideje meghatározható, ami a nyelés egyes fázisainak időtartamára informatív.

További műszeres vizsgálatok

Pharyngooesophagealis manometria

A FEES-hez hasonlóan magasabb kockázatú eljárás, az orron keresztül történő manometriás katéterrel történő behatolás miatt. A vizsgálat során a tápcsatorna nyomásviszonyaira lehet következtetni, az oropharyngealis dysphagia diagnosztikájában ezért

kevésbé alkalmazott (inkább kiegészítő) vizsgálat. A motilitásvizsgálatokra tett ajánlásokat bővebben az *American Neurogastroenterology and Motility Society* kiadványában találjuk³³.

A nyelés ultrahangos vizsgálata

Kevésbé elterjedt eljárás, amivel a nyelv, a nyelvcsont és a gége mozgásáról, így az orális és pharyngealis nyelési fázisokról nyerhető információ. Noninvazív és sugárterhelés-mentes jellege miatt elképzelhető, hogy a jövőben gyakrabban alkalmazzák majd. Az ultrahangos nyelésvizsgálatról bővebben Hsiao és munkatársai összefoglalójában olvashatunk³⁴.

A nyelv és a perioralis izomzat nyomáserejének mérése

A vizsgálat során egy kisméretű szilikonballont kell a betegnek a nyelvvel a szájpaddásához, illetve ajakizmaival a fogához (fogak hiányában a fogínyre illesztett spatulához) préselni. A ballon egy vékony csővel csatlakozik egy nyomásmérőhöz, ami kPa-ban méri a beteg teljesítményét. Stroke-betegknél összefüggést találtak a nyelv csökkent nyomásereje és az oropharyngealis dysphagia között³⁵. A szájüregi váladékkal történő érintkezés miatt körültekintéssel alkalmazandó.

REHABILITÁCIÓ

A nyelészavar jellegének, súlyosságának megállapítását követően a vizsgálatokhoz hasonló óvatossággal kell megközelíteni a rehabilitációt is. A beteggel való foglalkozások időtartamának rövidítése, gyakoriságának csökkentése, a legszükségesebb technikák megtanítása (lehetőség szerint halasztása) mellett szintén kerülendő a légúti aeroszolképződést generáló eljárások. Hangsúlyt kapnak viszont a kompenzációs technikák az aktív gyakorlatokkal szemben. Kompenzációs módszer az ételek állagának, sűrűségének/konzisztenciájának módosítása, az étkezéshez használt eszközök adaptálása a megváltozott funkciók figyelembevételével, illetve a megfelelő testtartás felvétele a biztonságos nyelés érdekében.

Az aktív stimulációt igénylő eljárások, mint a termikus-taktilis ingerlés vagy a légzőizomzat edzése kerülendő, vagy körültekintéssel alkalmazandó. A többlépcsős nyelésgyakorlatok gyakran tartalmaznak köhögési elemet (például supraglotticus vagy super-supraglotticus nyelés), ami fertőzésveszélyt jelent, így kerülendő. A szájhigiéné fenntartása minden nyelészavaros betegnél igen fontos, és a beteg önállóságát szorgalmazza³⁶. Segítség esetén védőfelszerelés használata ajánlott. Kórházi emíziót követően teleterápia/telemedicina javasolt.

A stroke lehet a Covid-19-fertőzés szövődménye is. Irodalmi adatok szerint ez a betegség 10. napja körül a leggyakoribb, előfordulását 2,5–5,9% körül adják meg. Hess és munkatársai³⁷ szerint az ok nem világos, de a szepszis indukálta coagulopathia, az endothel-diszfunkció járulhat hozzá a fokozott thromboshajlamhoz. Az antifoszfolipid antitestek megjelenését is valószínűleg a vírusfertőzés váltja ki. A stroke sok esetben nem a megszokott jellemzőket mutatja. Egyértelműen domináns a vénás oldali cardiovascularis esemény³⁸. Oxley és munkatársai³⁹ öt fiatal betegükről beszámolva kiemelik a Covid-19 szövődményének tekintett stroke másik jellegzetességét: szokatlanul gyakori a nagyérelváltozásra visszavezethető agyi érkatasztrófa. A pandémia a stroke-ellátás szervezését is felülírta, hogy a kórházba érkező akut beteg miatt a továbbfertőzés minimális legyen. Baracchini és munkatársai⁴⁰ a stroke-kal, TIA-val kórházba érkezők számának csökkenését figyelték meg a járvány idején, és feltételezték, hogy a családorvosok hozzáállása a beutalások tekintetében változott. Magunk több módon vizsgáltuk, hogy a stroke valóban kevesebbe a pandémia idején, vagy a betegek félelmükben otthon maradnak. A tapasztalataink és a háziorsosoktól szerzett információk egyértelműen az előbbi lehetőség mellett szólnak, ellátás nélkül maradt akut betegről tudomást nem szereztünk. A stroke-esetek számának csökkenését eredményező okokat később elemezni kell.

A Covid-19-járvány idején a stroke-betegek ellátásában is új szempontok érvényesülnek. Alapvető, hogy az agyi érkatasztrófa sürgősségi kórkép, amely esetén továbbra is biztosítani kell a szükséges kezelést. Akut stroke-ban elsőként el kell dönteni, hogy a beteg alkalmas-e thrombolysisre és/vagy thrombectomiára. A beavatkozások időablaka nem nőtt meg a járvány idején. A sokszor döntő heteroanamnézisre nincs mód, a beteget éppen a járványügyi helyzet miatt gyakran hozzátartozó nem kíséri. Az akut terápia szoros időablaka miatt sokszor később derül ki a fertőzöttség, amikor már a beteg a személyzettel, a betegtársakkal szoros kapcsolatba került. Az ellátás ebben a szakaszban jó eséllyel a szubintenzív egységben történik, így az izoláció, még inkább a kiemelt adottságú ellátó hely átmeneti szüneteltetése ellátási zavart okozhat.

Már az akut-szubakut szakban a stroke-beteg gyakran lázas, ami a fertőzésnek is tünete. Az előre, tudatosan megtervezett, helyi adottságot figyelembe vevő eljárásrendek, betegutak, az alkalmazott gyorsesztek csökkenthetik a kockázatot. A betegek mellett a dolgozók védelmét is biztosítani kell, a

kieső dolgozók pótlása miatt a személyzet megfeszített munkára kényszerül, a máshonnan átirányított személyzet a helyi viszonyokat nem mindig ismeri teljesen. A helyzet hosszabb távú előnye lehet, hogy lökést ad a telemedicina térnyerésének.

Magyarországon adott szakmák által megalkotott szakmai kollégiumi állásfoglalások is születtek a szakmaspecifikus ellátásra vonatkozóan, rendszeresen jelentek/jelennek meg aktualizált eljárásrendek. Az ESPEN (Európai Táplálástudományi Társaság) is megfogalmazta a pandémia idejére vonatkozó ajánlásait⁴¹.

Megbeszélés

A Covid-19 során a szervezet egésze beteg, a tünetek szerteágazóak, a betegség magas mortalitású. A Covid-19- és a stroke-betegre vonatkozóan egyaránt igaz: nem csak a test beteg, a kognitív funkciók is változnak, ami hatással van az izmok mozgására és koordinációjára. A táplálkozás nehezítetté válik, rágási és nyelési problémák léphetnek fel. A dysphagia előfordulása a kritikus állapotú betegek esetében 10,3%, ebből 60,4% esetében a kórházból való elbocsátáskor is fennáll⁹. A posztintubációs dysphagia a hosszan tartó kórházi kezelésen kívül összefüggésben van a mechanikus lélegeztetés időtartamával, és negatívan befolyásolja a per os étkezéshez való visszatérést¹⁵. Endotrachealis intubációt igénylő betegek esetében a dysphagia előfordulásának mechanikai és kognitív oka van. A Covid-19-fertőzötteknek, amennyiben per os tudnak táplálkozni, energiával és fehérjével dúsított étrendet kell biztosítani. Diabetes mellitusban is szenvedő betegek esetében dietetikai konzultáció szükséges. A könnyű emészthetőség érdekében a lágy/folyékony étrendet kell előnyben részesíteni, illetve dysphagia esetén a textúramódosított étrendet kell alkalmazni. Amennyiben a per os bevitel nem elégséges, táplálékkiegészítésként iható tápszert javasolt adni az energia- és fehérjeszükséglet biztosítására. Olyan betegeknél, akiknél a per os táplálás nem lehetséges, 48 órán belül el kell kezdeni a korai enterális táplálást. Az EEN előnye, hogy a GI traktus funkciójának és szerkezetének megőrzésével támogatja az immunrendszert, és modulálja a metabolikus választ, javítva így a túlélést¹⁶. A Covid-19-betegek táplálásterápiás igényeinek biztosításában, a diéta megválasztásában (kiemelten az intenzív osztályon), a táplálkozási értékelésben, a dysphagia diétájának táplálásterápiás megoldásaiban a szakorvos mellett a multidiszciplináris táplálásterápiás team kiemelt tagjaként a dietetikus nyújt szakmai segítséget. A logopédus munkája is

elengedhetetlen része a dysphagiás betegek gondozásának. Az első feladat a pandémia alatt is a nyelészavar felismerése, az anamnézisben szereplő „hívójelek” észrevétele²⁵.

A stroke a Covid-19-fertőzés egyik lehetséges szövődménye, feltehetően a sepszis indukálta coagulopathia, az endothel-diszfunkció járulhat hozzá a fokozott thrombosis hajlamhoz³⁷.

A fertőzés szövődményeként kialakuló stroke sok esetben másként viselkedik a „megszokotthoz” képest: domináns a vénás oldali cardiovascularis esemény³⁸, relatíve gyakori a fiatal betegek nagyérelváltózásra visszavezethető agyi érkatasztrófá-

ja³⁹. A stroke-ellátás szervezése változott: a triázolás rendszerszintű lett itt is. Úgy tűnik, kevesebb a stroke a járvány idején, de mindenkinek meg kell kapnia a megfelelő ellátást.

Összefoglalás

A Covid-19-pandémia új megvilágításba helyezte az akut stroke-betegek táplálásterápiáját is, az alapelvek azonban változatlanok. A járvány idején szerzett új tapasztalatok a pandémiát követően is hasznosíthatók lesznek.

IRODALOM

1. Li H, Liua SM, Yub XH, Tanga SL, Tanga CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
2. Schefold JC, Berger D, Zurcher P, et al. Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients (DYnAMICS): a prospective observational trial. *Crit Care Med* 2017;45:2061-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002765>
3. Dénes Z. Táplálásterápia a stroke rehabilitációban. *Háziórv Továbbk Szle* 2008;13:272-5.
4. Magyar Stroke Társaság és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozata. Egészségügyi szakmai irányelv a stroke-betegek táplálásterápiájáról. *Ideggyogy Sz Proceedings* 2017;(2):189-228.
5. Burgos R, Breton I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2018;37:354-96. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
6. Wirth R, Smoliner C, Jäger M, Warnecke T, Leischker AH, Dziewas R. The DGEM Steering Committee. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp & Trans Stroke Med* 2013;5:14. <https://doi.org/10.1186/2040-7378-5-14>
7. Bereczki D, Stang R, Böjti P, Kovács T. A SARS-CoV-2 koronavírus által okozott COVID-19-járvány neurológiai vonatkozásai. *Ideggyogy Sz* 2020;73:5-6. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0171>
8. Szóts M, Péterfi A, Geröly J, Nagy F. Covid-19-encephalitis-esetünk és a betegség egyéb neurológiai szövődményei. *Ideggyogy Sz* 2020;73:11-2. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0427>
9. Al-Muhanna N, Béres-Molnár KA, 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>
10. Kumar M, Taki K, Gahlot R, Sharma A, Dhangar K. A chronicle of SARS-CoV-2: part-I - epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. *Sci Total Environ* 2020;15(734):139278. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139278>
11. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *J Headache* 2020, American Headache Society. <https://doi.org/10.1111/head.13856>
12. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *GeroSci* 2020;42:1547-78. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00272-3>
13. Dziewas R, Warnecke T, Zurcher P, Schefold JC. Dysphagia in COVID-19 -multilevel damage to the swallowing network? *Eur J Neurol* 2020:e46-7. <https://doi.org/10.1111/ene.14367>
14. Schefold JC, Berger D, Zurcher P, et al. Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients (DYnAMICS): a prospective observational trial. *Crit Care Med* 2017;45:2061-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002765>
15. Frajkova Z, Tedla M, Tedlova E, Suchankova M, Geneid A. Postintubation dysphagia during COVID 19 outbreak contemporary review. *J Dysph* 2020;35:549-57. <https://doi.org/10.1007/s00455-020-10139-6>
16. Anbar R, Poulin D, Dolgich-Maza M, Refaeli R, Gilad D. Feeding the critically ill mechanically ventilated patient during the Covid-19 epidemic nutrition guidelines for dietitians. <http://www.efad.org/en-us/covid-19-resources-research-and-information/2-critical-care/>
17. Muharib D, Al-Mohaisen N. Medical nutrition therapy for COVID-19- quick guide. <http://www.efad.org/en-us/covid-19-resources-research-and-information/2-critical-care/>
18. Formisano E, et al. Nutritional therapy for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Practical protocol from a single center highly affected by an outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Nutr* 2021;111048(82):4. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111048>
19. Kim D, Lee KE. Nutrition care management practices for in-patients with dysphagia in korean clinical settings. *Clin Nutr Res* 2019;8:272-83. <https://doi.org/10.7762/cnr.2019.8.4.272>
20. Klompas M, Baker M, Rhee C. What is an aerosol-generating procedure? *JAMA Surg* 2021;156:113-4. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6643>
21. EMMI. Egészségügyi Szakmai Kollégium Fül-orr-gégészeti Tagozat ajánlása a COVID-19 ellátásrenddel kapcsolatban. <https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3480> letöltve: 2021.03.11
22. Magyar Rehabilitációs Társaság Klinikai Logopédia Szekciója, a Magyar Logopédusok Szakmai Szövetsége, az

- ELTE BGGYK GYMRI Logopédiai szakcsoportja és az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet állásfoglalása a COVID-19 betegek ellátását illetően. <http://www.mlszsz.hu/index.php?start=6> letöltve: 2021.03.19
23. Vergara J, Skoretz SA, Brodsky MB, Miles A, Langmore SE, Wallace S, et al. Assessment, diagnosis, and treatment of dysphagia in patients infected with SARS-CoV-2: a review of the literature and international guidelines. *Am J Speech Lang Pathol* 2020;29:2242-53. https://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-20-00163
 24. The Irish Association of Speech and Language Therapists [IASLT]. (2020) IASLT COVID-19 Guidance for IASLT Members. <https://www.iaslt.ie/documents/public-information/COVID%2019%20IASLT%20Guidelines/IASLT%20COVID-19%20Guidance%20March2020.pdf> letöltve: 2021.03.20
 25. Johnson KL, Speirs L, Mitchell A, Przybyl H, Anderson D, Manos B, et al. Validation of a postextubation dysphagia screening tool for patients after prolonged endotracheal intubation. *Am J Crit Care* 2018;27:89-96. <https://doi.org/10.4037/ajcc2018483>
 26. Crary MA, Carnaby GD, Sia I, Khanna A, Waters MF. Spontaneous swallowing frequency has potential to identify dysphagia in acute stroke. *Stroke* 2013;44:3452-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003048>
 27. Oguchi K, Saitoh E, Mizuno M, Baba M, Okui M, Suzuki M. The repetitive saliva swallowing test (RSST) as a screening test of functional dysphagia normal values of RSST. *Jpn J Rehabil Med* 2000;37:375-82. <https://doi.org/10.2490/jjrm1963.37.375>
 28. Royal College of Speech and Language Therapists. (2020). RCSLT guidance. <https://www.rcslt.org/learning/covid-19/rcsltguidance> letöltve: 2021.03.20
 29. American Speech-Language-Hearing Association. (2020). ASHA guidance to SLPs regarding aerosol generating procedures. <https://www.asha.org/slp/healthcare/asha-guidance-to-slp-regarding-aerosol-generating-procedures/> letöltve: 2021.03.20
 30. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, et al. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-52. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.483933>
 31. Vergara J, Skoretz SA, Brodsky MB, Miles A, Langmore SE, Wallace S, et al. Assessment, diagnosis, and treatment of dysphagia in patients infected with SARS-CoV-2: a review of the literature and international guidelines. *Am J Speech Lang Pathol* 2020;29:2242-53. https://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-20-00163
 32. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysph* 1996;11:93-8. <https://doi.org/10.1007/BF00417897>
 33. Baker JR, Moshiree B, Rao S, Neshatian L, Nguyen L, Chey WD, et al. American Neurogastroenterology and Motility Society task force recommendations for resumption of motility laboratory operations during the COVID-19 Pandemic. *Am J Gastroent* 2020;115:1575-83. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000823>
 34. Hsiao M-Y, Wahyuni LK, Wang T-G. Ultrasonography in assessing oropharyngeal dysphagia. *J of Med Ultras* 2013; 21:181-8. <https://doi.org/10.1016/j.jmu.2013.10.008>
 35. Lee JH, Kim HS, Yun DH, et al. The relationship between tongue pressure and oral dysphagia in stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2016;40:620-8. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.4.620>
 36. Müller F. Oral hygiene reduces the mortality from aspiration pneumonia in frail elders. *J Dent Res* 2015;94:14S-16S. <https://doi.org/10.1177/0022034514552494>
 37. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Resear* 2020;11:322-5. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
 38. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. On behalf of the Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Resear* 2020;191:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
 39. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;NEJMc2009787. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
 40. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, Cianci V, Cattelan AM, Tiberio I, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci* 2020;41:1003-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04375-9>
 41. Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P, endorsed by the ESPEN Council. Espen expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with Sars-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020;PII: S0261-5614(20)30140-0.

CHOLINESTERASE INHIBITORS AND MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER AND NON-ALZHEIMER DEMENTIAS

Nóra BALÁZS¹, Dániel BERECKZI^{1,2}, Tibor KOVÁCS^{1,2}

¹Semmelweis University, Department of Neurology, Budapest
²MTA-SE Neuroepidemiological Research Group ELKH, Budapest



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0379> | www.elitmed.hu

A KOLINÉSZTERÁZ-GÁTLÓK ÉS A MEMANTIN HASZNÁLATA ALZHEIMER- ÉS NEM ALZHEIMER EREDETŰ DEMENTIÁKBAN

Balázs N, MD; Bereczki D, MD, PhD, DSc; Kovács T, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2021;74(11–12):379–387.

In aging societies, the morbidity and mortality of dementia is increasing at a significant rate, thereby imposing burden on healthcare, economy and the society as well. Patients' and caregivers' quality of life and life expectancy are greatly determined by the early diagnosis and the initiation of available symptomatic treatments. Cholinesterase inhibitors and memantine have been the cornerstones of Alzheimer's therapy for approximately two decades and over the years, more and more experience has been gained on their use in non-Alzheimer's dementias too. The aim of our work was to provide a comprehensive summary about the use of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias.

Keywords: dementia, therapy, treatment, cholinesterase inhibitors, memantine

Az öregedő társadalmakban a demencia morbiditása és mortalitása jelentős ütemben növekszik, kifejezett terhet róva így az egészségügyre, a gazdaságra és a társadalom egészére egyaránt. A betegek és gondozók életminőségét és életkilátásait a mihamarabbi diagnózis és az elérhető kezelések megkezdése nagymértékben meghatározza. A rendelkezésre álló kolinészteráz-gátlók és a memantin megközelítőleg két évtizede az Alzheimer-kór terápiájának alappillérei, de az évek során egyre több tapasztalat gyűlt össze a nem Alzheimer-kór okozta egyéb demenciát okozó körkékben való alkalmazásról is. Munkánk célja, hogy átfogó összefoglalót adjunk a kolinészteráz-gátlók és a memantin használatáról, jellemzőiről és hatásairól Alzheimer- és nem Alzheimer eredetű demenciákban.

Kulcsszavak: demencia, terápia, kezelés, kolinészteráz-gátlók, memantin

Correspondent: Nóra BALÁZS MD, Semmelweis University, Department of Neurology; H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Phone: +361/210-0330, fax: +361/210-1368, e-mail: balazs.nora@med.semmelweis-univ.hu
<https://orcid.org/0000-0003-3030-2563>

Érkezett: 2021. április 14. Elfogadva: 2021. szeptember 9.

Dementia is becoming a highly prevalent chronic neurodegenerative disease in the rapidly ageing population. Approximately 45-50 million people lived with dementia worldwide in 2015, and this number is expected to increase to 130 million by 2050. In addition to its huge economic burden, it has harmful effects on patients' and caregivers' quality of life and life expectancy. Recognition and assessment of dementia together with the development of effective and comprehensive care plans are

important in reducing the disease burden. The common feature of disorders with dementia is the acquired, progressive and irreversible neuronal loss. The etiology is diverse, abnormal protein accumulation, stroke or trauma-associated cell loss can also lead to dementia¹.

Dementia refers to a clinical syndrome characterized by progressive cognitive decline that interferes with the ability to function independently. Patients with an objective cognitive involvement

Table 1. Main symptoms of dementia¹. These symptoms can be present individually, but commonly various psychopathological features co-occur simultaneously in the same patient. Different profiles of neuropsychiatric symptoms could emerge in each subtype of dementia, even at early stages

Cognitive deficits	BPSD	Sleep	Physical
Short-term memory loss	Aggression	Altered sleep-wake cycle	Gait impairment
Long-term memory loss (later stages)	Disinhibition	Rapid eye movement (REM) behavior disorder	Parkinsonism
Executive dysfunctions	Agitation		Seizures
Visuospatial disabilities	Anxiety		Myoclonus
Language disorders: anomia	Elation		Dysarthria, dysphagia
semantic deficits	Irritability		Incontinence
aphasia (fluent, non-fluent, logopenic)	Depression		
	Apathy		
	Delusions		
	Hallucinations		
	Anosognosia		

BPSD: behavioral and psychological symptoms of dementia

but preserved daily activity are considered to have mild cognitive impairment (MCI)². In addition to the cognitive deficit, behavioral and psychological symptoms (BPSD), sleeping and movement disorders may also be associated (**Table 1**).

BPSD affects a notable proportion of patients with dementia, irrespective of its subtype and is associated with poor outcomes such as distress, both in the person with dementia and the caregiver, long-term hospital and institutional stays and admissions, and misuse of medications³.

Non-pharmacologic therapy primarily includes cognitive stimulation and rehabilitation, risk factor modification, social support, assistance with activities of daily living, long-term health care financial planning and providing support to caregivers. The currently available pharmacological treatments are only symptomatic, targeting neurotransmitter disturbances in the brain, aiming to slow the progression of dementia; disease-modifying pharmacotherapies are just entering to the clinical use with the approval of aducanumab by the Federal Drug Administration (FDA) in the USA in June, 2021⁴.

Methods

Our aim was to summarize the effects and indications and recent experiences with cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias, by reviewing the existing literature using common online sources (eg, PubMed, Scopus). Recent available relevant studies were cited appropriately, but there was no aim to compile a systematic review.

Discussion

CHOLINESTERASE INHIBITORS

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, it accounts for 60-80% of all cases⁵. The main neurochemical alteration in AD is the damage of the cholinergic transmission (**Figure 1**) due to the progressive and excessive loss of cholinergic synapses and neurons, especially in the basal forebrain, as the main cholinergic center of the brain having heavy interconnections with the amygdala, hippocampus, entorhinal cortex and the neocortex, indicating a crucial role in modulation of memory- and attention-related processes⁵. Not only cognition but also psychiatric and behavioral symptoms have been associated with disturbances of the cholinergic transmission.

Due to the cell loss, acetylcholine (ACh) levels continuously decline as AD advances. In addition to the decreasing level of ACh, loss of pre- and postsynaptic nicotinic and muscarinic M₂ presynaptic receptors were found, while the number of postsynaptic M1 receptors did not change (but they were dysfunctional)^{6,7}.

Anticholinergic drugs impair cognitive and memory functions and have a potential to induce psychotic symptoms, including hallucinations³. The negative cognitive effects of cumulative anticholinergic drugs in older adults may not be transient, cognitively normal adults taking anticholinergic medication had reduced total cortical and increased ventricular volumes. In addition, there is a significant longitudinal association between anticholinergic use and later progression to MCI or AD dementia⁸.

The possible ways to support the functioning of the affected cholinergic transmission are: (1) enhancing the synthesis of ACh (e.g. with precursors), (2) applying cholinergic receptor agonists or (3) prolonging the effect of ACh by inhibiting its elimination. The first two opportunities had no clinically meaningful benefits in AD and/or had been associated with high levels of adverse effects and poor tolerability^{6,9}. The third option is the group of cholinesterase inhibitors (ChEi).

Tacrine was the first ChEi used in clinical practice, but it is no longer available because of its side effects. Nowadays donepezil, rivastigmine and galantamine are the available drugs to treat AD (Table 2). In addition, huperzine A is also licensed in China as an anti-AD drug with ChEi and non-cholinergic disease modifying effects, being also available as a nutraceutical in the USA¹⁰.

In addition to AChE inhibition, donepezil has effects at molecular and cellular levels as well, including inhibition of glutamate-induced excitotoxicity, reduction of inflammatory effects through different mechanisms and induction of a neuroprotective isoform of AChE¹¹. Galantamine is an allosteric potentiating ligand of the nicotinic ACh receptors, thereby has a potentiating role in learning and memory functions (Figure 1)^{7,11}. Rivastigmine also inhibits butyrylcholinesterase¹¹.

ChEis have various dose-dependent cholinergic side-effects, including gastrointestinal (loss of appetite, nausea, vomiting and diarrhea), cardiac (bradycardia and heart blocks) and genitourinary (bladder outflow obstruction) symptoms, as well as insomnia, muscle cramps and weakness¹¹. A slow titration dosing regimen is suggested to reach the

recommended dose and minimize adverse effects. In case of intolerable side-effects, the drug should be discontinued and a different ChEi can be prescribed; there is no evidence of any differences between them in terms of efficacy in AD¹.

Alzheimer's disease

ChEis are approved for the treatment of mild and moderate AD dementia. In addition, donepezil and rivastigmine are also approved for use in severe stage of AD dementia^{12,13}. Use of ChEis in AD results improvement in cognitive functions, in global clinical state, and in activities of daily living (ADL)¹⁴. Cognitive function is usually assessed by using the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) or Mini Mental State Examination (MMSE) tests. Compared to placebo, ChEis showed improvement on the ADAS-Cog (mean -2,7 points) and MMSE (mean 1,0 points) test scores after 6 months of treatment¹⁵.

In addition to the cognitive improvement, ChEis have an influence on BPSD, especially on mood symptoms, apathy, and aberrant motor behavior³. Treatment with ChEis may delay admission to residential and nursing home care¹⁴.

AD is a genetically, pathologically and clinically heterogeneous syndrome, therefore only approximately 40% of patients taking ChEis have a good response; however, it is difficult to predict who will respond to the drugs¹⁶. The pathological damage caused by the tau-containing neurofibrillary tangles (NFT) in the nucleus basalis of Meynert (nbM) might be a critical element determining this response. Depending on the involvement of the lim-

Table 2. Main features of cholinesterase inhibitors^{1,11}

Drug	Mechanism of action	Form	Dosage Minimum effective dose	Recommended dose	Metabolism Elimination (plasma half-life)
Donepezil	reversible AChE inhibitor + molecular and cellular level	tablet	1×5 mg	1×10 mg 1×23 mg*	CYP450 renal (70h)
Rivastigmine	pseudo-irreversible AChE and BChE inhibitor	capsule, oral solution transdermal patch	2×3 mg –	2×6 mg 9.5 mg/24h 13.3 mg/24h**	non-hepatic renal (1h)
Galantamine	competitive reversible AChE inhibitor + nicotinic receptor allosteric potentiating ligand	capsule tablet, oral solution	1×16 mg 2×8 mg	1×24 mg 2×12 mg	CYP450 hepatic (8-10h)

*treatment for moderate to severe AD, †: mild to moderate Parkinson's disease dementia^{12,13}
AChE: acetylcholinesterase, BChE: butyrylcholinesterase

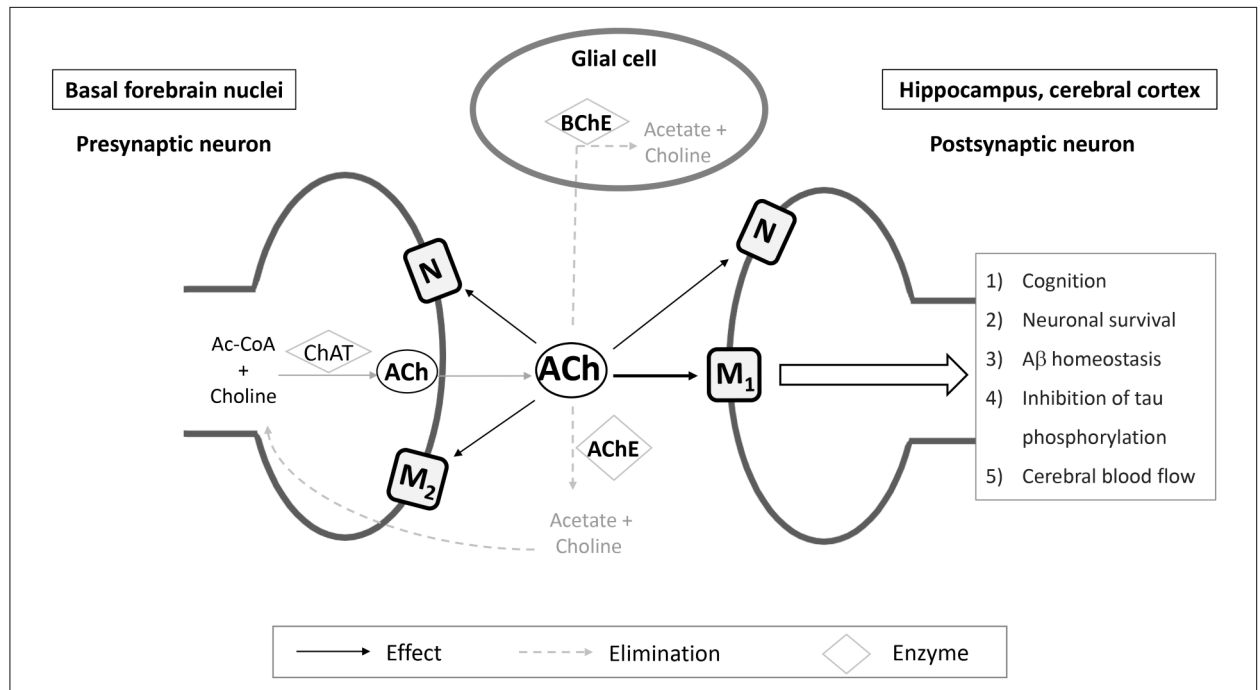


Figure 1. The schematic representation of the cholinergic system of brain. Basal forebrain fibers originating from distinct neuron clusters differentially innervate separate areas of the cerebral cortex, hippocampus and amygdala. ACh is synthesized from two precursors, acetyl coenzyme A and choline by the enzyme ChAT, stored in vesicles and released by biochemical signals to the synaptic cleft, where it acts on different pre- and postsynaptic receptors. The main effects are mediated through M1 receptors. M2 receptor is the main inhibitory auto-receptor, contributing to the suppression of presynaptic ACh release. Among the N receptors, the homomeric $\alpha 7$ N receptor is one of the most abundant in the nervous system. Postsynaptic $\alpha 7$ N receptor enhances the neuronal firing rates contributing to the hippocampal long-term potentiation, a neuronal-level component of learning and memory. Activation of presynaptic nicotinic ACh receptors has been shown to augment the release of a number of neurotransmitters including ACh, monoamines, and glutamate. ACh is eliminated by the AChE and partially and especially in the glial cells by the BChE. BChE activity is prominent in hippocampus, temporal cortical regions and it is attached to senile plaques in AD⁵⁻⁷

Ac-CoA: acetyl coenzyme A, ChAT: choline acetyltransferase, ACh: acetylcholine, AChE: acetylcholinesterase, BChE: butyrylcholinesterase, A β : β -amyloid, M1 and M2: muscarinic receptors subtypes 1 and 2, N: nicotinic receptors

bic structures (including the nbM), three different subtypes of AD were described: (1) hippocampal sparing (relatively spared hippocampal formation compared to the neocortex), (2) limbic predominant (severely involved hippocampus compared to the relatively spared neocortex) and (3) typical AD pattern, where NFT pathology is balanced between the two forms. Greater NFT accumulation and the lowest number of surviving nbM neurons were observed in the hippocampal sparing type, compared to the typical AD and limbic predominant subtypes¹⁷. As a result of this, different patterns of NFT accumulation in the nbM are associated with different responses to ChEis. In addition to the neuropathological variations (including comorbid neuropathologies), environmental factors, cognitive profile at baseline, the degree of autonomy of the

patients at the beginning of therapy and lifestyle might also affect the long-term response to ChEI treatment as well¹⁶.

Mild cognitive impairment

There is uncertainty about the treatment of MCI with ChEis as the neuropathological heterogeneity of MCI makes it difficult to analyze the effect of ChEis. ChEis do not result in clinically significant improvement in cognitive functions and global clinical state of patients with MCI, although it is difficult to measure changes in mild symptoms, and side-effects were present¹⁸. Donepezil has been shown to reduce the progression of hippocampal atrophy in patients with mild and moderate AD and in patients in prodromal stage as well¹⁹, raising the

possibility of a disease-modifying effect of ChEis and a meta-analysis by *Matsunaga et al*¹⁸ suggests that ChEis may reduce the MCI-dementia progression. However, these outcomes are not sufficient to recommend ChEis for MCI patients and ChEis are not approved in this indication. Emphasis should be placed on screening and regular monitoring of MCI patients to detect MCI-dementia conversion earlier and to start the treatment as soon as possible.

Non-Alzheimer dementias

In addition to AD, rivastigmine is also approved for the treatment of mild to moderate Parkinson's disease dementia (PDD) by the FDA and the European Medicines Agency¹. However, ChEis could be beneficial in other types of dementias with proven cholinergic deficit, such as dementia with Lewy bodies (DLB) and vascular dementias (VaD)^{20, 21}. Hereinafter the outcomes with ChEis in different types of dementia are summarized.

Dementia with Lewy bodies

In AD with concomitant Lewy bodies (LB), NFT pathology in the nbM is relatively milder compared to pure AD, however the loss of large cholinergic neurons is similar, suggesting the role of α -synuclein (the main constituent of LBs) in the process. The neuronal loss of the nbM is similar or more extensive in Parkinson's disease (PD) than in AD and even more pronounced in PDD and DLB cases²⁰.

PDD and DLB are clinically and pathologically overlapping disorders, also named as LB-associated dementias. The core clinical features of probable DLB are: (1) fluctuating cognitive functions, especially alertness and attention; (2) well-formed and detailed recurrent visual hallucinations; (3) REM sleep behavior disorder; (4) one or more spontaneous cardinal features of parkinsonism (bradykinesia, rigidity or resting tremor). The diagnosis is supported by (1) severe sensitivity to antipsychotics; (2) postural instability; (3) repeated falls; (4) syncope and other transient non-responsive episodes; (5) severe autonomic dysfunction; (6) hypersomnia; (7) hyposmia; and (8) BPSD signs, such as non-visual hallucinations, systematized delusions, apathy, anxiety or depression²². In general, PDD is diagnosed when cognitive impairment develops in the setting of well-established PD²³. For the diagnosis of DLB, cognitive impairment must precede parkinsonian motor signs or it develops within one year after the parkinsonism²². LB mixed with AD pathology is common and direct biomarker evidence of LB pathology is not yet available for

clinical diagnosis, therefore many DLB cases are missed or misdiagnosed.

In LB-associated dementias the use of ChEis to treat cognitive decline, psychiatric disturbances, ADL, and global functions was effective without detrimental effects on motor function. For cognitive functions, donepezil was the most effective while galantamine did not have substantial effect. Behavioral symptoms (apathy, visual hallucinations and delusions) were significantly improved by rivastigmine^{22, 24}.

Vascular dementia

VaD, as the second most common cause of dementia, covers a broad spectrum of cognitive impairment caused by cerebrovascular diseases, including small vessel disease and territorial and strategic infarcts. It often occurs in conjunction with AD pathology resulting in mixed dementia¹⁴, leading to difficulty in the differentiation of the origin of the cholinergic deficit seen in VaD. The cholinergic deficit found in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a pure form of VaD, suggests that cholinergic transmission is damaged in VaD as well²¹. Patients with donepezil (5 and 10 mg) or galantamine (16 and 24 mg) therapy showed improvement in cognitive tests, while rivastigmine had no substantial effect on cognition²⁵. Examining a wider range of outcomes, the meta-analysis of *Jin* and *Liu*²⁶ found, that the effect of ChEis on cognitive functions was similar, but without improvement on ADL and BPSD domains. The clinical heterogeneity of VaD limits the general validity of outcome data, the effect of treatment on specific patients or subgroups might be different.

Frontotemporal dementia (FTD)

FTD is the second most common dementia subtype under 65 years of age, accounting about 10% of all dementia cases, encompassing diseases with heterogeneous clinical and pathological phenotypes. The cholinergic system is relatively preserved in FTD. Evidence suggests that ChEis are not effective in FTD or they might even worsen the condition by exacerbating behavioral symptoms²⁷.

Other conditions

In addition to the most common forms of dementia, there are several studies (most of them with small sample sizes) about the use of ChEis in other conditions with cognitive impairment.

In patients with Huntington's disease, medium-term use of ChEis improved the results of the verbal fluency tests, but short-term effect was not seen²⁸.

Table 3. Effects of memantine on different neurotransmitter systems^{7, 32, 34}. Main effect of memantine is to antagonize an overactive glutamatergic system (causing neuronal cell loss) through the NMDA receptors. The other mechanisms of action are not fully elucidated but they probably have positive effects on learning and cognitive functions

Neuro-transmitter	Normal function	Pathological function	Target receptor	Mechanism of action	Effect
Glutamate	Main excitatory system Learning, memory neuronal plasticity	Ca ²⁺ influx induced cell death Increased amyloid production	NMDA	Uncompetitive antagonist	Reduce cell death Reduction of tau phosphorylation May upregulate NMDA receptor expression
Serotonin	Mediate fast excitatory synaptic transmission	Inhibition of LTP and memory	5-HT ₃	Non-competitive antagonist	Facilitates learning, cognitive performance Antiemetics
Acetylcholine	Learning, memory, LTP Augment release of neurotransmitters, e.g. glutamate	Inhibition of LTP and memory	α ₇ N	Non-competitive antagonist	Nicotinic receptor upregulation Paradox facilitation of LTP

LTP: long-term potentiation, NMDA: N-methyl-D-aspartate glutamate receptor, 5-HT₃: 5-hydroxytryptamine 3 serotonin receptor; α₇ N: homomeric α₇ nicotinic acetylcholine receptor

Approximately 70% of patients with multiple sclerosis are affected by cognitive deficits at all stages and in all subtypes of the disease. ChEis did not result in improvement in memory or BPSD domains²⁹.

In the chronic phase of traumatic brain injury (TBI), hypocholinergic state contributes to cognitive decline. An attempt was made to perform a meta-analysis of the studies using ChEis in TBI, but because of their low number and the methodological weaknesses, no convincing evidence was concluded³⁰.

In a randomized controlled trial of rivastigmine (preferred due to its lower risk of interactions with antiretroviral drugs) in HIV-associated neurocognitive disorder (HAND), psychomotor speed was improved, but no significant influence on cognitive functions was seen³¹.

MEMANTINE

In addition to the cholinergic hypothesis, overstimulation of the glutamatergic system (with chronic activity of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors) leading to excitotoxicity and subsequent neuronal degeneration, is also implemented in the pathogenesis of AD³². The primary mechanism of action of memantine is its NMDA receptor antagonism, however it also acts on other ion channel receptors of the serotonergic and the cholinergic systems with supportive effects in memory and learning processes and on its therapeutic tolerability³² (Table 3). In animal models, memantine treatment caused reduction in Aβ brain levels and amyloid plaque burden, with decrease in the neuroinflammatory biomarkers too³³.

In animal models, memantine treatment caused reduction in Aβ brain levels and amyloid plaque burden, with decrease in the neuroinflammatory biomarkers too³³.

Memantine is approved for the treatment of moderate to severe AD³⁴. It is usually a second-line treatment when progression of symptoms is observed in patients with already on ChEi therapy, or it can be the first option in patients with initial evaluation in moderate to severe dementia stage or in those cannot tolerate ChEis¹. In memantine add-on cases (i.e. in patients already using ChEis), continuation of the ChEi is recommended, since combination of the agents is more effective on cognitive, ADL and BPSD symptoms than their isolated use³⁵. Fixed combination formulation is also available, containing memantine and donepezil¹ and there are recently designed memantine-ChEi and memantine-antioxidant hybrid small molecules in experimental phase for multitarget approaches as well³⁶. To minimize side effects, a slow titration dosing over 4 weeks is recommended to reach the target dose of 20 mg/day. Memantine is mostly well tolerated, the most common side-effects are headache and constipation¹.

In clinical studies, a small, but significant benefit was observed in moderate and severe AD, but not in mild AD³⁴. Patients taking memantine showed less decline in language and memory subscales but not in praxis on the ADAS-Cog³⁷. Memantine also had a beneficial effect on BPSD

Table 4. Summary of the indications of available antidementia drugs

Drug	Indication	
	Approved	Not approved (off-label)
Donepezil	Mild to moderate AD	PDD
	Severe AD*	DLB VaD Huntington's disease
Rivastigmine	Mild to moderate AD	DLB
	Severe AD*	HAND
Galantamine	Mild to moderate PDD	Huntington's disease
Memantine	Mild to moderate AD	VaD
		PDD
		DLB
		VaD FTD HAND

It is a non-exhaustive list, limited to the diseases aforementioned in our work.

*not approved in all countries, but e.g. in USA

AD: Alzheimer's disease, PDD: Parkinson's disease dementia, DLB: dementia with Lewy bodies, VaD: vascular dementia, HAND: HIV-associated neurocognitive disorder, FTD: frontotemporal dementia

complications, such as delusion, agitation, aggression, disinhibition and possibly on hallucination and irritability, especially in moderate cases. Patients with combination therapy (ChEi+memantine) may have more benefits on agitation and aggression and the time to nursing home admission was delayed³⁸. Furthermore, no deterioration was observed in case of negative symptoms (e.g. apathy and depression) with memantine treatment, so there is no need to stop the therapy when negative symptoms appear³⁹. Moreover, due to the 5-HT₃ receptor antagonistic properties of memantine, it can reduce the gastrointestinal side-effects caused by the ChEis³².

As with the ChEis, there were attempts with

memantine in other indications than AD, however much less experience is available. In patients with PD, PDD and DLB, memantine showed positive impact on global impression, but no effect on cognition and ADL⁴⁰. On non-cognitive symptoms, no significant benefit was found¹⁴.

Memantine probably has a small positive effect on cognition, global functions, behavior and mood without effect on ADL in VaD patients^{26, 34}. In FTD and HAND, studies have shown that memantine has a mild, but not significant clinical effect³⁴.

Conclusion

In the last twenty years, a lot of experience has been gained about the use of ChEis and memantine in Alzheimer and non-Alzheimer dementias. They are approved for the treatment of Alzheimer dementia, while rivastigmine is also approved for PDD. However, their use in other disorders with cognitive decline are important too (**Table 4**). In rarer types of dementia, further studies with larger sample sizes are necessary to reach reliable evidences. Accurate diagnosis of the type of dementia is essential in order to provide effective and safe treatment with ChEis and memantine.

FUNDING

The work of TK was supported by the Hungarian Brain Research Program NAP 2.0 (Nemzeti Agykutatási Program 2017-1.2.1-NKP-2017-00002). All authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: Review. *JAMA* 2019;322:1589-99. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
3. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012;3:73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
4. Dhillon S. Aducanumab: First approval. *Drugs* 2021;81:1437-43. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01569-z>
5. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 2018;141:1917-33. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>

6. Jiang S, Li Y, Zhang C, et al. M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2014; 30:295-307.
<https://doi.org/10.1007/s12264-013-1406-z>
7. Bouzat C, Lasala M, Nielsen BE, Corradi J, Esandi MDC. Molecular function of $\alpha 7$ nicotinic receptors as drug targets. *J Physiol* 2018;596:1847-61.
<https://doi.org/10.1113/JP275101>
8. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016;73:721-32.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0580>
9. Heyman A, Schmechel D, Wilkinson W, et al. Failure of long term high-dose lecithin to retard progression of early-onset Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1987; 24:279-86.
10. Qian ZM, Ke Y. Huperzine A: Is it an effective disease-modifying drug for Alzheimer's disease? *Front Aging Neurosci* 2014;6:216.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00216>
11. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep* 2019;20:1479-87.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10374>
12. Cummings JL, Geldmacher D, Farlow M, Sabbagh M, Christensen D, Betz P. High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: drug profile and clinical guidelines. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:294-301.
<https://doi.org/10.1111/cns.12076>
13. Farlow MR, Sadowsky CH, Velting DM, Meng X, Islam MZ. Evaluating response to high-dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch in patients with severe Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:513-9.
<https://doi.org/10.1111/cns.12385>
14. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2017;31:147-68.
<https://doi.org/10.1177/0269881116680924>
15. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6: CD001190.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
16. Gallucci M, Spagnolo P, Aricò M, Grossi E. Predictors of response to cholinesterase inhibitors treatment of Alzheimer's disease: Data mining from the TREDEM Registry. *J Alzheimers Dis* 2016;50:969-79.
<https://doi.org/10.3233/JAD-150747>
17. Hanna Al-Shaikh FS, Duara R, Crook JE, et al. Selective vulnerability of the nucleus basalis of Meynert among neuropathologic subtypes of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2020;77:225-33.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3606>
18. Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2019;71:513-23.
<https://doi.org/10.3233/JAD-190546>
19. Dubois B, Chupin M, Hampel H, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11: 1041-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.003>
20. Liu AK, Chang RC, Pearce RK, Gentleman SM. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2015;129:527-40.
<https://doi.org/10.1007/s00401-015-1392-5>
21. Noufi P, Khoury R, Jeyakumar S, Grossberg GT. Use of cholinesterase inhibitors in non-Alzheimer's dementias. *Drugs Aging* 2019;36:719-31.
<https://doi.org/10.1007/s40266-019-00685-6>
22. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89:88-100.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
23. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-707.
<https://doi.org/10.1002/mds.21507>
24. Matsunaga S, Kishi T, Yasue I, Iwata N. Cholinesterase inhibitors for Lewy body disorders: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv086.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv086>
25. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD013306.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2>
26. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res* 2019;14:805-16.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.249228>
27. Gazzina S, Manes MA, Padovani A, Borroni B. Clinical and biological phenotypes of frontotemporal dementia: Perspectives for disease modifying therapies. *Eur J Pharmacol* 2017;817:76-85.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.056>
28. Li Y, Hai S, Zhou Y, Dong BR. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD009444.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009444.pub3>
29. Cotter J, Muhlert N, Talwar A, Granger K. Examining the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and stimulant-based medications for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;86:99-107.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.006>
30. Bengtsson M, Godbolt AK. Effects of acetylcholinesterase inhibitors on cognitive function in patients with chronic traumatic brain injury: A systematic review. *J Rehabil Med* 2016;48:1-5.
<https://doi.org/10.2340/16501977-2040>
31. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: a randomized crossover pilot study. *Neurology* 2013;80:553-60.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182815497>
32. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6:55-78.
<https://doi.org/10.2174/157015908783769671>
33. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, et al. Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. *J Alzheimers Dis* 2018;62:1223-40.
<https://doi.org/10.3233/JAD-170672>
34. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD003154.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
35. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN

Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:889-98.

<https://doi.org/10.1111/ene.12707>

36. *Marotta G, Basagni F, Rosini M, Minarini A.* Memantine derivatives as multitarget agents in Alzheimer's disease. *Molecules* 2020;25:4005.

<https://doi.org/10.3390/molecules25174005>

37. *Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM.* Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:60-4.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318032cf29>

38. *Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS.* Effectiveness

of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement* 2013;9:338-45.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.002>

39. *Kishi T, Matsunaga S, Iwata N.* The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13:1909-28.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S142839>

40. *Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al.* Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:135-43.

<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307659>

FLUOXETINE USE IS ASSOCIATED WITH IMPROVED SURVIVAL OF PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA: A RETROSPECTIVE CASE-CONTROL STUDY

Zsófia Klára NÉMETH¹, Anna SZÚCS², József VITRAI³, Dóra JUHÁSZ¹,
János Pál NÉMETH⁴, András HOLLÓ⁵

¹4th Department of Internal Medicine, Uzsoki Street Teaching Hospital of the Semmelweis University, Budapest

²Department of Behavioural Sciences, Semmelweis University, Budapest

³Independent expert, Budapest

⁴Department of Management, Budapest Business School, Budapest

⁵Tündérhegy Dept. of Psychosomatics and Psychotherapeutic Rehabilitation, National Institute of Medical Rehabilitation, Budapest



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0389> | www.elitmed.hu

A FLUOXETINT SZEDŐ COVID-19-PNEUMONIÁS BETEGEKNEK NAGYOBB A TÚLÉLÉSI ESÉLYE: RETROSPEKTÍV, ESET-KONTROLLS VIZSGÁLAT

Németh ZsK, MD; Szúcs A; Vitrai J; Juhász D, MD;
Németh JP, Holló A, MD

Ideggyogy Sz 2021;74(11–12):389–396.

Background and purpose – We aimed to investigate the association between fluoxetine use and the survival of hospitalised coronavirus disease (COVID-19) pneumonia patients.

Methods – This retrospective case-control study used data extracted from the medical records of adult patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia at the Uzsoki Teaching Hospital of the Semmelweis University in Budapest, Hungary between 17 March and 22 April 2021. As a part of standard medical treatment, patients received anti-COVID-19 therapies as favipiravir, remdesivir, baricitinib or a combination of these drugs; and 110 of them received 20 mg fluoxetine capsules once daily as an adjuvant medication. Multivariable logistic regression was used to evaluate the association between fluoxetine use and mortality.

For excluding a fluoxetine-selection bias potentially influencing our results, we compared baseline prognostic markers in the two groups treated versus not treated with fluoxetine.

Results – Out of the 269 participants, 205 (76.2%) survived and 64 (23.8%) died between days 2 and 28 after hospitalisation. Greater age (OR [95% CI] 1.08 [1.05–1.11], $p < 0.001$), radiographic severity based on chest X-ray (OR [95% CI] 2.03 [1.27–3.25], $p = 0.003$) and higher score of shortened National Early Warning Score (sNEWS) (OR [95% CI] 1.20 [1.01–1.43], $p = 0.04$) were associated with higher mortality. Fluoxetine use was associated with an important (70%) decrease of mortality (OR [95% CI] 0.33 [0.16–0.68], $p = 0.002$) compared to the non-fluoxetine group. Age, gender, LDH, CRP, and D-dimer levels, sNEWS, Chest X-ray

Háttér és cél – Van-e összefüggés a fluoxetinszedés és a kórházban kezelt közepesen súlyos/súlyos COVID-19-pneumonia túlélése között?

Módszerek – A Semmelweis Egyetem Uzsoki Utcai Gyakorló Kórházában 2021. március 17. és április 22. között kezelt személyek orvosi dokumentációja alapján retrospektív eset-kontroll vizsgálatot végeztünk. A betegek a standard belgyógyászati kezelés mellett anti-COVID-19 kezelésben (favipiravir, remdesivir, baricitinib, vagy ezek kombinációi) részesültek. 110 fő ezenfelül napi 20 mg fluoxetint is kapott. A mortalitás és a fluoxetinszedés összefüggésének statisztikai elemzésére többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk. Annak ellenőrzésére, hogy eredményeinket nem befolyásolhatta-e szelekciós hiba (fluoxetine selection bias), összehasonlítottuk a fluoxetinnel kezelt és nem kezelt két betegcsoport kórházi felvételi klinikai, radiológiai és laboratóriumi prognosztikai jellemzőit.

Eredmények – A 269 vizsgált személy közül 205-en (76,2%) maradtak életben, és 64-en (23,8%) hunytak el a felvételt követő 2. és 28. nap között. A fluoxetint szedő csoport mortalitása jelentősen, 70%-kal alacsonyabb – vagyis körülbelül harmadannyi – volt, mint a fluoxetint nem szedők mortalitása. Ez a hatás, függetlenül minden más, a mortalitást befolyásoló tényezőtől, statisztikailag szignifikáns volt (OR [95% CI] 0,33 [0,16–0,68], $p = 0,002$). Sem az életkor és a nem, sem a kórházi felvételi C-reaktív protein, LDH- és D-dimer-szint, sem a shortened National Early Warning Score pontszám és

Correspondent: Dr. András HOLLÓ, Tündérhegy Department of Psychosomatics and Psychotherapeutic Rehabilitation, National Institute of Medical Rehabilitation; 1121 Budapest, Szanatórium u. 19.

E-mail: andras.hollo.flx@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8855-0469>

Érkezett: 2021. szeptember 24. Elfogadva: 2021. október 25.

score did not show statistical difference between the fluoxetine and non-fluoxetine groups supporting the reliability of our finding.

Conclusion – Provisional to confirmation in randomised controlled studies, fluoxetine may be a potent treatment increasing the survival for COVID-19 pneumonia.

Keywords: fluoxetine, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, survival, mortality

Since the emergence of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, several drugs have been used to improve patient outcomes worldwide; however, the current armamentarium against COVID-19 remains suboptimal. Repurposing clinically well-established drugs might constitute a time-sparing method for improving pharmacotherapy of COVID-19¹.

In spring 2021, the third COVID-19 wave culminated in Hungary, with a sad record of cases and deaths in that period². A peak in mortality was experienced in the COVID-Centre of Uzsoki Hospital in Budapest, Hungary, too, severely distressing patients and medical teams. This extraordinary situation urged clinicians to induce new treatment strategies; e.g. introducing the antidepressant fluoxetine to the deeply worried and anxious COVID patients.

In one study, more than 40% of the population who were interviewed during the pandemic scored depressive or had anxiety symptoms³. Anxiety may compromise the immune system, which could result in an increased susceptibility to infection or increased disease severity⁴. This was evidenced in several medical conditions^{5–7}. A meta-analysis revealed an association between mood disorders and increased COVID-19 mortality⁸. The anxiety levels of patients in the acute phase of COVID-19 pneumonia were found similar to those of patients with myocardial infarction⁹. Based on those data and facing the growing number of COVID-19 fatality hardly helped by antiviral medicines, the hospital team ventured contributing an anti-anxiety/antidepressive treatment to the standard antiviral medicines.

In medical emergencies, benzodiazepines are first-line anxiolytic drugs; however, at higher doses, they carry a risk of respiratory depression

and may have an immune-compromising effect: a significant association was shown between benzodiazepine use and increased mortality of community-acquired pneumonia^{10, 11}. Since selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are established drugs for the treatment of anxiety¹², they could suitably substitute benzodiazepines. The generally expected 2–3 weeks delay of SSRIs' clinical effect might limit their use, however, based on a meta-analysis, SSRIs can be effective by the end of the first week after treatment onset¹³. Therefore, the initiation of SSRI therapy soon after hospitalisation may help improving anxiety and mood within the likely period of hospital stay. Fluoxetine is considered the most effective anxiolytic SSRI drug¹⁴ seeming therefore appropriate for treating anxiety and low mood in COVID-19 patients.

Következtetés – Amennyiben ezt az eredményt, a túlélés háromszorosára növekedését, randomizált, kontrollált vizsgálatok is megerősítik, a fluoxetin a COVID-19-pneumonia hatékony gyógyszere lehet.

Kulcsszavak: fluoxetin, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, túlélés, mortalitás

We aimed to assess the potential change of mortality associated to adjuvant fluoxetine treatment between days 2 and 24 after hospitalisation; analysing the data of those COVID-19 pneumonia patients receiving versus not receiving fluoxetine.

Patients and methods

To determine the potential impact of fluoxetine use on the mortality of COVID-19 patients, we reviewed the medical records and performed a retrospective analysis. The ethics committee of the hospital approved our study (Uzsoki Hospital IKEB No. 19-IK/2021).

PATIENTS

We reviewed the medical records of those patients more than 18-year-old who were admitted to the

COVID-Centre between 17 March and 22 April 2021, i.e. the culmination of the third wave of the pandemic. The inclusion criteria were the followings: Results of an antigen or polymerase chain reaction test that confirmed a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection; Pneumonia indicated by chest X-ray or CT; Stay in the COVID-centre for longer than 48 hours; No prior anti-COVID-19 vaccination. The patients or their close family members (in critical cases) gave a general written informed consent.

TREATMENT

In the extraordinary circumstances of the pandemic, the clinical state of patients together with the changing availability of antiviral drugs, determined the treatment-choice. First, only favipiravir was accessible; whereas remdesivir could be administered just for a few critically ill patients. Later, due to its increasing availability, remdesivir became the main COVID-19 therapy, gradually contributed to by baricitinib, which was usually reserved for younger patients with severe COVID-19, due to its shortage.

The introduction of fluoxetine followed a similar pattern. Using or not using it, was initially the treating physicians' decision. Based on the favourable experiences - no clinically significant side-effects have occurred - it has become part of the local anti-COVID protocol. This real-world situation resulted in different anti-COVID-19 drug combinations, where remdesivir was combined with fluoxetine significantly more often than with the rest of the above mentioned drugs.

The anti-COVID-19 drug doses were the followings: Favipiravir: first and second dose, 1600 mg; third to tenth dose, 600 mg; Remdesivir: first dose 200 mg; second to fifth/tenth dose, 100 mg; Baricitinib: 4 mg once daily for 10 days. Fluoxetine was administered in 20 mg capsules once daily. Patient care was performed in accordance with standard medical guidelines, including dexamethasone and thrombosis-prophylaxis.

PROGNOSTIC FACTORS

Baseline routine blood investigations at admission included C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) levels for all patients and D-dimer concentrations in the majority of the study population.

Based on medical records, we retrospectively applied a shortened National Early Warning Score (sNEWS) for assessing the initial clinical prognosis

of each patient. It included heart rate, systolic blood pressure, oxygen saturation, temperature, consciousness, need or no need of oxygen supply. Since respiration rate, which is part of the original NEWS^{15,16}, was not systematically documented, we could not take it in account.

Based on the documentation, two of the authors (AH and ASZ) have postscored the after-admission chest X-rays of each patient (CX-score). The score ranged from 1 to 3 according to the documented radiographic severity (1 = mild, 2 = medium, 3 = severe). The fact that a thoracic CT scan was or was not performed in the first 48 hours of hospitalisation was also recorded.

STATISTICAL ANALYSIS

To describe the case (deceased) and control (survivor) groups, we provide descriptive statistics for all variables that were examined. Continuous variables were tested for normality of distribution using the Shapiro–Wilk test. To check the comparability of the two groups, the Mann–Whitney U tests were applied to evaluate the differences between the patient groups. Pearson chi-square and Fisher's exact tests were performed to assess the association between categorical variables. Continuous variables are expressed as median (IQR).

Congruent with the goals of the study, the primary response variable was defined as mortality between hospital days 2 and 28. To explore the associations between the primary response variable and explanatory variables for characterising survivors and deceased, all variables with a possible effect on mortality (i.e. prognostic factors) were entered into a multivariable logistic regression model.

We introduced age, LDH, CRP, D-dimer, sNEWS and CX-score as continuous variables, gender and medications as categorical variables. The adjusted risks are expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals [CIs]. Due to the relatively small number of patients, the Box–Tidwell test was performed to test that the relationships between the continuous predictor and their logit is linear. Two models were built. In the first step, all variables were analysed; in the second, to build the model a backward stepwise variable selection was applied. Moreover, the area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC) were calculated to measure the efficiency of the models in distinguishing between survivors and the deceased. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using IBM SPSS v23 (Armonk, New York, USA).

Table 1. Patient characteristics and differences between survivors and deceased

Baseline characteristics	All patients (n=269)	Survivors (n=205)	Deceased (n=64)	p-value
Age in years, median (IQR)	66.0 (52.5-74.5)	63.0 (50.0-72.0)	74.5 (66.25-80.00)	<0.001
Sex, male, n (%)	147 (54.6%)	114 (55.6%)	33 (51.6%)	0.569
<i>Laboratory tests and clinical scores</i>				
LDH IU/L median (IQR)	785.5 (624.5-1040.75)	772.0 (630.5-1031.5)	915.0 (585-1073.0)	0.308
CRP mg/L median (IQR)	108.9 (59.4-170.4)	106.5 (57.9-159.7)	137.0 (62.5-192.5)	0.035
D-dimer $\mu\text{g/L}$ median (IQR)	0.47 (0.29-0.92)	0.41 (0.28-0.79)	0.61 (0.37-1.56)	0.002
sNEWS median (IQR)	5 (4-6)	5 (4-6)	6 (5-7)	<0.001
Chest CT performed n (%)	68 (25.3%)	54 (26.3%)	14 (21.9%)	0.514
CX-score median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	0.027
<i>Therapy received, n (%)</i>				
Favipiravir	124 (46.1%)	80 (39.0%)	44 (68.8%)	<0.001
Remdesivir	156 (58.0%)	133 (64.9%)	23 (35.9%)	<0.001
Baricitinib	44 (16.4%)	37 (18.0%)	7 (10.9%)	0.18
Fluoxetine	110 (40.9%)	95 (46.3%)	15 (23.4%)	0.001

CRP: C-reactive protein, CX: Chest X-ray, LDH: lactate dehydrogenase, sNEWS: shortened National Early Warning Score

Results

Out of 623 patients admitted during the study period, 269 (147 males [54.6%]; age, mean [range] 64.1 [19–96] years) were eligible for the study based on the inclusion criteria. A total of 205 patients survived (76.2%) and 64 patients died (23.8%) between days 2 and 28. None of the continuous variables (age, LDH, CRP, D-dimer, sNEWS and CX-score) were normally distributed in all subgroups (Shapiro Wilk $\min(p_{\text{Survivors}}, p_{\text{Deceased}}) < 0.009$ és $\min(p_{\text{received fluoxetine}}, p_{\text{not received fluoxetine}}) < 0.035$) therefore, the Mann–Whitney–Wilcoxon tests were applied.

We found significant intergroup differences in the age, CRP, and D-dimer, sNEWS, CX-score as well as in favipiravir, remdesivir, and fluoxetine use between the case and control groups (**Table 1**). Fluoxetine was administered to 110 patients (40.9%). One patient developed severe hyponatraemia likely related to fluoxetine. Additional side effects possibly caused by fluoxetine included: increase in liver enzyme levels in one patient and confusion in another one. Fluoxetine was stopped in each case. Age, gender, LDH, CRP, and D-dimer levels, sNEWS, CX-score and the number of chest CT scans in the first 48 hours, did not show statistical difference between the fluoxetine and non-fluoxetine groups (**Table 2**).

Table 2. Characteristics of patients who did and did not receive fluoxetine

Characteristics	Received fluoxetine (n=110)	Did not receive fluoxetine (n=159)	p-value
Age in years, median (IQR)	65.0 (51.0-73.25)	67.00 (53.0-75.0)	0.268
Sex, male, n (%)	58 (52.7%)	89 (56.0%)	0.596
<i>Laboratory tests and clinical scores</i>			
LDH IU/L median (IQR)	821 (638.3-1047.0)	765.0 (612.8-1030.0)	0.327
CRP mg/L median (IQR)	108.5 (56.6-174.0)	107.7 (60.1-164.5)	0.940
D-dimer $\mu\text{g/L}$ median (IQR)	0.44 (0.3-0.87)	0.48 (0.3-0.93)	0.906
sNEWS median (IQR)	5 (3.5-6)	5 (4-6)	0.369
Chest CT performed n (%)	33 (30%)	35 (22%)	0.155
CX-score median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.349
<i>Therapy received, n (%)</i>			
Remdesivir	78 (70.9%)	78 (49.1%)	<0.001
Baricitinib	34 (30.9%)	10 (6.3%)	<0.001
Favipiravir	34 (30.9%)	90 (56.6%)	<0.001
Mortality in 2–28 days, n (%)	15 (13.6%)	49 (30.8%)	0.001

CRP: C-reactive protein, CX: Chest X-ray, LDH: lactate dehydrogenase, sNEWS: shortened National Early Warning Score

Table 3. Odds ratios for mortality calculated in a binary logistics model that included all variables

Characteristics	β	Wald	p-value	OR (95% CI)
Age (1 year)	0.09	16.58	<0.001	1.09 (1.05-1.14)
Sex (reference=male)	-0.17	0.19	0.66	0.85 (0.40-1.79)
<i>Laboratory tests and clinical scores</i>				
LDH IU/L	0.001	1.66	0.19	1.00 (0.999-1.002)
CRP mg/L	0.001	0.62	0.80	1.00 (0.996-1.006)
D-dimer $\mu\text{g/L}$	-0.002	0.0002	0.99	0.99 (0.77-1.28)
sNEWS	0.184	3.0	0.08	1.20 (0.98-1.48)
Chest CT performed	-0.27	0.28	0.59	0.76 (0.28-2.08)
CX-score	0.715	6.5	0.01	2.05 (1.18-3.55)
<i>Medications</i>				
FAV (reference=not receiving)	1.33	3.14	0.08	3.79 (0.87-16.55)
Remdesivir (reference= not receiving)	0.92	1.47	0.23	2.52 (0.57-11.12)
Baricitinib (reference=not receiving)	1.2	3.65	0.06	3.33 (0.97-11.42)
Fluoxetine (reference=not receiving)	-1.32	9.17	0.002	0.27 (0.11-0.63)

N=259 (discharged from hospital = 201; deceased = 58)

Likelihood ratio test: $\chi^2 = 76.26$; df = 12; p<0.001

Nagelkerke $R^2 = 0.39$

ROC-AUC = 0.84 (95% CI 0.76–0.92)

CRP: C-reactive protein, CX: Chest X-ray, LDH: lactate dehydrogenase, ROC-AUC: area under the receiver operating characteristic curve,

sNEWS: shortened National Early Warning Score

Table 4. Odds ratios for mortality calculated in a binary logistics model that included only significant variables after backward stepwise variable selection

Characteristics	β	Wald	p-value	OR (95% CI)
Age (1 year)	0.078	28.29	<0.001	1.08 (1.05-1.11)
Fluoxetine (reference=not receiving)	-1.11	8.92	0.002	0.33 (0.16-0.68)
CX-score	0.71	8.87	0.003	2.03 (1.27-3.25)
sNEWS	1.82	4.06	0.044	1.20 (1.01-1.43)

N=264 (discharged from hospital = 204; deceased = 60)

Likelihood ratio test: $\chi^2 = 65.254$; df =4; p<0.001

Nagelkerke $R^2 = 0.33$

ROC-AUC = 0.81 (95% CI 0.75–0.87)

CRP: C-reactive protein, CX: Chest X-ray, ROC-AUC: area under the receiver operating characteristic curve, sNEWS: shortened National Early Warning Score

Only three variables showed a significant association with mortality: age, fluoxetine, and CX-score (**Table 3**). Variables that were found to be significantly associated with mortality in the regression analysis using backward selection are presented in **Table 4**. The results of the Box–Tidwell test were acceptable for both of the continuous variables (age, p=0.99; sNEWS p=0.16).

Patients on fluoxetine therapy were 0.33 times (95% CI 0.16–0.68) less likely to die than those who had not received fluoxetine; i.e. the survival of patients in the fluoxetine group increased threefold. In addition, age increased the likelihood of death, wherein an increase of 1 year increased the OR by 8%. The increased likelihood of death was also associated with the sNEWS, one unit increase in sNEWS increased the OR by 1.2 (95% CI

1.01–1.43). The increased likelihood of death was also associated with the CX-score, one unit increase in the score increased the OR by 2.03 (95% CI 1.27–3.25).

The final model explained one-third of the variance (Nagelkerke $R^2=0.33$), and the distinguishing characteristics of the model were proven to be excellent (ROC-AUC=0.81 [95% CI 0.75–0.87]).

Discussion

We found that fluoxetine use associated with a reduction of mortality to one third in patients with COVID-19 pneumonia. This finding was independent from the effect of the frequently co-administered remdesivir (**Tables 2–4**).

In our study, age was a risk factor significantly influencing mortality. In agreement with other studies^{17, 18}, the mortality risk increased by 8% with every 1-year increase in age. In accordance with the literature attributing strong prognostic value to sNEWS and CX-score in COVID-19, also we found them predictive for mortality^{19, 20}.

No quantitative psychology tests could be performed in the busy period with critically ill and severely dyspnoeic patients, but the team did not experience any clinically relevant increases of anxiety at the initiation of SSRI in this group, unlike in some reports of the literature²¹. Some of the published data suggest a risk of bleeding with fluoxetine²², and in addition, COVID-19 patients received low-molecular-weight heparin (LMWH) for thrombosis-prophylaxis in the COVID-19-related hypercoagulable state. One study that evaluated combination therapy with LMWH and SSRI, did not detect an increased incidence of major bleeding²³. We paid special attention to this risk, which has not occurred in our patients. Hyponatraemia is another concern^{24, 25} and it developed in one patient who was treated with fluoxetine, thereby necessitating drug withdrawal.

We investigated the possibility of a fluoxetine-selection bias that could have influenced our results. In other words, we tried to exclude a deliberate or unwitting allocation of patients by the treating physician for fluoxetine treatment e.g. based on severity. We found no significant differences between the groups that were or were not treated with fluoxetine; marking similar prognoses at baseline and supporting the validity of our finding.

The striking improvement of survival in patients with COVID-19 pneumonia who were treated with fluoxetine is intriguing. This effect might have been related to a non-specific “psycho-immunologic” effect of fluoxetine; or to its immunomodulatory, anti-inflammatory and antiviral features; or potentially, to an additional unknown factor. Several studies in the literature suggest specific anti-COVID-19 and anti-inflammatory properties of the SSRIs fluoxetine and fluvoxamine^{26–30}. Most of these data have been obtained from *in vitro* studies, which reveal multiple mechanisms of action: (1) modulation of the endolysosomal host-virus interface^{31, 32}, (2) modulation of the IL-6-mediated cytokine production^{30, 33}, (3) a sigma-1 receptor agonist profile resulting in an anti-inflammatory effect^{34–36}, (4) inhibition of lysosomal acid sphingomyelinase, and the resultant transformation of the biophysical properties of the plasma membrane to inhibit SARS-CoV-2 infection³⁷, and

(5) modulation of the endocytic trafficking of the SARS-CoV-2 spike protein³⁸.

As Schloer notes, while the antiviral agent remdesivir acts directly on viral structures by interfering with the viral RNA-dependent RNA polymerase, fluoxetine targets the endolysosomal host–virus interface, i.e., the host factor in viral invasion. A host-directed drug might decrease the likelihood of drug resistance because profound changes would be required to allow viruses to replicate independently of essential host factors³⁹.

In a multicentre retrospective observational study, a significantly reduced risk of intubation and death was observed in hospitalised COVID-19 patients who were treated with the SSRI or SNRI antidepressants escitalopram, fluoxetine, paroxetine, venlafaxine, or mirtazapine⁴⁰. In another study, an analysis of the medical billing data of approximately 739,000 COVID-19 patients revealed that patients who were treated with antipsychotic drugs carrying a sigma-1 receptor agonist profile needed mechanical ventilation half as often than those who were treated with the non-sigma-1 receptor agonist antipsychotic drugs⁴¹. Finally, a double-blind randomised trial found no clinical deterioration in 80 COVID-19 outpatients who received fluvoxamine, whereas 6 patients in the placebo arm (n=72) experienced clinical deterioration⁴².

Fluoxetine was generally well tolerated by the COVID-19 patients of this study, possibly related also to its low dose used. The daily 20-mg fluoxetine used in this study, is the minimum effective antidepressant dose, far from the recommended peak dose (80mg). Higher doses might have an even stronger anti-COVID effect, too.

To our knowledge, this is the first inpatient clinical study exploring the impact of fluoxetine on the outcome of COVID-19 pneumonia, however, it has several limitations. The most important ones are the relatively small number of patients and the non-randomised, retrospective study design. We reassuringly corrected this aspect by comparing prognostic markers in the fluoxetine versus non-fluoxetine groups, showing similar prognoses. The single-centre design might have constituted another limitation, balanced by the large catchment area of the Uzsoki COVID department with a heterogeneous population of about three million people. The lack of proper psychiatric assessments, no anxiety or depression-scores taken, may be considered additional limitations.

Future research should clarify the mechanism of action of fluoxetine, its optimal dose, and a poten-

tially similar effect of other SSRIs in COVID-19. Another direction for research might be the possible role of psychiatric drugs, i.e., a “psycho-immunologic” treatment in severe infections.

Conclusion

Due to the retrospective and real-world nature of the study, the strong association found between fluoxetine therapy and survival requires further investigations. Provisional to confirmation in randomised

controlled studies, fluoxetine may be a potent treatment for COVID-19 pneumonia. Fluoxetine’s favourable profile – oral route, low cost, easy availability and safety – might make it especially suitable.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Dr. Zoltán Járαι and Zoltán Brys for their critical comments and valuable help.

FUNDING

This study received no funding.

DECLARATIONS OF INTEREST: None.

REFERENCES

1. Sultana J, Crisafulli S, Gabbay F, Lynn E, Shakir S, Trifirò G. Challenges for drug repurposing in the COVID-19 pandemic era. *Front Pharmacol* 2020;11:588654. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.588654>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: Situation by Region, Country, Territory & Area. <https://covid19.who.int/table>
3. Pérez-Cano HJ, Moreno-Murguía MB, Morales-López O, Crow-Buchanan O, English JA, Lozano-Alcázar J, et al. Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. *Cir* 2020;88:562-8. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000561>
4. Coughlin S. Anxiety and depression: linkages with viral diseases. *Public Health Rev* 2012;34: 92. <https://doi.org/10.1007/BF03391675>
5. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 2020;25(7):1487-99. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0595-x>
6. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JR, O'Connor C, et al. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e000068. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000068>
7. Doupnik SK, Mitra N, Feudtner C, Marcus SC. The Influence of Comorbid Mood and Anxiety Disorders on Outcomes of Pediatric Patients Hospitalized for Pneumonia. *Hosp Pediatr* 2016;6(3):135-42. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0177>
8. Vai B, Mazza M G, Delli Colli C, Foiselle M, Allen B, Benedetti F, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2021. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00232-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00232-7)
9. Çağlar A, Kaçer İ. Anxiety levels in patients admitted to the emergency department with myocardial infarction or COVID-19 pneumonia. *Psychol Health Med*. <https://doi.org/10.1080/13548506.2021.1876893>
10. Ely EW, Dittus RS, Girard TD. Point: should benzodiazepines be avoided in mechanically ventilated patients? Yes. *Chest* 2012;142:281-4. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1189>
11. Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax* 2013;68:163-70. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202374>
12. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders *Depress Anxiety* 2019;36(3):198-212. <https://doi.org/10.1002/da.22854>
13. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217-23. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1217>
14. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1199>
15. National Early Warning Score (NEWS) - RCP London. <https://www.rcplondon.ac.uk>
16. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2012.
17. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari M. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health* 2020;20:1742. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09826-8>
18. Starke KR, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257909>
19. Colombo CJ, Colombo RE, Maves RC, et al. Performance analysis of the national early warning score and modified early warning score in the adaptive COVID-19 Treatment Trial Cohort *Crit Care Explor* 2021;3(7):e0474.
20. Larici A, Cicchetti G, Marano R, Bonomo L, Storto M.

- COVID-19 pneumonia: current evidence of chest imaging features, evolution and prognosis. *Chin J Acad Radiol* 2021;4:1-12.
<https://doi.org/10.1007/s42058-021-00068-0>
21. *Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C.* Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:69-77.
<https://doi.org/10.1055/s-2005-837806>
 22. *Laporte S, Chapelle C, Cailliet P, Beyens M N, Bellet F, Delavenne X, et al.* Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2017;118:19-32.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.017>
 23. *Samuel NG, Seifert CF.* Risk of bleeding in patients on full-dose enoxaparin with venous thromboembolism and selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 2017; 51:226-31.
<https://doi.org/10.1177/1060028016677309>
 24. *Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA.* Antidepressant-induced hyponatremia in older adults. *Consult Pharm* 2016; 31:139-50. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2016.139>
 25. *Lundström E, Isaksson E, Näsman P, Wester P, Mårtensson B, Norrving B, et al.* Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:661-9.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30219-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30219-2)
 26. *Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H, Geiger N, Danov O, Oberwinkler H, et al.* The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine inhibits SARS-CoV-2 in human lung tissue. *Sci Rep* 2021;11:5890.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-85049-0>
 27. *Khater SED, El-khouly A, Abdel-Bar MH, Al-mahallawi AM, Ghorab DM.* Fluoxetine hydrochloride loaded lipid polymer hybrid nanoparticles showed possible efficiency against SARS-CoV-2 infection. *Pharmaceutics* 2021;607: 121023. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121023>
 28. *Fred SM, Kuivanen S, Ugurlu H, Casarotto PC, Levanov L, Saksela K, et al.* Antidepressant and antipsychotic drugs reduce viral infection by SARS-CoV-2 and fluoxetine show antiviral activity against the novel variants in vitro. *bioRxiv* 2021.
<https://doi.org/10.1101/2021.03.22.436379>
 29. *Dechaumes A, Nekoua MP, Belouzard S, Sane F, Engelmann I, Dubuisson J, et al.* Fluoxetine can inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Microorganisms* 2021;9:339.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9020339>
 30. *Creeden JF, Imami AS, Eby HM, Gillman C, Becker KN, Reigle J, et al.* Fluoxetine as an anti-inflammatory therapy in SARS-CoV-2 infection. *Biomed Pharmacother* 2021; 138:111437.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111437>
 31. *Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme V.* Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Front Pharmacol* 2021;12:652688.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652688>
 32. *Schloer S, Brunotte L, Goretzko J, Mecate-Zambrano A, Korthals N, Gerke V, et al.* Targeting the endolysosomal host-SARS-CoV-2 interface by clinically licensed functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA) including the antidepressant fluoxetine. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:2245-55.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1829082>
 33. *Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J.* Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:2015-26.
<https://doi.org/10.1017/S0033291712000128>
 34. *Hashimoto K.* Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271:249-58.
<https://doi.org/10.1007/s00406-020-01231-x>
 35. *Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter R M, Eccles JD, Woodfolk JA, et al.* Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med* 2019;11: eaau5266.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5266>
 36. *Safrany ST, Brimson JM.* Are fluoxetine's effects due to sigma-1 receptor agonism. *Pharmacol Res* 2016;113:707-8.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.031>
 37. *Carpinteiro A, Edwards MJ, Hoffmann M, Kochs G, Gripp B, Weigang S, et al.* Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Rep Med* 2020;1:100142.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100142>
 38. *Glebov O.* Low-dose fluvoxamine modulates endocytic trafficking of SARS-CoV-2 spike protein: a potential mechanism for anti-COVID-19 protection by antidepressants. *bioRxiv* 2021.
<https://doi.org/10.1101/2021.06.15.448391>
 39. *Schloer S, Brunotte L, Mecate-Zambrano A, Zheng S, Tang J, Ludwig S, et al.* Drug synergy of combinatory treatment with remdesivir and the repurposed drugs fluoxetine and itraconazole effectively impairs SARS-CoV-2 infection in vitro. *Br J Pharmacol* 2021;178:2339-50.
<https://doi.org/10.1111/bph.15418>
 40. *Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A, et al.* Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry* 2021.
<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01021-4>
 41. *Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, Rezeli V, Ulferts S, Braberg H, et al.* Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science* 2020;370:eabe9403.
<https://doi.org/10.1126/science.abe9403>
 42. *Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al.* Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2292-300.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760>

DIAGNOSTIC VALUES OF CONVENTIONAL CONDUCTION PARAMETERS IN ULNAR NEUROPATHY AT ELBOW

Murat ALEMDAR

Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Sakarya, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0397> | www.elitmed.hu

KÖNYÖKTERÜLETI ULNARIS NEUROPATHIA ELEKTRODIAGNÓZISA

Alemdar M, Assoc. Prof, MD

Ideggyogy Sz 2021;74(11–12):397–407.

Background and purpose – Conventional parameters used in electrodiagnosis of ulnar neuropathy at elbow (UNE) are: (i) absolute across-elbow ulnar nerve motor conduction velocity (MCV), (ii) reduction rate of composed muscle action potential (CMAP) amplitude from above to below elbow stimulation, and (iii) MCV difference between forearm and across-elbow segment. We aimed to search the diagnostic accuracy values of these parameters on UNE, and their correlations with axonal dysfunction of ulnar nerve fibers.

Methods – Arms with clinical signs of UNE and two-fold healthy controls were included. We detected the best cut off points of the measured parameters and their possible combinations. Their diagnostic accuracy values and correlations with parameters reflecting the axonal functions were analyzed, statistically.

Results – Totally, 118 arms with UNE and 236 controls were included. Absolute across-elbow MCV yielded a higher accuracy than MCV difference and reduction rate of CMAP amplitude ($p = 0.010$ and $p < 0.001$, respectively). Besides, combining it with other parameters did not increase the diagnostic yield. Correlation analyses revealed that the only parameter having positive linear correlations with sensory nerve action potential amplitudes both in the control and the disease groups is the absolute across-elbow MCV. The absolute across-elbow MCVs have also positive linear correlation with CMAP amplitudes in disease group.

Conclusion – The absolute across-elbow MCV is the most valuable conventional parameter for the electrodiagnosis of UNE. It is also the most correlated parameter with the electrodiagnostic parameters reflecting the axonal functions of the ulnar nerve fibers.

Keywords: ulnar neuropathy at elbow, nerve conduction velocity, amplitude

Háttér és cél – A könyök területén jelentkező ulnaris neuropathia (UNE) elektrodiagnóza során alkalmazott szokványos paraméterek a következők: 1. abszolút könyökátmetszeti ulnaris motoros idegvezetési sebesség (MCV), 2. a könyök feletti és könyök alatti táv stimulációja során mért összetett akcióspotenciál-amplitúdó (CMAP) csökkenési aránya, 3. az alsókar és a könyökszegmens közötti MCV-különbség. A vizsgálat célja az volt, hogy meghatározzuk ezen paraméterek szükséges diagnosztikus pontosságát UNE esetében, és leírjuk az ulnaris idegrostok axonalis diszfunkciójával kapcsolatos összefüggéseket.

Módszerek – Az UNE klinikai tüneteit mutató karokat és kétszeres mennyiségű egészséges kontrollkart vontunk be a vizsgálatba. Meghatároztuk a mért paraméterek és lehetséges kombinációik legjobb határértékét. Statisztikai módszerekkel elemeztük ezek diagnosztikus pontosságát és leírtuk az axonalis funkciókat leíró paraméterekkel való összefüggéseiket.

Eredmények – Összesen 118 UNE-s kart és 236 kontrollkart vontunk be a vizsgálatba. Az abszolút könyökátmetszeti MCV nagyobb pontosságot eredményezett, mint az MCV-különbség és a CMAP-amplitúdó csökkenési aránya ($p = 0,010$ és $p < 0,001$). Ezenfelül az MCV és a többi paraméter kombinációja nem növelte a diagnosztikus pontosságot. A korrelációs analízisek feltárták, hogy egyedül az abszolút könyökátmetszeti MCV mutat pozitív lineáris összefüggést a szenzoros idegvezetési akcióspotenciál-amplitúdókkal a kontroll- és a betegcsoportban egyaránt. Az abszolút könyökátmetszeti MCV pozitív lineáris összefüggésben áll a betegcsoportban mérhető CMAP-amplitúdókkal is.

Következtetés – Az abszolút könyökátmetszeti MCV az UNE elektrodiagnosztikájában használható legértékesebb konvencionális paraméter. Ezenkívül az abszolút könyökátmetszeti MCV esetén a legnagyobb az összefüggés az ulnaris idegrostok axonalis funkcióját jelző elektrodiagnosztikai paraméterekkel.

Kulcsszavak: könyökterületi ulnaris neuropathia, idegvezetési sebesség, amplitúdó

Correspondence: Dr. Murat ALEMDAR, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Merkez Kampüsü, 2. Kat, Adnan Menderes c., Sağlık s., No: 195, 54100, Adapazari, Sakarya, Turkey.
Tel: +90-532-2032744, e-mail: dr.alemdar@gmail.com

Érkezett: 2020. november 27. Elfogadva: 2021. január 20.

Ulnar neuropathy at elbow (UNE) is the second most common entrapment neuropathy following the carpal tunnel syndrome with a standardized incidence rate of 20.9 cases per 100 000 persons per year¹. Although the ultrasonography and magnetic resonance neurography have also been studied as auxiliary tools in the diagnosis of UNE, electroneuromyography (ENMG) is still the most commonly preferred diagnostic aid²⁻⁶. Since the initial description of Simpson regarding the motor conduction delay across the elbow segment in a case of right ulnar nerve paresis, a variety of nerve conduction study (NCS) parameters regarding motor, sensory and late responses have been proposed to evaluate the UNE⁷⁻²². The conduction delay over the across-elbow segment usually occur earlier than size or configuration abnormalities of CMAP or SNAP and needle examination abnormalities in UNE.

The across-elbow motor conduction velocity (MCV) of ulnar nerve is one of the most commonly used parameter in electrodiagnosis of UNE. However, there is not a general agreement regarding the angle of elbow and distance between the stimulation points during the measurement^{15, 16, 23-26}. Besides, the across-elbow MCV of ulnar nerve was slower than the forearm MCV also in some healthy individuals²¹. Considering these factors, the electrodiagnostic criteria offered for UNE generally include the cut off values for MCV difference between the across-elbow and the forearm segments, and reduction rate of CMAP amplitude from the below elbow to the above elbow stimulations along with the absolute across-elbow MCV. The wide-range of reported sensitivities for those recommended conduction parameters (from 37% to 86%) composes the major disadvantage of ENMG on diagnosis of UNE^{2, 3, 6, 13, 17, 27-32}. A few additional techniques have been proposed for the electrodiagnosis of UNE as the traditional electrophysiological parameters have not got satisfying diagnostic yields. Inching method, extended protocols with recordings from multiple muscles, and detailed partial conduction block evaluations have been revealed as sensitive methods in confirming UNE^{3, 6, 19, 33}. However, there is no general agreement about the optimal electrodiagnostic procedure for UNE.

Various electrophysiological criteria have been recommended for UNE up to date. The criteria of the Dutch Neurophysiological Society and the ones of the American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) are the most commonly used^{2, 3, 27, 30}. Both of these criteria proposes cut off values for: (i) absolute across-elbow ulnar nerve motor conduction velocity (MCV), (ii) reduction rate of

ABBREVIATIONS

AAEM: American Association of Electrodiagnostic Medicine
ADM: abductor digiti minimi
APB: abductor pollicis brevis
CMAP: compound muscle action potential
ENMG: electroneuromyography
MCV: motor conduction velocity
NCS: nerve conduction study
SCV: sensory conduction velocity
SNAP: sensory nerve action potential
UNE: ulnar neuropathy at elbow

composed muscle action potential (CMAP) amplitude from above to below elbow stimulation, and (iii) MCV difference between forearm and across-elbow segment. Herein, we report the results of our study designed to determine the diagnostic value of the aforementioned parameters in electrodiagnosis of UNE and their correlations with the conduction parameters reflecting the axonal functions of nerve fibers.

Methods

STUDY POPULATION

The consecutive subjects who were referred to our ENMG laboratory for the NCSs of upper extremities between July 2014 and March 2019 were considered for inclusion. The demographic data, signs and symptoms of the subjects examined by the author on our laboratory are all recorded on the cover page of ENMG reports by him. The patients whose symptoms and physical examination were compatible with UNE were considered for inclusion into the study. UNE was diagnosed clinically if the recordings of clinical examination included two or more of the following criteria: (1) symptoms of numbness and paresthesia including the fourth and fifth digits and/or elbow pain and/or subjective weakness or clumsiness of the ulnar-innervated muscles in disease history, (2) positive Tinel signs over elbow, (3) sensory abnormalities over the ulnar nerve territory, and (4) weakness or wasting of one or more ulnar-innervated muscles on physical examination (modified from *Padua et al.* and *Beekman et al.*)^{2, 3, 28}. The exclusion criteria were (1) history of any fracture, deformity, or orthopedic surgery in the studied extremity; (2) signs of plexopathy, cervical radiculopathy, polyneuropathy, car-

pal tunnel syndrome, or Guyon neuropathy, and (3) total loss of motor and sensorial responses of ulnar nerve on NCSs. The healthy extremities in the control group belong to the individuals who were matched by gender, side and age (± 3 years) with ones in the disease group. Their recordings in our laboratory for the NCSs of upper extremities were also done by the author in the same ENMG tool within the same period of time.

ELECTRODIAGNOSTIC STUDIES

In our laboratory, electrodiagnostic studies are performed according to the AAEM practice guidelines²⁷. Nature of the procedures is explained to all subjects, and a signed informed consent is obtained. The patient sits on a padded table with the upper limbs supported for upper extremity NCSs. If necessary, the limbs are warmed to maintain the temperature at 25 °C to 28 °C. Conduction studies of median and ulnar nerves are performed using standard techniques of supramaximal percutaneous stimulation with a constant current stimulator and surface electrode recording. NCSs are performed while wrist is in its neutral position and the forearm is moderately flexed 70° to 90°²⁷. Sensory conduction studies of ulnar nerve are performed by stimulating it on the wrist and recorded the responses at digit V by ring electrodes, antidromically. CMAP is recorded over the belly of ADM using surface electrodes for ulnar nerve. The nerve is stimulated at the wrist crease, at 4 cm distal to the medial epicondyle and at 6 cm above the elbow. Sensory conduction studies of median nerve are performed by stimulating it on the wrist and recorded the responses at digit II, antidromically. Motor conduction studies are performed by stimulating it on the wrist and the antecubital fossa with recording over the belly of abductor pollicis brevis (APB) muscle. In our laboratory, we used an inching study, exploring for changes in the CMAP amplitude or latency over precisely measured 1-cm increments from below elbow to above elbow in all referred cases with suspicion of UNE. CMAPs are recorded over the belly of ADM muscles during the inching studies, and the recordings on FDI muscle were also done in undifferentiated cases.

The routine parameters of median and ulnar nerves measured in our laboratory are: 1) distal sensory onset latency, 2) SNAP amplitude, 3) sensory conduction velocity, 4) distal motor latency, 5) CMAP amplitude, 6) forearm MCV, 7) across-elbow MCV for ulnar nerve, and 8) motor inching test of ulnar nerve over elbow segment of suspected arm.

STUDY PROTOCOL

The study protocol was in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the Local Medical Ethics Committee of Sakarya University (2019/62). In the present study, conduction values of the extremities with UNE were compared with ones of healthy individuals who were matched by gender, side and age (± 3 years). The point which indicates the least number of misdiagnosed cases (the hands with false negative and false positive results) was defined as the best cut off point. In other term, the numerical value with the highest diagnostic yield was the best cut off value. We calculated the best cut off points for (i) absolute across-elbow ulnar nerve MCV, (ii) the difference between forearm MCV and across-elbow MCV of ulnar nerve, and (iii) reduction rate of the ulnar CMAP amplitude obtained from the below elbow stimulation point to the above elbow stimulation point, by using the 1 m/sec, 1 m/sec and 1% intervals, respectively.

All data was analyzed using VassarStats.net (Richard Lowry, New York, USA). A p-value < 0.05 was considered as statistically significant. After test for normality, the statistical significances were researched with the use of independent sample t-test for normally distributed data, and Mann–Whitney U-test for non-normally distributed data. The diagnostic accuracy rate is calculated as the rate of correct diagnoses using the optimal cut off value that minimizes sum of false positives and false negatives. The diagnostic accuracy rates obtained with those best cut off values for each of the defined parameters were compared statistically with z ratio for the significance of the difference between independent proportions. The graphics were drawn by using the Sofastat programme (Paton-Simpson & Associates Ltd, Auckland, New Zealand).

Results

A hundred and eighty five patients with the findings of ulnar neuropathy were analyzed for inclusion. Three patients with a history of UNE operation, 11 patients with Guyon neuropathy, 4 patients with tardy ulnar nerve palsy due to elbow trauma, 1 patients with absent sensory and motor responses of ulnar nerve, 23 patients with traumatic denervation, 8 patients with accompanying carpal tunnel syndrome, 20 patients with accompanying polyneuropathy, and 12 patients with accompanying cervical radiculopathy were excluded. Therefore, 103 pati-

Table 1. Distribution of the means of median and ulnar nerve conduction parameters between the two groups

Parameter	Control Group (mean±SD)	Disease Group	p* (mean±SD)
Median nerve DSOL (msec)	2.80±0.70	2.79±0.31	0.861
Median nerve SCV (m/sec)	53.02±4.18	52.02±5.90	0.067
Median nerve SNAP amplitude (µV)	27.68±13.90	28.94±15.41	0.438
Median nerve DML (msec)	3.48±0.38	3.50±0.36	0.606
Median nerve forearm MCV (m/sec)	56.69±3.93	56.05±4.43	0.168
Median nerve CMAP amplitude (mV)	13.93±3.90	13.23±3.24	0.094
Ulnar nerve DSOL (msec)	2.47±0.24	2.52±0.30	0.134
Ulnar nerve SCV (m/sec)	50.96±3.82	48.36±4.49	< 0.001
Ulnar nerve SNAP amplitude (µV)	24.79±12.08	20.06±14.86	0.002
Ulnar nerve DML (msec)	2.66±0.30	2.79±0.33	< 0.001
Ulnar nerve forearm MCV (m/sec)	59.42±4.84	56.82±6.13	< 0.001
Ulnar nerve CMAP amplitude (mV)	14.70±3.18	13.18±3.73	< 0.001

*Independent samples t test

ents with UNE were included. As 15 patients had bilateral UNE, a total of 118 upper extremities with UNE composed the disease group of our study. There were 76 extremities belonging to males and 42 extremities belonging to females. Two healthy extremities for each one extremity with UNE, matched for gender, side and age (± 3 years), were included as control group. Therefore, the study included NCSs of 354 upper extremities belonging to 228 males and 126 females in total. The disease group had 74 left and 44 right upper limbs, while the control group had 148 left and 88 right upper limbs.

The mean ages of the disease and control groups were similar (46.28 ± 12.94 and 46.27 ± 12.96 , respectively; $p = 0.993$). We could record the ulnar nerve CMAP on ADM in all arms with UNE except the one excluded arm, whereas the ulnar SNAP could not be elicited on the fifth finger in 10 included arms (8.5%). The distribution of the obtained data on the conventional conduction parameters of the median and ulnar nerves between two groups is presented in **Table 1**. The mean values of the results belonging to the parameters proposed for the

electrophysiological diagnosis of UNE are summarized in **Table 2**.

Analyzing the data on the nerve conduction parameters whose diagnostic accuracy rates were investigated in our study, the best cut off value for absolute across-elbow ulnar nerve MCV was detected as 46 m/sec. The diagnostic accuracy rate for this value was 90.1% with the sensitivity of 74.6% and the specificity of 97.9%. The best cut off value for the difference between ulnar nerve forearm and across-elbow MCV was 14 m/sec having a diagnostic accuracy rate of 83.6% with the sensitivity of 60.2% and the specificity of 95.3%. The best cut off value for reduction rate of CMAP amplitude from below to above elbow stimulation was 16%. Its diagnostic accuracy rate was 76.8% with the sensitivity of 35.6% and the specificity of 97.5% (see **Table 3**). The diagnostic accuracy rate obtained using the across-elbow MCV was higher than that obtained when using the MCV difference and reduction rate of CMAP amplitude ($z = 2.559$, $p = 0.010$ and $z = 4.756$, $p = 0.001$, respectively). The sensitivity of the across-elbow MCV was higher than

Table 2. Distribution of means of motor conduction criteria proposed for the electrophysiological diagnosis of UNE

Parameter	Control Group (mean±SD)	Disease Group	p* (mean±SD)
Absolute across-elbow ulnar nerve MCV (m/sec)	56.62±6.59	40.14±10.42	< 0.001
Difference between ulnar nerve forearm and across-elbow MCV (m/sec)	2.80±7.54	16.68±11.09	< 0.001
Reduction rate of ulnar CMAP amplitude from below to above elbow (%)	3.2±6.9	18.9±24.0	< 0.001

*Independent samples t test

the MCV difference and reduction rate of CMAP amplitude ($z= 2.360$, $p = 0.0183$ and $z=6.02$, $p<0.001$, respectively). The specificity of the across-elbow MCV was similar with the MCV difference and reduction rate of CMAP amplitude ($z= -1.526$, $p = 0.127$ and $z=-0.305$, $p=0.760$, respectively).

The inching studies of arms with UNE detected a significant latency elongation (more than 0.50 msec changes between 1-cm intervals) in 115 of 118 arms with UNE (97.5%). The prominent CMAP amplitude changes were detected in two of the three exceptional arms which belong to the cases with the symptom duration less than 10 days. In these two early cases, the reduction rates of CMAP amplitudes were also more than 16% on the above-elbow stimulation comparing with the below elbow stimulation during their traditional NCSs. The mean latency difference was 1.00 ± 0.68 msec and the mean reduction rate of amplitude was 0.18 ± 0.23 mV through the segment of entrapment during the inching studies with 1-cm intervals. The entrapment segment was detected on above the epicondyle in 15.7% of the arms, at the epicondyle in 64.7%, and below the epicondyle in 19.6% of the arms with UNE.

Several hypotheses were also tested for combinations of the included parameters (**Table 3**). The first hypothesis was based on the combination of absolute across-elbow MCV and the MCV difference with the term 'and'. If the UNE was defined on arms with the across-elbow MCV of slower than 46 m/sec and the MCV difference of higher than 14 m/sec, the diagnostic accuracy was 85.3% which was prone to be lower than the absolute across-elbow ulnar nerve MCV itself, however the difference is not statistically significant ($z= -1.946$, $p = 0.052$). The second hypothesis was constructed as UNE would be defined if a slowed absolute across-elbow MCV 'or' increased MCV difference was detected. The diagnostic accuracy rate of this 'or' combination was 88.4% which was similar with the absolute across-elbow MCV in sole ($z= -0.728$, $p = 0.466$).

The third hypothesis was based on the combination of the absolute across-elbow MCV and the reduction rate of CMAP amplitude with the term 'and'. If the UNE was defined on arms with the across-elbow MCV of slower than 46 m/sec and the reduction rate of higher than 16%, the diagnostic accuracy rate was 77.1% which was lower than one of the absolute across-elbow MCV itself ($z= -4.671$, $p<0.001$). The fourth hypothesis was constructed as UNE would be defined if a slowed absolute across-elbow MCV 'or' high reduction rate of CMAP

amplitude were detected. The diagnostic accuracy rate of this 'or' combination was 89.8%, which was similar with one of the absolute across-elbow MCV in sole ($z= -0.125$, $p = 0.9005$).

The fifth hypothesis was based on the combination of the MCV difference and the reduction rate of CMAP amplitude with the term 'and'. The accuracy rate of this 'and' combination was 76.6%, which was lower than the absolute across-elbow MCV ($z= -4.84$, $p<0.001$). The sixth hypothesis was constructed as UNE would be defined if the high MCV difference 'or' high reduction rate of CMAP amplitude were detected. The diagnostic accuracy rate of this 'or' combination was 83.9%, which was also lower than the absolute across-elbow MCV ($z = -2.459$, $p=0.0139$).

Among the 118 arms having UNE diagnosed with clinical examination, 30 arms had the absolute across-elbow MCV faster than 46.0 m/sec, revealing the false negative result rate of 25.4%. The MCV difference was higher than 14 m/sec on 4 of those 30 arms with false negative result. The reduction rate of CMAP amplitude was higher than 16% on 5 of them. Two of those 30 arms with false negative result had both the MCV difference higher than 14 m/sec and the reduction rate of CMAP amplitude higher than 16%. The absolute across-elbow ulnar MCV was equal or slower than 46.0 m/sec in 5 healthy arms, corresponding to 2.1% of false positive result rate. Four of these 5 arms had the MCV difference lower than 14 m/sec, and all of them had the CMAP reduction rate lower than 16%. The absolute benefit on correcting the false diagnoses by usage of the latter two parameters with absolute MCV was 20.0% both on 'or' combination (7 arms among the 30 false negative arms), and on 'and' combination (2 arms among the 30 false negative arms and all of 5 false positive arms).

In correlation analyses, as it's supposed to be, there was a positive linear correlation between ulnar SNAP amplitudes on fifth finger and the CMAP amplitudes on ADM with the stimulation at wrist in both groups ($p<0.001$ for both analyses). Both the SNAP amplitudes and the CMAP amplitudes have also positive linear correlations with SCVs & forearm MCVs, and negative linear correlations with distal sensory onset latencies & distal motor latencies ($p<0.001$ for all analyses). When analyzing the relationships between the amplitude values and the measured motor parameters in this study, the SNAP amplitudes of ulnar nerve on fifth fingers were detected to have positive linear correlations with across-elbow MCVs in arms with UNE ($p<0.001$). There were not linear correlations between the SNAP amplitudes and the MCV differen-

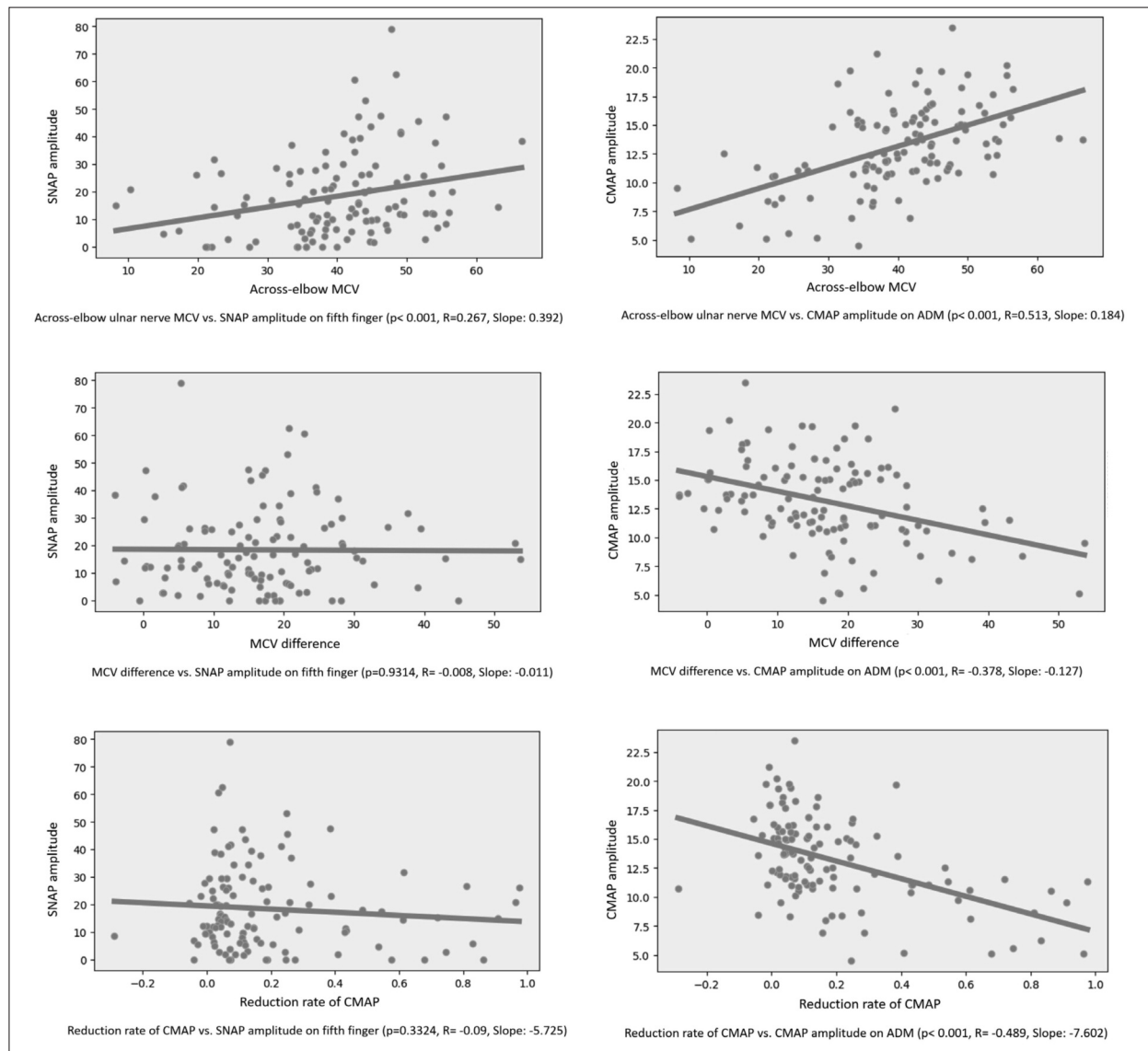


Figure 1. The graphics of linear correlation analyses of the SNAP and CMAP amplitudes with the across-elbow MCVs (top row), the MCV differences (middle row) and the reduction rates of CMAP amplitudes (bottom row) on arms with UNE

ces or the reduction rates of CMAP amplitudes ($p=0.9314$ and $p=0.3324$; respectively) (Figure 1). The same conclusions were true for the control group ($p<0.001$, $p=0.8675$, and $p=0.3158$; respectively) (Figure 2). Besides, the CMAP amplitudes of ulnar nerves on ADMs with the stimulation at wrist had a positive linear correlation with across-elbow velocities and negative linear correlations with the MCV differences and the reduction rates of CMAP amplitudes from below elbow to above elbow stimulation in arms with UNE ($p<0.001$ for all analyses) (Figure 1). On the other hand, there was not any linear correlation between the CMAP amplitudes

and either of those measured parameters in the control group ($p=0.7253$, $p=0.4201$, and $p=0.4089$; respectively) (Figure 2).

Discussion

Electrodiagnostic studies are useful in confirming, locating, and grading the severity of ulnar nerve entrapment as well as determining the pathophysiologic character of the nerve lesion (e.g., demyelination vs. axon loss)^{18, 28}. They have a particular importance on the management of the patients who

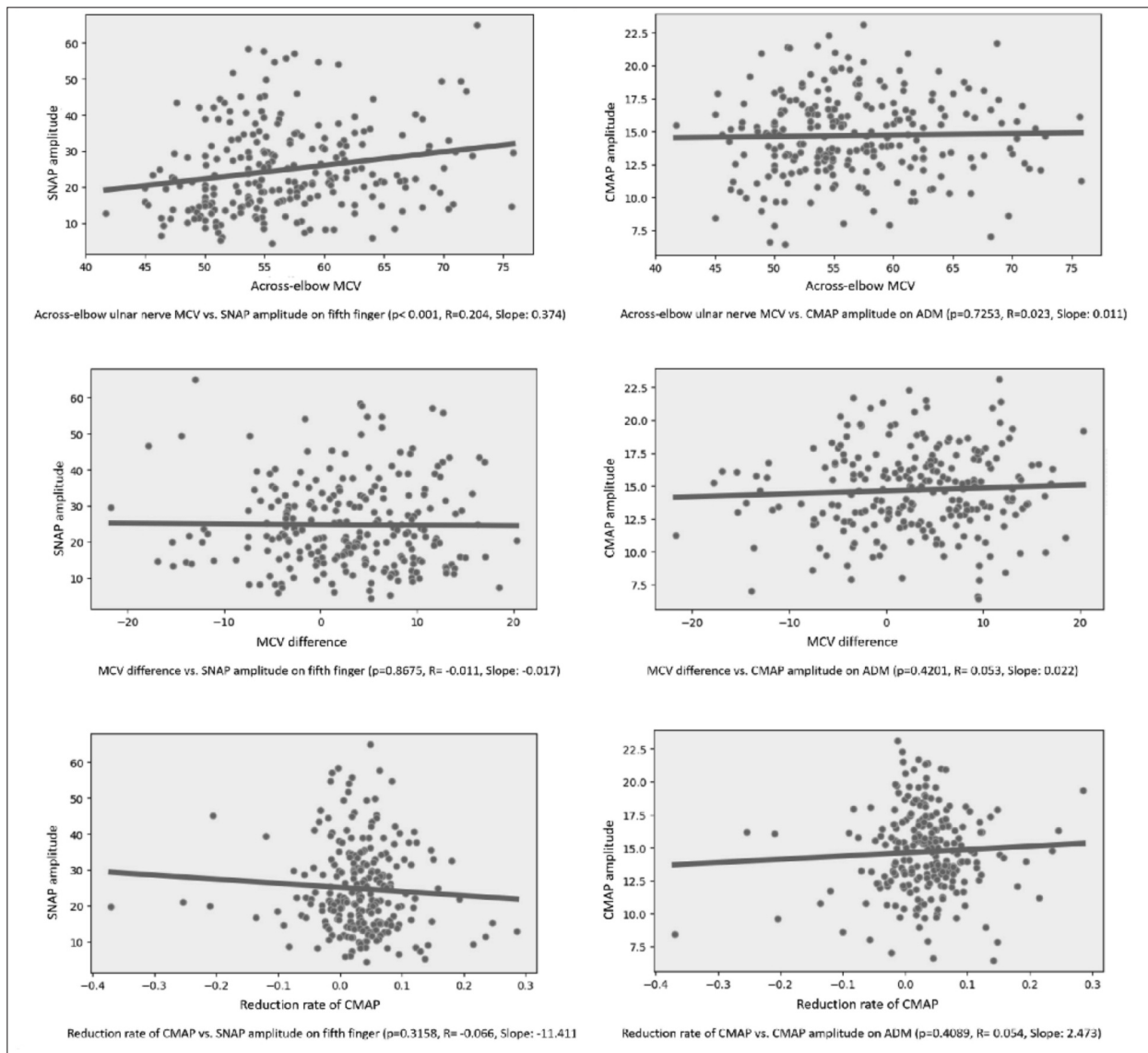


Figure 2. The graphics of linear correlation analyses of the SNAP and CMAP amplitudes with the across-elbow MCVs (top row), the MCV differences (middle row) and the reduction rates of CMAP amplitudes (bottom row) on controls

have the suggestive symptoms of ulnar nerve lesions, but a little or no confirmatory signs on physical examination. We perform the ulnar nerve motor conduction studies in our laboratory according to the recommendations on the summary statement of the AAEM, which offers the usage of a 10-cm across-elbow distance, a moderate-elbow flexion, and surface stimulations and recordings²⁷. AAEM offers the following criteria as suggestive findings of a focal lesion involving the ulnar nerve at the elbow: (a) absolute ulnar nerve MCV of slower than 50 m/sec on above elbow-to-below elbow segment, (b) slowing of ulnar nerve MCV on above

elbow-to-below elbow segment greater than 10 m/sec comparing to the below elbow-to-wrist segment, (c) a reduction in CMAP amplitude greater than 20% from above elbow stimulation to below elbow stimulation. The electrodiagnostic criteria of the Dutch Neurophysiological Society is also among the most commonly used^{2, 3, 30}. According to them, the NCSs are considered as positive for UNE if one or more of the following abnormalities is detected: (a) ulnar nerve MCV across the elbow of < 46 m/sec with normal MCV across the forearm, (b) reduction of the CMAP amplitude from the below elbow to the above elbow stimulation points

Table 3. Best cut off points of the measured parameters and their diagnostic accuracy values

Parameter	Best Cut Off Point	Sensitivity % (n)	Specificity % (n)	Accuracy % (n)
Absolute across-elbow ulnar nerve MCV (a)	46 m/sec	74.6% (88/118)	97.9% (231/236)	90.1% (319/354)
Difference between ulnar nerve forearm and across-elbow MCV (b)	14 m/sec	60.2% (71/118)	95.3% (225/236)	83.6% (296/354)
Reduction rate of ulnar CMAP amplitude from below to above elbow (c)	16%	35.6% (42/118)	97.5% (230/236) (272/354)	76.8%
(a) and (b)	a < 46.0 m/sec 'and' b > 14 m/sec	56.8 % (67/118)	99.6% (235/236)	85.3% (302/354)
(a) or (b)	a < 46.0 m/sec 'or' b > 14 m/sec	80.0 % (92/118)	93.6% (221/236)	88.4% (313/354)
(a) and (c)	a < 46.0 m/sec 'and' c > 16%	31.4% (37/118)	100% (236/236)	77.1% (273/354)
(a) or (c)	a < 46.0 m/sec 'or' c > 16%	78.8% (93/118)	95.3% (225/236)	89.8% (318/354)
(b) and (c)	b > 14 m/sec 'and' c > 16%	29.7% (35/118)	100% (236/236)	76.6% (271/354)
(b) or (c)	b > 14 m/sec 'or' c > 16%	66.1% (78/118)	92.8% (219/236)	83.9% (297/354)

of 15% (presence of partial block), and (c) slowing of ulnar nerve MCV greater than 15 m/sec across the elbow segment compared with the forearm. The cut off values that we determined in our study population are similar with these last propositions.

Our results reveal that the role of differential ulnar MCV or block analysis have a limited value in electrodiagnosis of UNE, and across-elbow segment MCV is the most valuable parameter. The combined usage of across-elbow segment MCV with aforementioned parameters does not increase the diagnostic accuracy values for UNE. Our correlation analyses between the measured parameters and amplitude values show that the only parameter having positive linear correlations with SNAP amplitudes both in the control and the disease groups is the absolute across-elbow MCV. The absolute across-elbow MCVs have also positive linear correlation with CMAP amplitudes in the disease group. These findings also highlight that it is the most correlated parameter with the traditional NCS parameters reflecting the axonal functions of the ulnar nerve fibers.

The previous researches revealed a wide range of diagnostic accuracy rate for the parameters utilized for the electrodiagnosis of UNE^{2, 3, 6, 13, 17, 27-30}. In the review of AAEM Quality Assurance Committee, Campbell et al. reviewed 13 studies of Class

A evidence from 702 normal control elbows and 564 UNE elbows²⁷. They reported that the electrodiagnostic studies yielded the sensitivities ranging from 37% to 86%, and specificities of 95% or greater. One of the more recent studies belongs to Padua and colleagues and reported that NCSs had confirmed the entrapment at elbow level in 48 (76%) of 63 arms with a clinical diagnosis of UNE. Their study did not include a healthy control group²⁸. Omejec and Podnar reported the overall diagnostic sensitivity of across elbow MCV on 10-cm distance when the elbow flexed 90 degree as 86% when using the reference values, and as 91% when using the normative values of their study³¹. In another study of the same center, the standard 10-cm across elbow MCV was reported to have a sensitivity of 83% and a specificity of 82%³². In the study of Beekman et al., the electrodiagnostic studies confirmed 71 of 82 arms (86.6%) with a clinical diagnosis of UNE³. Among them, a partial conduction block was found in 34 arms, and slowing of absolute across-elbow MCV without block in 37 arms. The differential MCV slowing without absolute slowing was not encountered in their study population, and all arms with block had slowing of absolute across-elbow MCV. In another study of the same center, the authors reported that across-elbow MCV slowing was the most common local finding, occur-

ring in 66 of 73 arms with UNE (90%)³⁴. They detected conduction block on routine NCS in 35 arms (48%), and only one arm in their study group had conduction block without MCV slowing. In similar, we also detected that the slowing of across-elbow ulnar nerve MCV yielded a higher diagnostic efficacy than increased differential MCV or partial conduction block. Besides, the utility of latter parameters in correcting false negative or false positive results of the across-elbow MCV is quite limited. This higher frequency of MCV slowing than CMAP amplitude reduction across the elbow segment is probably due to the earlier development of the segmental or paranodal demyelination on affected nerve throughout the segment of compression / traction in our study population than axonal degeneration of nerve fibers²².

The short segment ulnar nerve motor conduction (inching) study increases the sensitivity of ENMG in the diagnosis of UNE, but its application on every individual referring for a standard NCSs is not practical^{19, 34-37}. Rather, the inching study is recommended in patients with the suggestive findings of UNE on physical examination and/or on traditional NCSs. It is based on exploration of the changes in the CMAP amplitude or latency over precisely measured 1-cm or 2-cm increments. The convincing abnormalities for UNE are a change in latency and a change in either amplitude or configuration of CMAPs. The latency change is seen more prevalent, and has more additional diagnostic efficacy in UNE³⁴⁻³⁸. In accordance, the significant latency changes were detected on inching studies in most of our patients re-emphasizing the value of short-segment studies in the electrodiagnostic evaluation of UNE. However, the amplitude changes were detected on two early cases in sole. In these exceptional cases, CMAP amplitude reduction was also observed during the standard NCSs. Although combining the reduction rate of CMAP amplitude with the absolute across-elbow MCV did not improve the diagnostic efficacy rate significantly in our study, we saw its additional diagnostic efficacy in these two early cases.

Our study aims to analyze the diagnostic efficacy values of ulnar motor nerve conduction parameters recommended by the criteria of the Dutch Neurophysiological Society and AAEM. However, the primary symptom of many early cases with UNE is paresthesia or numbness in sole. Although the usage of distal SNAP amplitude is recommended in grading of UNE, the commonly used electrodiagnostic criteria have not included the findings of sensory NCSs. Addition of sensory recordings

searching the conduction through the elbow could be helpful in increasing the sensitivity of NCSs in patients with pure sensory disturbances^{13, 17, 39, 40}. However, across-elbow segment slowing could also be present in the normal subjects³⁹. Orthodromic surface-recorded SNAPs may be lower in amplitude at the below elbow site than at the elbow, probably due to greater distance between the nerve and the surface electrodes at the former site as the nerve being deep to the flexor carpi ulnaris there¹⁸. Besides, the SNAPs are absent or have too small amplitude in many cases with UNE on antidromic method while the CMAPs are obtainable and have enough amplitude for the necessary measurements. In our study, we can record the ulnar nerve CMAP over ADM in all arms except one excluded case whereas the ulnar SNAP could not be elicited on the fifth finger in 8.5% of the arms with UNE. Therefore, the main usage of sensory conduction methods in UNE could be obtaining complementary data to conventional motor conduction methods^{8, 18, 27, 39, 41}. However, the technical improvements in last decades permit the recording of sensory responses in a more sensitive manner, and the validity of sensory conduction studies across the elbow needs to be further studied for their usage in electrodiagnostic criteria.

Although we matched gender, age, and side of extremities of the patients and healthy subjects, we did not measure the height, weight and wrist/finger circumstances which was a major limitation of our study.

Conclusion

Our study including a large number of patients with UNE and its two-fold controls matched for gender, age, and side reaffirms that diagnostic accuracy rate of absolute elbow segment MCV is higher than ones of the MCV difference and reduction rate of CMAP amplitude. The combined usages of these motor parameters do not yield higher accuracy values than the usage of the absolute elbow segment MCV in sole. However, using the reduction rate of CMAP amplitude could be beneficial to reach an early diagnosis in certain instances, and to guide the treatment strategy in patients with UNE.

CONFLICT OF INTEREST

Any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations is not present for the author.

REFERENCES

1. Mondelli M, Giannini F, Ballerini M, Ginanneschi F, Martorelli E. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). *J Neurol Sci* 2005;234:5-10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.02.010>
2. Beekman R, Van Der Plas JP, Uitdehaag BM, et al. Clinical, electrodiagnostic, and sonographic studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 2004;30:202-8. <https://doi.org/10.1002/mus.20093>
3. Beekman R, Schoemaker MC, Van Der Plas JP, et al. Diagnostic value of high-resolution sonography in ulnar neuropathy at the elbow. *Neurology* 2004;62:767-73. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113733.62689.0D>
4. Vucic S, Cordato DJ, Yiannikas C, Schwartz RS, Shnier RC. Utility of magnetic resonance imaging in diagnosing ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol* 2006;117(3):590-5. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.022>
5. Vinciguerra C, Curti S, Aretini A, Sicurelli F, Greco G, Mattioli S, Mondelli M. Clinical findings and electrodiagnostic testing in ulnar neuropathy at the elbow and differences according to site and type of nerve damage. *Am J Phys Med Rehabil* 2020;99(2):116-23. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001286>
6. Omejec G, Podnar S. Utility of nerve conduction studies and ultrasonography in ulnar neuropathies at the elbow of different severity. *Clin Neurophysiol* 2020;pii:S1388-2457(20)30082-1.
7. Simpson JA. Electrical signs in the diagnosis of carpal tunnel and related syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956;19:275-80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.19.4.275>
8. Gilliat RW, Thomas PK. Changes in nerve conduction with ulnar lesions at the elbow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:312-30. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.4.312>
9. Carpendale MT. The localization of ulnar compression in the hand and arm: an improved method of electroneuromyography. *Arch Phys Med Rehabil* 1966;47:325-30.
10. Eisen A. Early diagnosis of ulnar palsy. *Neurology* 1974;24(3):256-62. <https://doi.org/10.1212/WNL.24.3.256>
11. Bhala UP. Electrodiagnosis of ulnar nerve lesions at the elbow. *Arch Phys Med Rehabil* 1976;57:206-12.
12. Krogness K. The cubital ratio method. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1978;18:213-16.
13. Odusote K, Eisen A. An electrophysiological quantitation of the cubital tunnel syndrome. *Canad J Neurol Sci* 1979;6(4):403-10. <https://doi.org/10.1017/S0317167100023799>
14. Benecke R, Conrad B. The value of electrophysiological examination of the flexor carpi ulnaris muscle in the diagnosis of ulnar nerve lesions at the elbow. *J Neurol* 1980;223:207-17. <https://doi.org/10.1007/BF00313185>
15. Bielawski MA, Hallett M. Motor conduction of ulnar nerve in flexion and extension of elbow in normals and in patients with lesions at the elbow. *Muscle Nerve* 1982;5:565-6.
16. Bielawski M, Hallett M. Position of the elbow in determination of abnormal motor conduction of the ulnar nerve across the elbow. *Muscle Nerve* 1989;12(10):803-9. <https://doi.org/10.1002/mus.880121004>
17. Tackmann W, Vogel P, Kaeser HE, Ettl T. Sensitivity and localizing significance of motor and sensory electroneurographic parameters in the diagnosis of ulnar nerve lesions at the elbow. A reappraisal. *J Neurol* 1984;231(4):204-11. <https://doi.org/10.1007/BF00313940>
18. Kincaid JC. AAEE minimonograph #31: The electrodiagnosis of ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 1988;11:1005-15. <https://doi.org/10.1002/mus.880111002>
19. Azrieli Y, Weimer L, Lovelace R, Gooch C. The utility of segmental nerve conduction studies in ulnar mononeuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 2003;27:46-50. <https://doi.org/10.1002/mus.10293>
20. Alemdar M. Ulnar to median nerve minimum F-wave latency difference in confirmation of ulnar neuropathy at elbow. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(4):411-4. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31829ddb84>
21. Haghghat S, Mahmoodian AE, Kianimehr L. Normative ulnar nerve conduction study: Comparison of two measurement methods. *Adv Biomed Res* 2018;7:47. https://doi.org/10.4103/abr.abr_91_16
22. Miyasaka Y, Sakurai M. Characterized dispersive waveform of evoked compound muscle action potential in the localized ulnar nerve neuropathy. *Tohoku J Exp Med* 1987;151(1):41-9. <https://doi.org/10.1620/tjem.151.41>
23. Harding C, Halar E. Motor and sensory ulnar nerve conduction velocities: effect of elbow position. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64:227-32.
24. Kincaid JC, Phillips LH, Daube JR. The evaluation of suspected ulnar neuropathy at the elbow: normal conduction values. *Arch Neurol* 1986;43:44-7. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520010040019>
25. Campbell WW, Landau ME. Controversial entrapment neuropathies. *Neurosurg Clin N Am* 2008;19(4):597-608, vi-vii. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2008.07.001>
26. Carroll CG, Landau ME, Rouhanian M, Campbell WW. Inter-rater reliability determination for two tests of ulnar nerve conduction across the elbow. *Muscle Nerve* 2017;55(5):664-8. <https://doi.org/10.1002/mus.25390>
27. AAEM Quality Assurance Committee: Campbell WW, Chair; Carroll DJ, Greenberg MK, Krendel DA, Pridgeon RM, Sitaram KP, Williams FH. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of patients with ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 1999;22:S408-11.
28. Padua L, Aprile I, Mazza O, Padua R, Pietracci E, Caliandro P, et al. Neurophysiological classification of ulnar entrapment across the elbow. *Neurol Sci* 2001;22(1):11-6. <https://doi.org/10.1007/s100720170030>
29. Todnem K, Michler RP, Wader TE, et al. The impact of extended electrodiagnostic studies in ulnar neuropathy at the elbow. *BMC Neurol* 2009;9:52. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-52>
30. van Veen KE, Wesstein M, van Kasteel V. Ultrasonography and electrodiagnostic studies in ulnar neuropathy: an examination of the sensitivity and specificity and the correlations between both diagnostic tools. *J Clin Neurophysiol* 2015;32(3):240-3. <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000148>
31. Omejec G, Podnar S. Normative values for short-segment nerve conduction studies and ultrasonography of the ulnar nerve at the elbow. *Muscle Nerve* 2015;51(3):370-7. <https://doi.org/10.1002/mus.24328>
32. Omejec G, Zgur T, Podnar S. Diagnostic Accuracy of ultraso-

- nographic and nerve conduction studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol* 2015;126(9):1797-804. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.001>
33. *Herrmann DN, Preston DC, McIntosh KA, Logigian EL.* Localization of ulnar neuropathy with conduction block across the elbow. *Muscle Nerve* 2001;24:698-700. <https://doi.org/10.1002/mus.1058>
 34. *Visser LH, Beekman R, Franssen H.* Short-segment nerve conduction studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 2005;31(3):331-8. <https://doi.org/10.1002/mus.20248>
 35. *Yuksel G, Karlikaya G, Tutkavul K, Akpinar A, Orken C, Tireli H.* Electrodiagnosis of ulnar nerve entrapment at the elbow. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)* 2009;14:249-53.
 36. *Kanakamedala RV, Simons DG, Porter RW, Zucker RS.* Ulnar nerve entrapment at the elbow localized by short segment stimulation. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69(11):959-63.
 37. *Campbell WW, Pridgeon RM, Sahni KS.* Short segment incremental studies in the evaluation of ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 1992;15:1050-4. <https://doi.org/10.1002/mus.880150910>
 38. *Brown WF, Yates SK.* Percutaneous localization of conduction abnormalities in human entrapment neuropathies. *Can J Neurol Sci* 1982;9:391-400. <https://doi.org/10.1017/S0317167100044292>
 39. *Payan J.* Electrophysiological localization of ulnar nerve lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32(3):208-20. <https://doi.org/10.1136/jnnp.32.3.208>
 40. *Odabasi Z, Oh SJ, Claussen GC, Kim DS.* New near-nerve needle nerve conduction technique: differentiating epicondylar from cubital tunnel ulnar neuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22(6):718-23. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199906\)22:6<718::AID-MUS8>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199906)22:6<718::AID-MUS8>3.0.CO;2-G)
 41. *Kern RZ.* The electrodiagnosis of ulnar nerve entrapment at the elbow. *Can J Neurol Sci* 2003;30:314-9. <https://doi.org/10.1017/S0317167100003012>

PARRY-ROMBERG SYNDROME: IS IT A “RELAPSING-REMITTING” DISEASE?

Nurhan KAYA TUTAR¹, Sinem Yazıcı AKKAS¹, Sami OMERHOCA¹, Nilufer KALE¹, Sabahattin SAIP²

¹Department of Neurology, Bagcilar Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Neurology, Istanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0409> | www.elitmed.hu

RELAPSZÁLÓ-REMITTÁLÓ BETEGSÉGNEK TARTHATJUK-E A PARRY-ROMBERG-SZINDRÓMÁT?

Kaya Tutar N, MD; Akkas AY, MD; Omerhoca S, MD;
Kale N, MD; Saip S, MD

Ideggogy Sz 2021;74(11–12):409–412.

Parry-Romberg syndrome, also known as progressive hemifacial atrophy, is a rare, slowly progressive disorder characterized by unilateral, painless atrophy of the skin and subcutaneous tissue of the face. Neurological manifestations such as epilepsy, migraine and trigeminal neuralgia are relatively common and accompany in 15-20% of cases. Various etiologies such as infection, trauma, embryonic developmental dysfunction, sympathetic dysfunction and autoimmune disorders have been suggested as possible causes.

Here we describe a 37-year-old woman whose disease manifested with dynamic contrast enhanced white matter changes over a period of two years, suggesting a “relapsing-remitting” course. Besides the inflammatory activity, positive serum-autoantibodies, inflammatory findings in cerebrospinal fluid, and an overlapping systemic autoimmune disorder may further support the hypothesis of autoimmune-inflammatory mediated pathogenesis.

Keywords: Parry-Romberg syndrome, progressive hemifacial atrophy, autoimmune disorder

A progresszív hemifacialis atrophia néven is ismert Parry-Romberg-szindróma ritka, lassan progrediáló betegség, amit az arcbőr és az arc bőr alatti kötőszöveteknek egyoldali, fájdalommentes atrophiaja jellemez. A kórkép viszonylag gyakran (az esetek 15–20%-ában) jár együtt neurológiai manifesztációkkal (epilepszia, migrén, trigeminusneuralgia). A lehetséges okok között a következő etiológiai tényezőket tartják számon: fertőzés, az embrionális fejlődés zavara, szimpatikus diszfunkció, autoimmun betegség.

Esetismertetésünkben bemutatjuk egy 37 éves nő kórtörténetét, akinek betegsége két éves periódusban relapszó-remitáló betegségfolyásra emlékeztető, dinamikus kontraszt fokozott fehérállomány-eltározásokkal jelentkező, szisztémás gyulladáshoz társított, gyulladáshoz jeleket a cerebrospinalis folyadékban, pozitív szérum-autoantitesteket mutattunk ki, ami a beteg korábban felfedezett autoimmun betegségével együtt az autoimmun-gyulladásos kóreredet hipotézisét támogatja.

Kulcsszavak: Parry-Romberg-szindróma, progresszív hemifacialis atrophia, autoimmun betegség

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

Érkezett: 2020. szeptember 5. Elfogadva: 2020. december 2.

Parry-Romberg syndrome (PRS), also known as progressive hemifacial atrophy, is a rare, slowly progressive disorder characterized by unilateral, painless atrophy of the skin and subcutaneous tissue of the face. Occasionally, the atrophy may extend to the underlying muscles and osteocartilaginous structures. PRS typically presents in the first to sec-

ond decades of life with female predominance and tends to stabilize in the majority of patients over a period of 2-20 years after initial presentation¹. Neurological manifestations such as epilepsy, migraine and trigeminal neuralgia are relatively common and accompany in 15-20% of PRS patients. Various etiologies such as infection, trau-

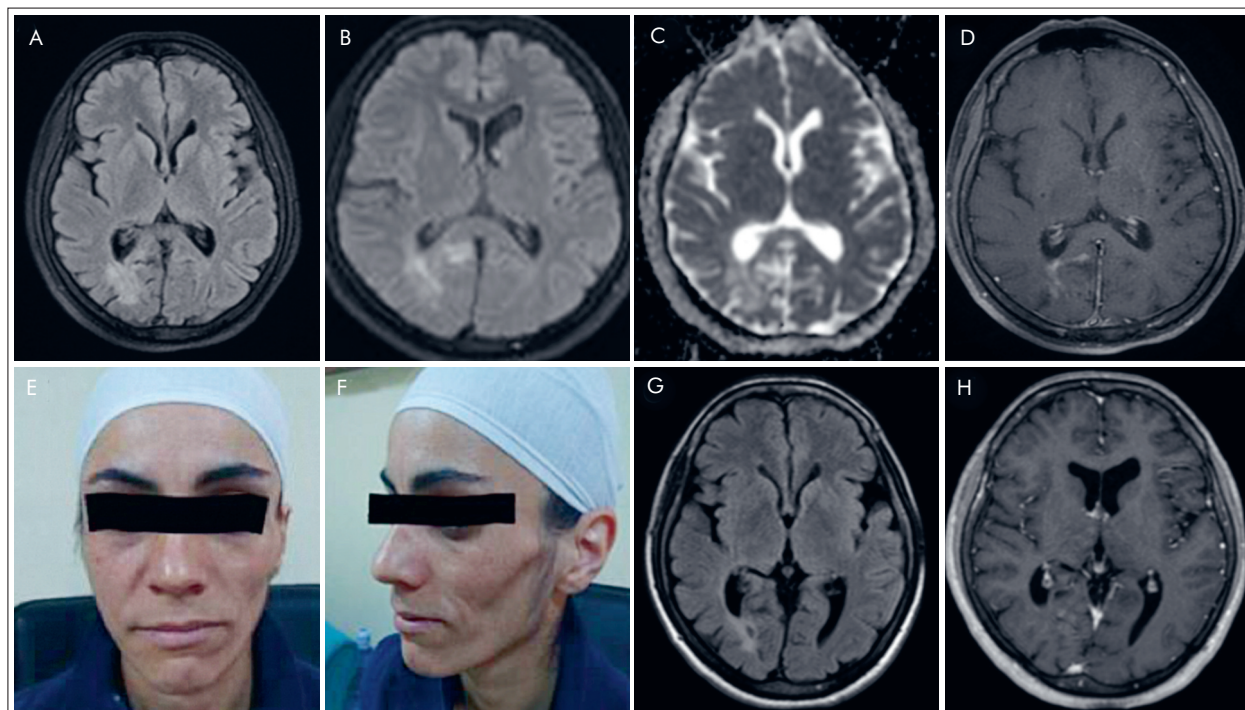


Figure 1. Cranial MRI performed after epileptic seizures from 2014: Axial T2-FLAIR images showed a hyperintense lesion in the periventricular deep white matter located in the right parietooccipital lobe which was interpreted as subacute ischemic stroke (A). Diffusion-weighted images showed significant restriction (B) without ADC response (C). T1 postcontrast images demonstrated that the lesion had slight contrast-enhancement (D). Patient's photo: Left facial atrophy (E–F). When she presented with recurrent seizures in February 2018, it was observed that contrast enhancement in the previous lesion decreased (G–H)

ma, embryonic developmental dysfunction, sympathetic dysfunction and autoimmune disorders have been suggested as possible causes^{1,2}.

Here we describe a 37-year-old woman with PRS which manifested with dynamic contrast enhanced white matter changes in serial magnetic resonance imaging (MRI) over a period of two years, suggesting a “relapsing-remitting” course. Besides the inflammatory activity in MRI, positive serum-autoantibodies, inflammatory findings in cerebrospinal fluid (CSF), and an overlapping systemic autoimmune disorder may further support the hypothesis of autoimmune-inflammatory mediated pathogenesis.

Case report

A 37-year-old female patient was admitted to our hospital due to a seizure recurrence. Provoking factors were absent. The patient's past medical history was significant for migraine, epilepsy and rheumatoid arthritis (RA) diagnosed as a result of arthritis attacks that started 7 years ago. Her first seizure as focal to bilateral tonic clonic type occurred 4 years

ago. After the seizure she noticed that there was a problem with her vision. In her neurological examination, left sided homonymous hemianopia was noticed and a lesion was detected in cranial MRI, which was interpreted as subacute ischemic stroke at that time (Figure 1.A–D). Her medications included acetylsalicylic acid 300 mg/day, levetiracetam 2000 mg/day and methotrexate 12,5 mg/week with irregular use. Neurological examination revealed a sequela left homonymous hemianopia; her facial appearance was asymmetric, with left-sided atrophy (Figure 1.E–F). When facial asymmetry was questioned, it was learned that it started in adolescence and stabilized after the age of 30.

Complete blood count, liver function test and renal function test revealed normal values. Autoimmune panel was positive for antinuclear antibody (ANA: 1/160 homogeneous pattern) and for anti-dsDNA. Elevated rheumatoid factor (RF: 160 IU/mL [0–14]) and anti-cyclic-citrullinated peptide (anti-CCP: 157 U/mL [0–12]) levels were detected. Serological tests for tuberculosis, Lyme disease, syphilis, and HIV remained negative. Serum angiotensin converting enzyme (ACE) level and thorax computed tomography (CT) were nor-

mal. CSF analysis showed 5 lymphocyte cells/mm³, normal glucose and slightly increased protein levels (69 mg/dL, >35). A mild blood-brain barrier dysfunction (Qalbumin 9.25, >6.5) and isolated intrathecal IgG synthesis (type-2 oligoclonal bands, OCB) by normal IgG-index (0.63) were detected. Cranial CT revealed no pathology. Cranial MRI showed increased contrast enhancement in old lesions (**Figure 1.G–H**) and newly developed T2/FLAIR hyperintense lesions with contrast enhancement (**Figure 2.A–D**). Cranial MR-angiography demonstrated P3 hypoplasia and P4 occlusion of the right posterior cerebral artery (PCA).

We made a diagnosis of Parry-Romberg Syndrome with CNS involvement. Intravenous methylprednisolone pulse therapy (IVMP) was given for 7 consecutive days and continued with oral prednisolone (64 mg/day with a 6-month gradual taper). The dose of leviratetam treatment was increased to 3000 mg/day and it was recommended to take methotrexate treatment regularly. The patient's seizures were under control, but a new lesion was observed on the control MRI 6 months later by an asymptomatic course (**Figure 2.E–H**). Thereupon, IVMP treatment was given for 10 days. In the next 6 months of follow-up, while some lesions regressed, some lesions enlarged, which was considered as an inadequate response to IVMP therapy, and rituximab was initiated for long-term immunomodulation. In the control MRI at the 6th month of the treatment, contrast enhancement was seen to be completely resolved (**Figure 2.I–M**). As soon as the neurological involvement was under control, lipoinjection method was applied for the aesthetic treatment of hemifacial atrophy (**Figure 2.N–O**).

Discussion

Our patient had hemifacial atrophy, which started in adolescence and progressed slowly, but eventually stabilized. This clinical condition was not accompanied by any abnormality such as ‘coup de sabre’ or linear bone indentation. She had epilepsy and migraine which are the most common neurological comorbidities reported in PRS^{1, 2}. Neurovascular studies may demonstrate malformations such as hypoplastic arteries, aneurysms, and vasculitic changes. Relevantly, a PCA hypoplasia was detected in our case, but not sufficient for the diagnosis of central nervous system vasculitis. Common MRI findings in PRS are white-matter hyperintensities in T2-images ipsilateral to the side of facial atrophy³. Atypically, our patient presented contra-

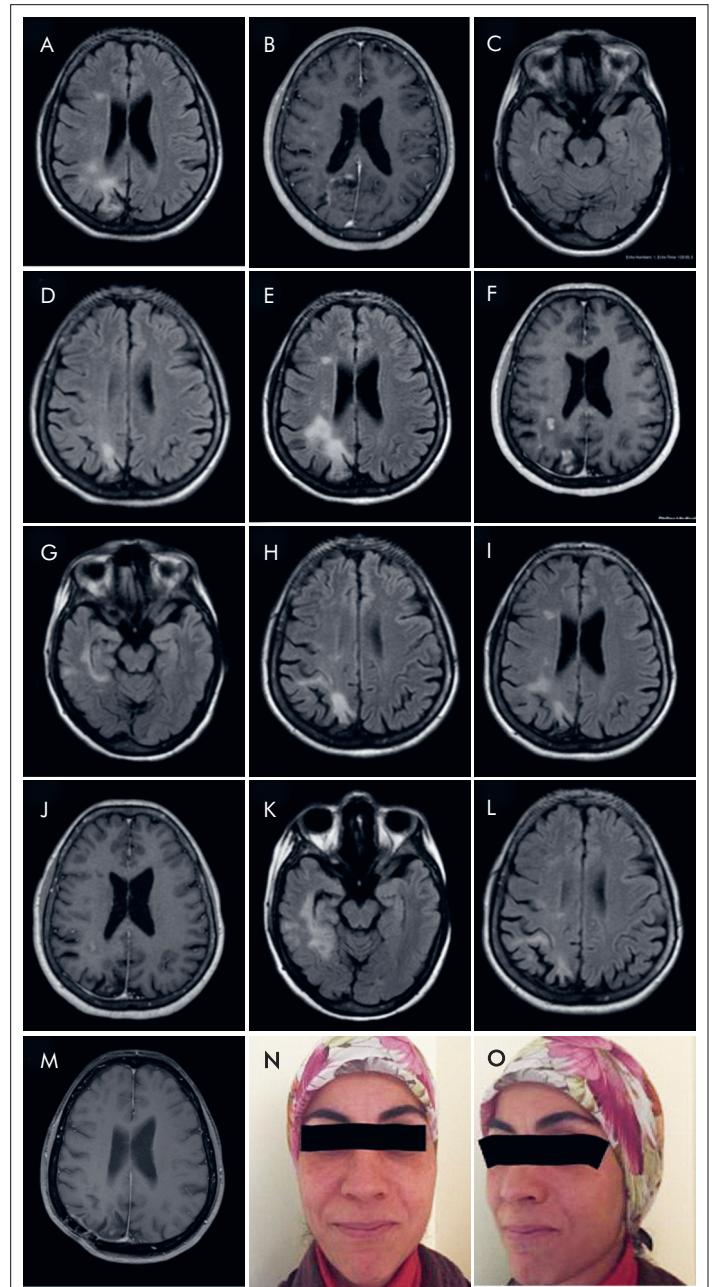


Figure 2. Axial T2-FLAIR MRI performed in February 2018 showed multiple hyperintensities located in the right parietal and temporal regions, accompanied by contrast enhancement in T1 post-contrast images which newly developed (**A–D**). 6 months after the first IVMP treatment, control MRI in July 2018 showed enlargement of the lesions and new areas of contrast enhancement with an asymptomatic course (**E–H**). After the second IVMP treatment, the lesions regressed and the contrast enhancement decreased in April 2019 (**I–L**). The activity completely disappeared in the control MR 6 months after rituximab treatment in February 2020 (**M**). Patient's photo: After lipoinjection treatment (**N–O**)

lateral hemicranial involvement. Serial changes in MRI showed “relapsing-remitting” lesions which are also rarely reported in PRS. Despite these

changes in radiology, there was no clinical finding. The inconsistent relation between MRI activity and clinical course has frequently been described in previous reports^{3,4}.

The exact etiology is still unknown, but frequently coexisting autoimmune disorders and positive autoimmune-markers which were also present in our case, may support underlying autoimmune-inflammatory mechanisms.

Positive serum autoantibodies (ANA, anti-dsDNA) detected in our patient were not sufficient for a possible diagnosis of systemic vasculitis. However, these results and co-occurrence of RA in the presented case are compatible with previous reports about an overlapping autoimmune-related background^{1,2}. In our patient isolated intrathecal immunoglobulin synthesis and blood brain barrier disruption were detected, which were previously reported in the literature². The presence of OCBs is not supported with clinical history and radiological dissemination related to multiple sclerosis (MS). Nevertheless, its detection may support the concept that it is an autoimmune spectrum disease such as MS.

To date, there is no effective treatment. Surgical

esthetic interventions to eliminate facial asymmetry and symptomatic treatment for neurological involvements have been used. Similar to treatments for systemic autoimmune disorders, immunosuppressive and immunomodulator agents ranging from corticosteroids to plasmapheresis have been administered to patients with cerebral involvement and have been shown beneficial effects in some cases⁵⁻⁷. We also chose steroids for neurological involvement in the active stage of the disease, but did not get enough response. Our patient's disease was clinically silent, but the activity in MRI led us to start rituximab as an immunomodulatory treatment which could be both highly effective and compatible with rheumatologic comorbid condition. Rituximab has been found useful in the treatment of CNS lesions associated with autoinflammatory background in cases of inadequate response to conventional immunosuppressant treatments in the literature⁸. After treatment, the radiological activity of the patient was almost completely resolved. In our patient, lipoinjection method was used for esthetic treatment of hemifacial atrophy. She continues to follow up, her disease is clinically and radiologically silent.

REFERENCES

1. *El-Kehdy J, Abbas O, Rubeiz N.* A review of Parry-Romberg syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:769-84. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.01.019>
2. *Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A.* Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:227-33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.020>
3. *de Paula RA, Ribeiro BN, Bahia PR, Ribeiro RN, de Carvalho LB.* Parry-Romberg syndrome: findings in advanced magnetic resonance imaging sequences – case report. *Radiol Bras* 2014;47:186-8. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1699>
4. *Zhang Y, Zhu M, Li X, Miao J, Duan C, Cui L, Yu X.* Relapsing-remitting lesions in a woman with progressive hemifacial atrophy and chronic hepatitis B virus infection. *Medicine* 2016;95(47):e5390. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005390>
5. *Korkmaz C, Adapinar B, Uysal S.* Beneficial effect of immunosuppressive drugs on Parry Romberg syndrome: a case report and review of the literature. *South Med J* 2005; 98(9):940-2. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000177355.43001.ff>
6. *Yamasaki R, Yonekawa T, Inamizu S, Shinoda K, Ochi H, Matsushita T, et al.* A case of overlapping adult-onset linear scleroderma and Parry Romberg syndrome presenting with widespread ipsilateral neurogenic involvement. *Neuropathology* 2019. <https://doi.org/10.1111/neup.12614>
7. *Unterberger I.* Linear scleroderma “en coup de sabre” coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* 2003;74(5):661-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.5.661>
8. *Salvarania C, Brown RD, Muratorea F, Christiansond TJH, Gallia E, Pipitonea N, et al.* Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.002>

MAGAS AKTIVITÁSÚ SCLEROSIS MULTIPLEX HATÁSOS KEZELÉSE GYERMEKKORBAN

MERŐ Gabriella^{1,4}, MÓSER Judit², LIPTAI Zoltán³, DIÓSZEGHY Péter¹,
BESSENYEI Mónika⁴, CSÉPÁNY Tünde⁵

¹Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

²Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

³Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekklinika, Budapest

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Tanszék Debrecen

⁵Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0413> | www.elitmed.hu

EFFECTIVE THERAPY IN HIGHLY ACTIVE PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS

Merő G, MD; Móser J, MD; Liptai Z, MD, PhD; Diószeghy P, MD, PhD; Bessenyei M; Csépany T, MD, PhD
Ideggogy Sz 2021;74(11–12):413–424.

A sclerosis multiplex (SM) jellemzően a fiatal felnőttek betegsége. Gyermekkorai sclerosis multiplexről 18 éves kor alatt kezdődő megbetegedés esetén beszélhetünk, bár egyes szerzők 16 éves kor alatt szabják meg a határt. Korábban „early onset multiple sclerosis”, illetve „juvenilis sclerosis multiplex” néven vált ismertté. A gyermekkorai SM előfordulási gyakorisága az összes SM 3–5%-a. Napjainkban, köszönhetően az egyre jobb diagnosztikai eszközöknek és a jól követhető, szigorúan meghatározott diagnosztikus kritériumoknak, a gyermekkorai SM incidenciája világszerte növekszik (0,05–2,85/100 000). Az SM-et térben és időben elkülöníthető, ismétlődő központi idegrendszeri demyelinisatióval jellemezhető epizódok jellemzik. Gyermekkorban csaknem kizárólag a relapszáló-remittáló (RR) forma fordul elő. A felnőtteknél szerzett tapasztalatokra építve a gyermekpopulációban szintén a korai diagnózis, az adekvát betegségmódosító terápia (DMT) mielőbbi indítása, a tünetmentesség és a jó életminőség elérése a cél. A felnőtt populációban végzett hatékonysági és biztonságossági vizsgálatok alapján a gyermekkorai SM kezelésében az FDA és az EMA először az interferon β -1a-t és a glatiramer acetátot engedélyezte. A gyermekkorai SM-re jellemző magas relapsusráta és az első DMT-re közel 45%-ban adott kedvezőtlen terápia válasz szükségessé tette a hatékonyabb és második vonalbeli szerek vizsgálatát a 18 év alatti populációban is (PARADIGMS, CONNECT). A nemzetközi közlemények szerint a natali-

Multiple sclerosis (MS) is typically a disease of young adults. Childhood MS can be defined in patients under 18 years of age, although some authors set the limit under the age of 16 formerly known as “early-onset multiple sclerosis” or “juvenile multiple sclerosis”, seen in 3-5% of all MS patients. Nowadays, owing to ever-evolving, better diagnostic tools and well-traced, strictly defined diagnostic criteria, childhood MS is showing an increasing incidence worldwide (0.05-2.85/100 000). MS is characterized by recurrent episodes of the central nervous system with demyelination separated in space and time. In childhood almost exclusively the relapsing-remitting (RR) type of MS occurs. Based on experience in adults, the goal in the pediatric population is also the early diagnosis, to initiate adequate DMT as soon as possible and to achieve symptom relief and good quality of life. Based on efficacy and safety studies in the adult population, interferon β -1a and glatiramer acetate were first approved by the FDA and EMA for the treatment of childhood MS also. The increased relapse rate and rapid progression of childhood MS and unfavorable therapeutic response to nearly 45% of the first DMT necessitated the testing of more effective and second-line drugs in the population under 18 years of age (PARADIGMS, CONNECT). Although natalizumab was reported to be effective and well-tolerated in highly active RRMS in childhood, evidence based studies were not yet available when our patients’ treatment started. In this

Levelező szerző (correspondent): Dr. MERŐ Gabriella, Debreceni Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Tanszék;

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: +3652411717/56717, e-mail: mero.gabriella@med.unideb.hu
<https://orcid.org/0000-0003-1969-341X>

Érkezett: 2021. július 2. Elfogadva: 2021. augusztus 19.

zumab hatékony és jól tolerálható az aktív RR gyermekkori SM-ben, de kontrollált tanulmány hiányában az esetismertetésünkben szereplő betegeinknél evidencia még nem áll rendelkezésre. Közleményünkben három aktív RR-SM-ben szenvedő betegünk indikáción túli, egyedileg engedélyezett natalizumabbal végzett sikeres kezeléséről számolunk be.

Kulcsszavak: gyermekkori sclerosis multiplex, magas aktivitású relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, betegségmódosító terápia, natalizumab, Covid-19

article, we report on the successful treatment of three active RRMS patients with individually authorized off-label use of natalizumab.

Keywords: pediatric multiple sclerosis, highly active relapsing-remitting disease, disease-modifying therapy, natalizumab, COVID-19

A központi idegrendszer gyermekkori relapszáló demyelinisatiós betegségei¹ közül az SM a leggyakoribb (**1. táblázat**). A nemzetközi irodalomban elérhető adatok alapján a gyermekkori SM incidenciája és prevalenciája viszonylag széles tartományban szór (0,05–2,85/100 000 és 0,7–26,9/100 000 gyermek). Az SM 5%-ban indul 18 év alatt, és kevesebb mint 1%-ban 10 éves kor előtt^{2, 3}. A nemi előfordulási arány pubertást követően a lányok felé tolódik (leány-fiú – 2,8:1), ennek alapján feltételezik a menarche szerepét az SM kialakulásában⁴. A gyermekkori SM patogenezisében genetikai és környezeti faktorok egyaránt szerepet játszanak. Genetikai faktorok közül a HLA DRB1*1501 haplotípus jelenléte hajlamosít korai indulású SM-re, míg a környezeti faktorok közül a megelőző EBV-infekciót^{1, 5, 6} és az elégtelen D3-vitamin-ellátottságot^{6, 7} említhetjük. Az utóbbi évek kutatásai igazolták az elhízás és a dohányfüst kockázati szerepét az SM kialakulásában⁴.

A diagnózis felállítható, ha egy vagy több demyelinisatiós gócra utaló jellegzetes panasz és objektív klinikai tünetek vannak, felhasználva – ha szükséges – a térbeli (dissemination in space, DIS) és/vagy időbeli disszemináció (dissemination in time, DIT) kiegészítő radiológiai és laboratóriumi bizonyítékait. Az új terápiás lehetőségek megjelenése és a felismerés, hogy a korai diagnózis és az időben elindított terápia segítségével a betegség

aktivitásának hiánya („no evidence of disease activity”, NEDA) egyre inkább elérhető cél a klinikai gyakorlatban⁸, vezettek a 2010-es McDonald-kritériumok 2017-es revíziójához⁹. Az egyik lényeges különbség, hogy a liquorban kimutatható oligoclonális gammopathia (OGP) a krónikus immunfolyamat jeleként helyettesítheti a DIT MR-vizsgálaton alapuló kritériumát. A 2017-ben módosított kritériumrendszer lehetővé teszi a diagnózis korai megállapítását az első és egyetlen, SM-re jellemző klinikai tünet megjelenését követően készült MR-felvételeken látható eltérések alapján. A másik fontos változás az MR-aktivitásra vonatkozó kritériumokban van: egyrészt a szimptomás és nem szimptomás agytörzsi és gerincvelői laesiók is teljesíthetik a DIS és DIT feltételeit, másrészt a corticalis laesiók egyenértékűek a juxtacorticalis laesiókkal a DIS feltételeinek teljesítésében. Az első eseményt követő pontos kórismézéshez a fenti változások mellett döntő jelentősége van az SM-hez hasonló kezdetű, esetenként hasonló lefolyású gyermekkori szerzett demyelinisatiós kórképek ismeretének (**1. táblázat**), és az egyéb, gyermekkorban hasonló klinikummal vagy MR-eltéréssel jelentkező veleszületett, fertőzőes vagy hiányállapot indukálta betegségek (**2. táblázat**) kizárásának. A liquor, az MR-vizsgálat, a gyulladáso és anyagcsere-betegségekre specifikus szérums-, vizelet- és liquorparaméterek mellett különösen fontos az aquaporin-4 (AQP-4)

1. táblázat. Gyermekkori demyelinisatiós kórképek

Akut	Relapszáló
opticus neuritis (ON)	sclerosis multiplex (SM)
myelitis transversa (TM)	neuromyelitis optica spektrum betegség (NMOSD)
klinikailag izolált szindróma (CIS)	akut disszemináló encephalomyelitis opticus neuritist követően (ADEM-ON)
akut disszemináló encephalomyelitis (ADEM)	multifázisos disszemináló encephalomyelitis (MDEM)
	relapszáló opticus neuritis (RON)

2. táblázat. A gyermekkori SM differenciáldiagnosztikája

Inflammatiós kórképek	ADEM/MDEM, NMOSD, SLE, PACNS, APS, Sjögren-, Behçet-szindróma
KIR malignus kórképek	lymphoma, „high grade glioma”
Leukodystrophiák	metakromáziás leukodystrophia, X-hez kötött adrenoleukodystrophia, Alexander-betegség
KIR-fertőzések	akut bakteriális vagy virális fertőzések, Lyme-kór, West Nile-vírus, szifilisz, HIV
Vitaminhiány	B12, folsav
Granulomatosis	neurosarcoidosis, Wegener-féle granulomatosis
Mitochondriális betegségek	Leber-féle hereditaer opticus neuropathia

ADEM: akut disszemináló encephalomyelitis, APS: antifoszfolipid szindróma, HIV: humán immunodeficientiavírus, MDEM: multifázisos disszemináló encephalomyelitis, NMOSD: neuromyelitis optica spektrum betegségek, PACNS: primer központi idegrendszeri angiitis, SLE: szisztémás lupus erythematosus, KIR: központi idegrendszeri

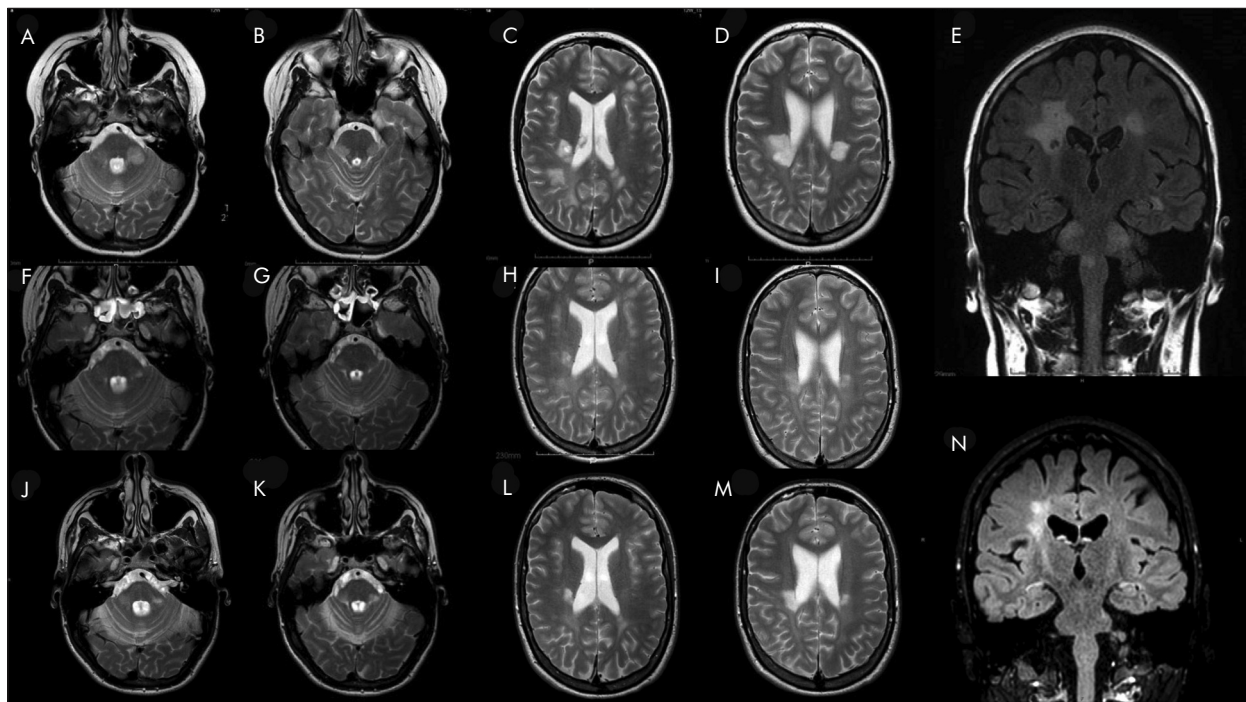
és a myelin-oligodendrogliin-glikoprotein (MOG-) ellenes antitestek vizsgálata. A MOG-antitest-pozitivitással rendelkező gyermekkori eseteket megjelenésük és lefolyásuk alapján egy új betegségcsoportba sorolták (MOG-asszociált kórképek), melyek felismerése gyermekkorban fontos és új diagnosztikus algoritmus megalkotását tette szükségessé¹⁰. A McDonald-kritériumrendszer elsősorban a felnőtt populációban és 12 éves kor felett használható. A gyermekkori diagnosztikus kritériumok kidolgozásával egy külön munkacsoport, az IPMSSG (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) foglalkozik, ami a fent említett gyermekkori sajátosságok figyelembevételével teszi lehetővé a korai, pontos diagnózis megalkotását¹¹.

Esetismertetések

ESET I.

A 15 éves lányt 2014. márciusban vették fel először a debreceni Gyermekklinikára C2 dermatomától jelentkező paraesthesia, bal oldali enyhe végtaggyengeség, végtag- és törzsataxia miatt. Láztalan volt, rutin fizikális és laboratóriumi vizsgálatokkal eltérés nem volt. A családi anamnézisből kiemelhető, hogy egyik lánytestvérét myasthenia gravis, másik húgát juvenilis rheumatoid arthritisszel gondozzák. Multifokális motoros, szenzoros és cerebellaris laesióra utaló kórjelek miatt készült koponya-MRI-felvételen jobb oldalon a kisagy-híd karban, a cella media fölött frontálisan, a precentrális és posztcentrális régióban subcorticalisan, az occipitalis kamraszarv mögött paraventricularisan, valamint hátul parasagittalisan-parietalisan 3–10 mm-es demyelinisációs góccok ábrázolódtak aktivitásra utaló kontraszthalmozással. A nyaki gerincről készített felvételen a C.II–III. szintben szintén demyelinisációra utaló szignál látszott. A lumbalis

liquorban oligoclonalis gammopathia jelenléte igazolódott. Öt napig naponta 1 g metilprednizolon, majd fenntartó per os szteroidkezelést alkalmaztak. Neurológiai tünetei fokozatosan javultak. Távozásakor latens bal felső végtagi normotoniás paresis, ataxia és mindkét kézre lokalizálódó paraesthesia maradt. Két hónappal később készült MRI-felvételeken a cerebellaris pedunculusban lévő góc nagyobbá vált, de új góc sem intracranialis, sem a nyaki myelonban nem jelent meg. A neuroradiológus mindent összevetve a képet infekciós eredetűnek tartotta (ADEM). Tünetei fokozatosan javultak, ezzel párhuzamosan a tartósan szedett per os szteroid dózisát csökkentették. 2014. augusztusban 1 héttel a metilprednizolon elhagyása után, felkelést követően profúz hányás jelentkezett, járása bizonytalanra vált, lábai meggyengültek, bal oldalon szemizomgyengeség is jelentkezett. Parenterális szteroid mellett ismét javult. 2014. szeptemberben készült kontroll-MRI-felvételen a jobb gyrus frontalis subcortexben, bal oldalon a frontális szarv környezetében, illetve mindkét trigonum körül Th. III. magasságban új góccok jelentek meg. A képet továbbra is ADEM-nek véleményezték a góccok alakja, nagysága és jellege miatt. 2014. augusztustól novemberig iskolába járt, tünetmentesnek érezte magát. 2014. novemberben bal keze és lába zsibbadt, beszéde akadozó lett. Feje fájt. Statusában enyhe dysarthria, bal oldali hemiparesis, felső végtagi dysmetria emelhető ki. Pszichomotilitása kissé meglassult volt. Nagy dózisú (1 g/nap) metilprednizolon mellett progrediált. Bal oldalon igen súlyos spasticus hemiparesis, súlyos dysarthria, dysphagia, légzési nehezítettség jelentkezett, és felvették az Intenzív osztályra. Temporalisan decolorált papillák, enyhén disszociált szemmozgás, kétoldali Babinski-jel, jobb oldali alsó végtagon intenciós tremor is jelentkezett. Hólyagkatéterre szorult vizeletretenció miatt. Somnolens volt, meglassult pszichomotilitással, kérdésekre egy-egy szóval vála-

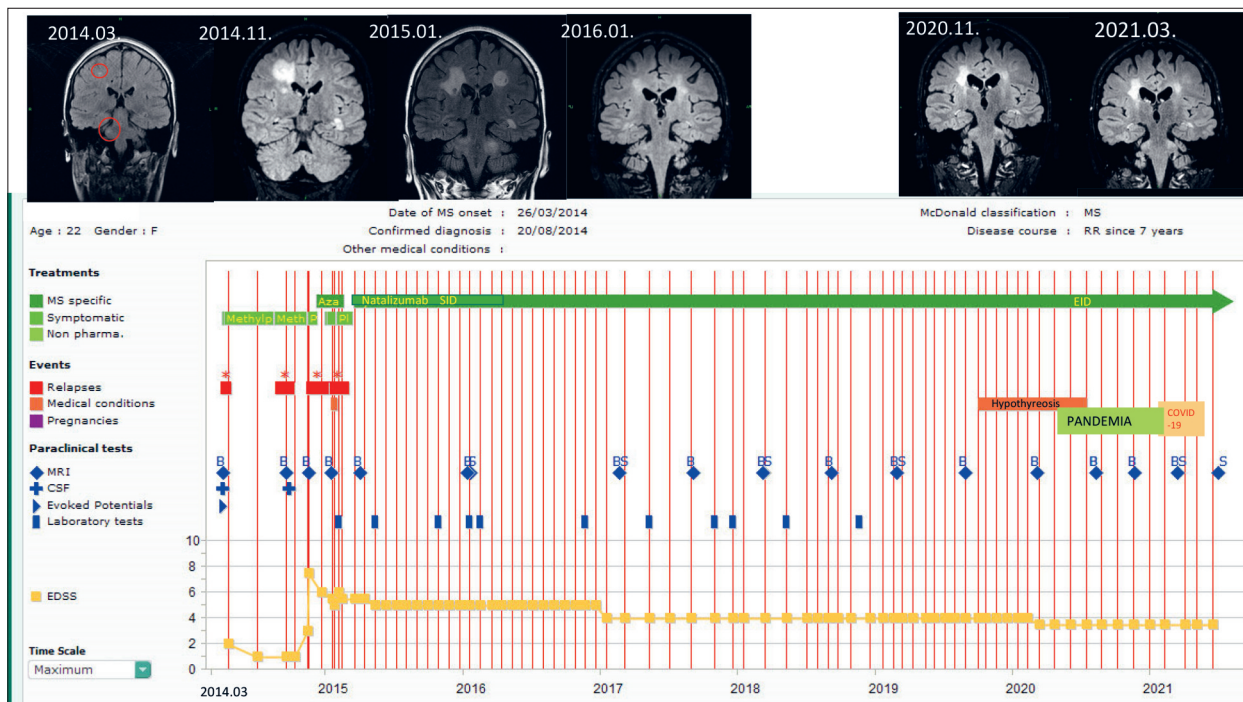


1. ábra. Radiológiai követés. **A–D:** axiális T2-súlyozott és **E:** coronalis FLAIR a kezelés előtt (2015.01.15.). **F–I:** natalizumabkezelést követő első évben (2016.01.21), illetve 6 év kezelés mellett (**J–N**) hasonló síkban készült felvételeken (2021.03.24). Mindkét nagyagyféltekében a multiplex demyelinisatiós folyamatra jellemző frontális túlsúlyú és mindkét kisagy-híd karban lévő fehérállományi laesiók gyors és tartós regressziója látható, aktivitás és új góc megjelenése nélkül

szolt, nyöszörgött. Plazmaferézis-kezelés indult. Bár a 2. és 3. aferézist követően a bulbaris tünetek jelentősen javultak, a retentio urinae megszűnt, a bal oldali hemiparesis még az 5. kezelést követően is közepesen súlyos-súlyos maradt, ezért heti gyakorisággal folytatták a kezelést. Önállóan ülés- és járásképtelen volt, bulbaris tünetei progrediáltak, súlyos oculomotorius paresise lett. Azatioprinadást kezdtek, és mivel önállóan bár spasticoataxiásan, de járóképpé vált, a 8. aferézist követően decemberben otthonába bocsátották. Tíz nappal később az OMSZ szállította a Gyermekklinikára. Jobbláb-fájdalom, balarcfél-zsibbadás, hányás, fejfájás jelentkezett. Bal szemére látása súlyosan csökkent, járásképtelenné vált. Újabb szteroid-lökésterápiát indítottak. Kontroll-koponya-MR-vizsgálattal (2015. január) jelentős progresszió látszott (**1. ábra A–E**). A legnagyobb góc jobb oldalon frontálisan, periventricularisan, körülbelül $34 \times 27 \times 16$ mm-es volt, a periventricularis fehérállományban mindkét oldalon több góc, a jobb occipitalis kamraszarv mentén konfluáló gócból álló $3,3$ cm-es terület látszott, kontraszthalmozás is megjelent. A CT-vezérelt cerebrális biopszia jobb oldalról mikroorganizmusok irányában negatív eredményű lett. Cresyl ibolya festéssel metachromasiás leukodystrophiára utaló

anyagfelhalmozódás nem igazolódott. Akut disszeminált encephalomyelitisre (ADEM) utaló perivascularis mononukleáris lobsejtszaporulat, perivascularis vérzés sem igazolódott. A kép sclerosis multiplex aktív plakknak megfelelt. Napi 200 mg azatioprin és per os metilprednizolon mellett járása, látása javult. 2015. februárban ismét hányás, fejfájás, kettős látás, súlyos agytörzsi laesióra utaló tünetek jelentkeztek. A Gyermekklinikára egy éven belül 5. alkalommal ismét felvették. Ismét plazmaferézis-kezelésben részesült. Bal oldalon javulás után is igen súlyos opticus laesio és közepesen súlyos cerebellaris tünetei voltak. Az AQP4 antitestteszt eredménye negatív, a JCV-antitesté pozitív volt.

2015-ben fingolimodkezelésről gyermekkorban szerzett tapasztalatok nem lehettek. Kockázatbecslés, a kórlefolyás mérlegelése során natalizumabtól várhattuk a további progresszió elkerülését, amit 16 éves kora miatt indikáción túli alkalmazással kellett igényelni. Szerencsére gyors elbírálásban részesült, és 2015. 03. 06-án az indikáción túli alkalmazásra az engedélyt Magyarországon elsőként megkapta, és 2015. 03. 16-tól méltányossági támogatással a natalizumabkezelést el is kezdtük. Mozgása, erőnléte gyorsan javult, júniusban már kerékpározni tudott és tanulmányait folytatta. A járás, a



2. ábra. A natalizumabkezelés gyors és tartós hatása látható a 16 éves korban rapidan induló, neurológiai deficitet okozó RRRM miatt választott terápia mellett. iMed szoftver segítségével számítógépen rögzített kép/adatok: a zöld az alkalmazott terápiákat, a piros a relapsust, a sárga (EDSS) a rokkantság alakulását jelzi. Az első MR-felvételen (2014. 03.) a coronalis síkban készült képen jobb oldalon a kisagy-híd karban körülbelül 8 mm-es és néhány T2-súlyozással minimálisan magasabb szignálú terület látható. A kép 2014. novemberre több lépcsőben progrediált, ADEM-szerű, Baló-szerűen koncentrikus góc is megjelent, 2015. januárra supra- és infratentorialisan $34 \times 27 \times 16$ mm-es nagyságot is elérve kiterjedt demyelinisációs aktivitásra utalt (EDSS: 8,0...6,0). 2015. 03. 16-án indított natalizumabkezelés mellett 2016. februárra a gócok egyértelműen kisebbekké, idővel kompaktabbá váltak, és 2021. márciusig újabb góc nem jelent meg, EDSS 3,5 pontra javult. A Covid-19-infekciót kórházi kezelés nélkül átvészelte

kézügyesség és a kognitív működés egyenletes javulását a tesztek megerősítették. Bár színlátása javult, visuscsökkenése tartós maradt. A natalizumabkezelést standard 4 hetes intervallumban (SID) alkalmaztuk. A JCV-teszt-pozitivitás és a PML-rizikó évenkénti mérlegelésekor a klinikai és radiológiai aktivitásmentesség túlsúlyba jutott, és a kezelés folytatása mellett döntöttünk. Relapsusa 2015 óta nem jelentkezett. A radiológiai követést az **1. ábra**, a klinikai lefolyást a **2. ábra** szemlélteti. 2019-ben egyetemi felvételi vizsgája sikeres lett, és tanulmányait jelenleg egyetemen végzi. Tekintettel a 2020-ban indult Covid-19-veszélyhelyzetre, kezelését a 67. natalizumabinfúziót követően 2020. áprilistól 4 hét helyett nyújtott időintervallummal 6 hetes adagolásra (EID) áttérve folytattuk. 2021. március közepén $38,8$ °C-os lázzal járó fejfájás, száraz köhögés és hányinger háttérben PCR-teszttel igazolt Covid-19-infekció zajlott. A mellkas-CT-vizsgálat mindkét oldalon basalis szegmentumoknak megfelelően bal oldali és perifériás dominanciával gyulladáshoz (GGO területek) utalt, a tüdőparenchyma ke-

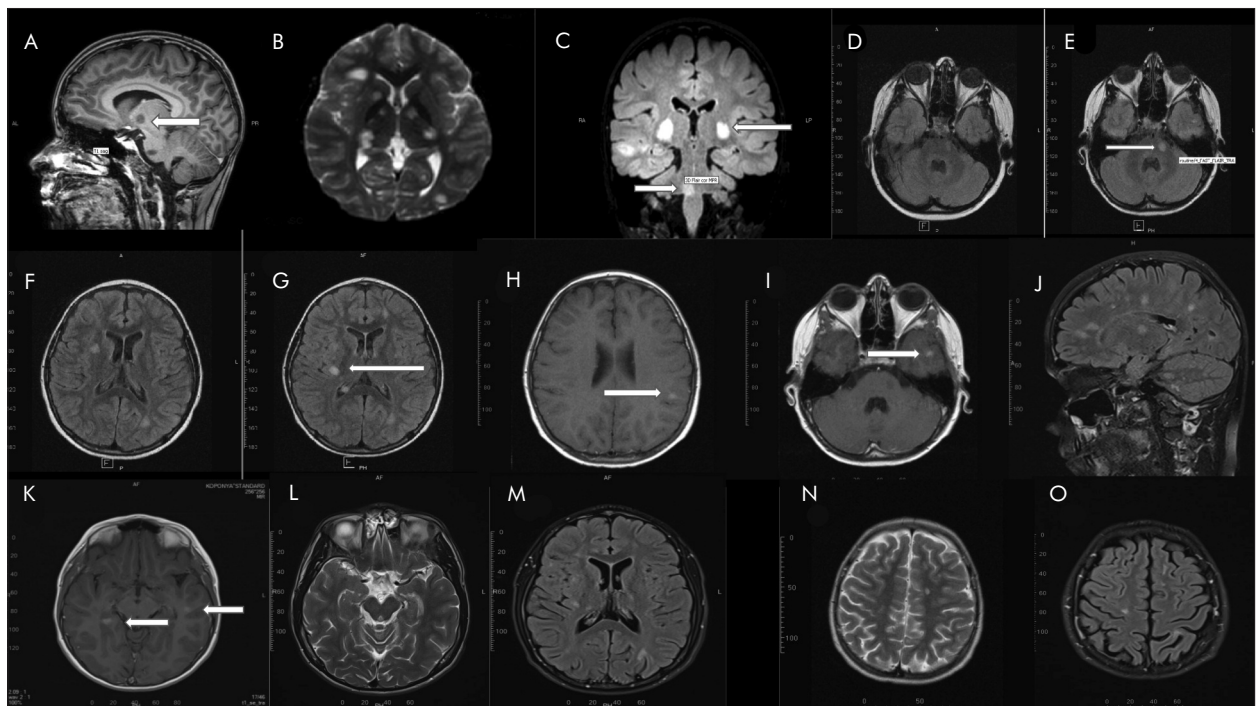
vesebb mint 1%-ban károsodott. Kórházi felvételt nem igényelt. Azitromicin- és tüneti terápiát követően 13 nap után panaszmentes lett. Az ütemezett natalizumabkezelést 10 nappal halasztottuk. A lezajlott infekciót egy hónappal később koronavírus elleni ellenanyag jelenléte is igazolta: SARS-CoV-2 nucleocapsid: 16,63 E/ml (szeropozitív >1,0) SARS-CoV-2 spike: 31,47 E/ml (szeropozitív >0,8), a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ központi diagnosztikai laboratóriumában. Neurológiai statusában változást nem észleltünk. Post-Covid-panaszként elhúzódó térdfájdalmat panaszolt. 2021. augusztusig 79 natalizumabinfúziót kapott. Állapotát célzott tesztvizsgálatokkal rendszeresen követjük: EDSS: 3,5 pont, 8FWT: 5,1 s, 9HPT DK: 23 s, NDK: 34 s, PASAT: 60 pont.

ESET II.

A 10,5 éves fiút 2015. januárban a nyíregyházi kórház Gyermekosztályára vették fel. Kórházi felvételt két hete tartó bal oldali fülzúgás és halláscsökke-

nés, a bal testfél zsibbadása indokolta. Szülei kifejezetten meglátszottak látták: viselkedése megváltozott, iskolai teljesítménye látványosan csökkent, időnként kettős képlátást jelzett, szédült, reggelente hányingere volt, mozgása koordinálatlanná vált, gondolkodása szétesett. Az előző hónapokban, hetekben láza, fertőző betegsége nem volt, védőoltást nem kapott. Fizikális vizsgálat során járása enyhén ataxiás, beszéde elkent, összefüggéstelen, időben részlegesen tájékozott, meglátszott volt, néhány nappal később a jobb felső végtagon latens paresis alakult ki. Vitális paraméterei rendben voltak. A rutin laboratóriumi vizsgálatokkal kóros eltérés nem volt. Részletes szemészeti vizsgálatnál eltérést nem találtak. A koponya-CT-felvételeken mindkét oldalon frontális túlsúllyal 5–10 mm-es diszkrét hypodens területek látszóttak. A liquor rutinvizsgálata, a bakteriológiai tenyésztés, a vírus szerológiai vizsgálat és a herpes simplex vírus PCR-vizsgálat negatív eredményt adott. A DE Radiológiai Klinikán készült koponya-MR-felvéte-

len kiterjedt demyelinisatiós góccok ábrázolódtak, a corpus callosum ép volt (**3. ábra**). ADEM-nek véleményeztük, tünetei a szteroid-lökésterápiát (3 napig 30 mg/ttkg/nap metilprednizolon) 6 hét alatt fokozatosan leépítve regrediáltak. A liquorban izoelektromos fókuszálással OGP jelenléte igazolódott. Az első tünetek kezdetétől számított 3 hónap múlva készült koponya-MR-felvételen a demyelinisatiós góccok regresszióját véleményezték klinikai tünetmentesség mellett. A következő 3 hónapban iskolai teljesítményében lassú átmeneti javulást tapasztaltak, majd ismét figyelmenlebbnek, meglátszótabbnak látták. 2015. júliusban készült kontroll-koponya-MR-vizsgálat már progressziót igazolt: a régi laesiók növekedtek, illetve újak jelentek meg mindkét oldalon parietalisan, jobb temporalisan, bal oldalon occipitalisan, a ponsban és a mesencephalonban, és két laesio gadolíniumot halmozott (**3. ábra E, G–I**). VEP-vizsgálattal megnyúlt P100- (167,5 ms) hullámot regisztráltak, cervicalis és felső thoracalis MR-felvételeken eltérés

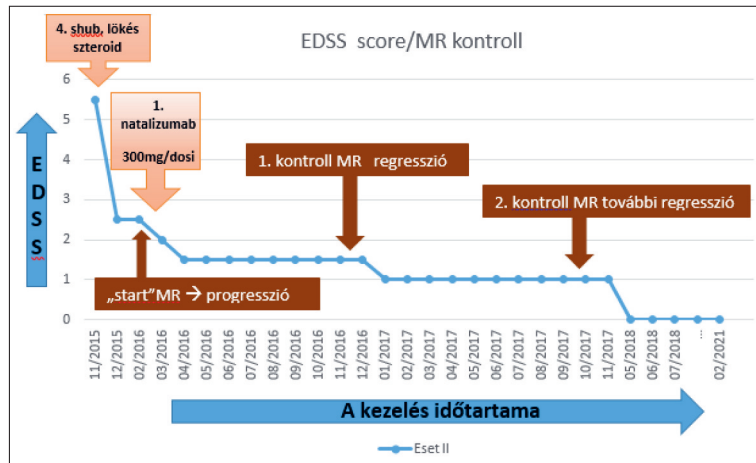


3. ábra. (A) a foramen magnum magasságában egy 4 mm-es jelszegény góc, T2-súlyozott axiális felvételen (B) a hemisphaeriumokban elszórtan sok, nagyrészt subcorticalis, néhol a törzsdúcokat és a thalamust is érintő, zömmel elmosott szélű, maximum 2 cm-es, helyenként konfluáló, fokozott jelintenzitású góc, FLAIR coronalis felvételen (C) a pons-medulla határon jobb oldalon egy 11 mm-es magas jelintenzitású góc, illetve subcorticalisan és a törzsdúcokat, a thalamust is érintve fokozott jelintenzitású góccok. Három hónappal később regresszió (D, F); hat hónappal az első relapsust követően radiológiai progresszió jeleként (E, G–I) a FLAIR axiális képeken új fokozott jelintenzitású laesiók a ponsban bal oldalon (E) és jobb temporalisan (G), valamint T1-felvételen gadolíniumhalmozó góccok (H, I) ábrázolódtak. A natalizumabterápia indulásakor az agytörzsben, a nagyagyféltekében és a kisagyban számos régi mellett új góccok (J), a T1-súlyozott felvételeken halmozó góccok (K) jelezték az aktivitást. Az 58. natalizumabkezelést követően készült T2 és FLAIR axiális felvételeken (L–O) az ismert juxtacorticalis, corticalis góccok mérete csökkent, újak nem jelentek meg; mérsékelt corticalis atrophia látható

nem látszott; anti-AQP4 IgG-titer: negatív (PTE Immunológiai és Biotechnológiai Intézet), MAWI: IQ: 82, VQ: 76, PQ: 90. Csupán fáradékonyság, jelzett egyensúlyzavar jellemezte (EDSS: 1,5). A kórlefolyás, a kontroll-koponya-MR-felvétel, a liquorlelet alapján definitív volt a gyermekkori SM diagnózis (McDonald-kritériumok). A második shub 2015. augusztusban homályos látással, nyelvzsibbadással, egyensúlyzavarral indult. Neurológiai statusából diplopia, jobb oldalon n. abducens paresis, dysarthria, renyhe garatreflexek, bal oldali végtaggyengeség, ataxiás járás emelhető ki (EDSS: 5,5). Nagy dózisu szteroid mellett tünetmentessé vált. Októberben a harmadik shub enyhébb tünetekkel zajlott (jobb oldali végtaggyengeség, járásbizonytalanság, jelzett törzsataxia – EDSS: 4,0). Szteroidterápiát nem alkalmaztunk, B-vitamin-készítmény és nagy dózisu D3-vitamin szedése mellett tünetei regrediáltak, de tünetmentessé nem vált. Hangulata labilis, figyelme csapongó volt, szorongott, iskolai tanulmányait magántanulóként folytatta. 2015. novemberben a negyedik SM-shubja kezdődött az első tünetek jelentkezésétől számított egy éven belül: áll-, száj-, jobbtényér-zsibbadás, ataxiás járás, gyakori elesés, érzelmi labilitás (EDSS: 5,5). Ismét szteroid-lökésterápia következett, ami alatt kiugró tenzióértékeket és magasabb szérumlükózszinteket mértünk, cushingoid külleművé kezdett válni. A betegséglefolyás megfelelt a „nagyon aktív” RRSM-típusnak. A gyakori shubok miatt a tervezett CONNECT (dimetil-fumarát) vizsgálatba bevonni nem tudtuk. A nemzetközi ajánlásokat áttekintve^{12–14} és az esetünkkel egy időben szerzett magyarországi tapasztalatok eredményeit figyelembe véve^{15, 16} a natalizumab indikáción túli alkalmazása mellett döntöttünk. A hazai jogszabályoknak megfelelően az OGYÉI-engedély és az egyedi mélt-

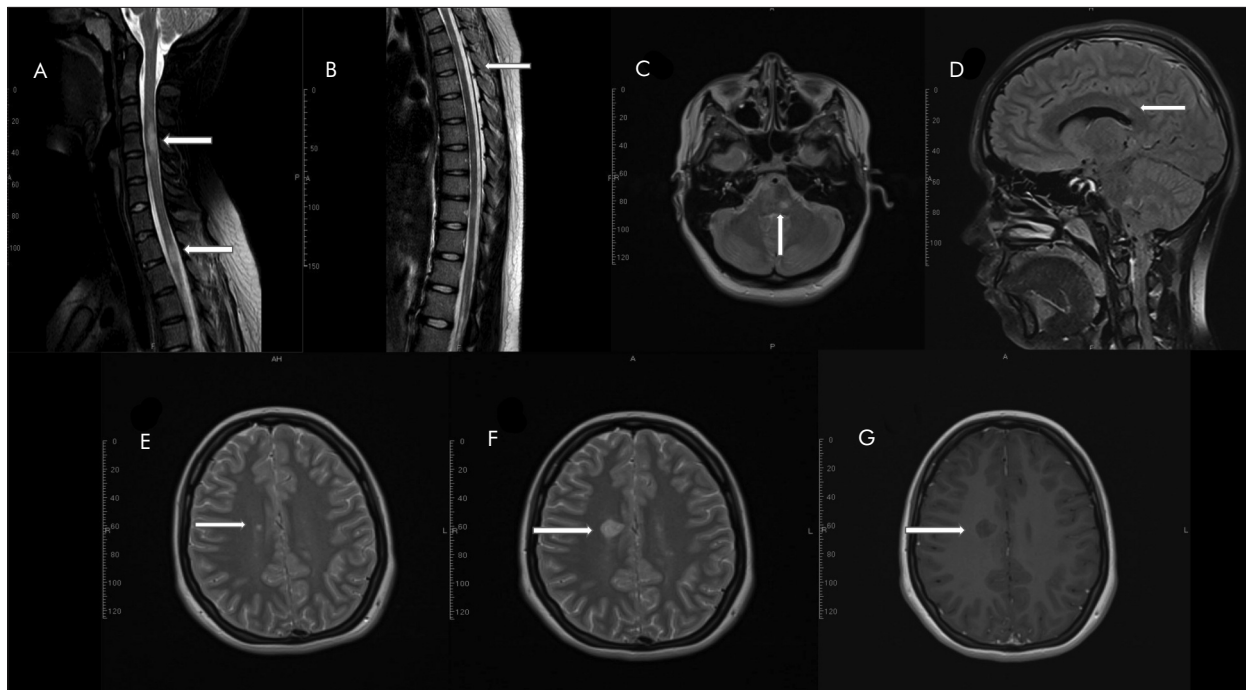
3. táblázat. A natalizumab alkalmazását megelőzően elvégzendő vizsgálatok

Neurológiai vizsgálat (EDSS)
Vírusszerológia (HZV, HSV, hepatitis B, C, EBV, CMV)
Kvantitatív és kvalitatív vérkép
Máj- és vesefunkció, immunpanel, pajzsmirigyhormon
Vizeletvizsgálat
Mellkasröntgen
Hasi ultrahangvizsgálat
Stratify JCV-teszt
MR-vizsgálat



4. ábra. A 10,5 éves fiú EDSS- és MR-statusának alakulása a kezelés időtartamának függvényében

tányossági ártámogatás (NEAK) birtokában 2016. februárban indulhatott a terápia. A kezelés megkezdése előtt vizsgálatokat végeztünk (3. táblázat). Az első natalizumabinfúzió (300 mg/15 ml) beadásakor EDSS-pontszáma 2,0 volt. Szövődményt nem észleltünk. A kezelés indulásával egy időben készült koponya-MR-felvételen a kisagyban, az agytörzsben, illetve a nagyagyféltekékben is újabb góccok jelentek meg, mindkét féltekében több kontrasztanyag-halmozó góc is detektálható volt (3. ábra J, K). A natalizumabkezelést a gyógyszer alkalmazási előírásának megfelelően rendszeresen, havonta egy alkalommal végezzük. 2021. júliusban 62. alkalommal kapott natalizumabot, relapsusa nem volt; a kezelés során az EDSS alakulását az 4. ábra szemlélteti. Közel félévente, 8 alkalommal SM-protokoll szerint készült kontroll-MR-felvételein regressziót, illetve változatlan statusst véleményeztek, PML-re gyanús eltérés nem ábrázolódott (3. ábra L–O). A mai napig igen alacsony PML-kockázattal számolhatunk (a JCV-teszteket a Koppenhágai Unilabs laboratóriumban végzik). A rutin laboratóriumi vizsgálatok, az időszakos mellkasröntgen és a hasi ultrahangvizsgálatok során eddig kóros eltérés nem igazolódott. MOG-ellenes antitest-vizsgálata negatív (Simmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet). Pszichológiai nyomon követése során depresszív tünetei megszűntek, két év natalizumabkezelést követően MAWI-teszt alapján VQ: 88, PQ: 102, IQ: 90; iskolai teljesítményében javulás tapasztalható. 2021. januárban a neuropszichológiai szakvizsgálat az intelligencia struktúráját diszharmonikusnak véleményezte. A friss megjegyző emlékezet beszűkülése, a problémamegoldás nehézsége organicitásra utalnak (frontális gondolkodásdeficit). Gimnáziumba jár, másodikos, négyes-ötös



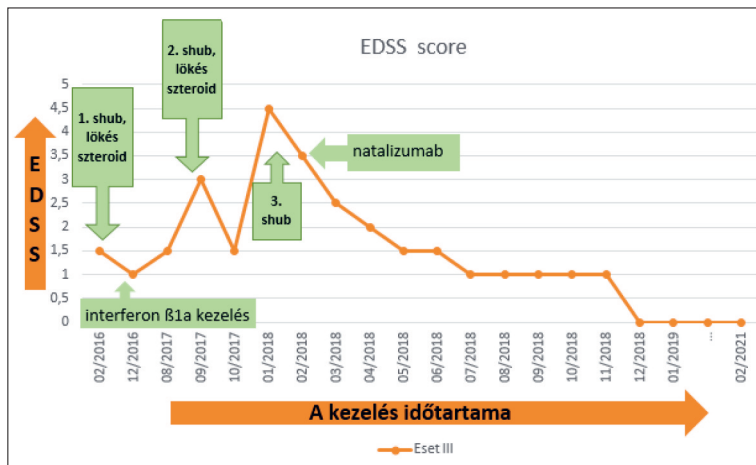
5. ábra. A 15 éves lány első gerinc-MRI-felvételein cervicalisan (A) szoliter, thoracalisan (B) multiplex SM-re típusos demyelinisatiós gócek láthatók a sagittális T2-súlyozott felvételeken. Három hónappal később klinikai aktivitás mellett készült axiális T2 (C) és sagittális FLAIR (D) felvételen a pons bal oldalán körülbelül 5 mm-es, jobb oldalon a corpus callosum corpusában 5 mm-es góc jelezte az intracranialis disszeminációt, kontrasztanyag-halmozás nem volt. Kétéves körlefolys mellett az axiális T2-súlyozott MR-képen a régi laesio (E) növekedett (F), ami az axiális T1-súlyozott felvételen (G) is látható

tanuló, memóriazavarra, tanulási nehézségre nem panaszkodik, közérzete jó, sportol, neurológiai tünete nincs, EDSS-pontszáma 0.

ESET III.

A kamasz leány 2015. november közepén 15 évesen jelent meg először a nyíregyházi gyermekneurológiai szakrendelésen. Anamnézisében 2012-ben lábfájdalom, 2014-ben derékfájdalom, a jobb láb zsibbadása, jobb oldali S1 hypaesthesia háttérben radiológiailag igazolt LV discuss hernia, illetve 2015. októberben bal oldali perifériás nervus facialis paresis és epizodikusan jelentkező nyak- és bal kar-zsibbadás szerepelnek. A neurológiai vizsgálat során bizonytalan érzészavart jelzett bal kézen és hüvelykujjon, a hanyag tartás és scoliosis mellett jobb oldalon a n. ischiadicus kilépési pontja érzékeny volt. A cervicalis röntgenfelvételen a IV. nyakcsigolya ventral felé 1-2 mm-rel elcsúszva ábrázolódt. Nyaki MR-felvételen (5. ábra A, B) a C.II–V. illetve a Th. I–II. szakaszon a myelonban több excentrikus, körülbelül 1 cm hosszú, axiálisan 4–8 mm átmérőjű T2 és FLAIR magas jelű, nem halmozó góc volt, a Th. gerincen több szintben T2

magas jelintenzitást írtak le. Az elváltozás SM-re jellemző volt. A liquorban OGP és emelkedett IgG-index (0,93) igazolódt, szemészeti eltérést nem találtak. A koponya-MR (SM protokoll szerint) és az AQP-4 autoantitestteszt negatív eredményű volt (PTE Immunológiai és Biotechnológiai Intézet). A neurográfiai vizsgálat normális eredményű volt. Klinikai tünete nem volt, immunmoduláns kezelést nem indítottunk, csak tüneti kezelésben részesült (D3-vitamin). 2016. februárban jelentkező homályos látása háttérben VEP-vizsgálattal jobb oldalon a n. opticus praechiasmalis demyelinisatiós laesiója, bal oldalon postchiasmalis laesio igazolódt, a CFF-vizsgálat eredménye jobb oldalon 23 Hz, bal oldalon 36 Hz volt. Karja zsibbadt, hányingerre panaszkodott (EDSS: 1,5). A klinikai tünetek és a vizsgálati eredmények alapján SM első objektív tünetekkel járó shubjának tartottuk, és szteroid-lökésterápiát alkalmaztunk (1 g metilprednizolon 3 napig). 2016. márciusban készült koponya-MR-felvételen már demyelinisatiós gócekot írtak le (5. ábra C–E). A differenciáldiagnosztikai szempontból felmerülő NMOSD-t a negatív AQP-4 autoantitestteszt és az MR-kép alapján elvetettük. 2016. decemberben interferon β -1a-kezelést kezdtünk lassú, 4



6. ábra. A 15 éves lány betegségfolyása a kezelés időtartamának függvényében

hetes titrálással, az 5. héten $3 \times 44 \mu\text{g}$ /hét céldózis eléréséig. Öt hét elteltével $44 \mu\text{g}$ dózis mellett mellékhatás jelentkezett, amit rosszul élt meg (gyengeség, hőemelkedés, forróságérzés, fokozott izzadás, bőrpír a beadás helyén, lokális fájdalom), így kezelését $3 \times 22 \mu\text{g}$ /hét interferon β -1a alkalmazásával folytattuk tüneti kezelés mellett. 2017. augusztus végén enyhe shub zajlott (bal oldalon homályos látás, bal kéz gyengesége, zsibbadás, bal oldali látens hemiparesis, EDSS-pontszám: 1,5; VEP: enyhe bal túlsúlyú opticus érintettség). Az emelt dózisu IFN ($44 \mu\text{g}$ $3 \times$ / hét) alkalmazása mellett egy hét alatt tünetei progrediáltak, EDSS: 3,0. Szteroid-lökésterápiát követően tünetei regrediáltak, EDSS: 1,5 pont. A kontroll koponya-MR-felvétel progresszióra utalt. Kezelése során mindvégig pszichés vezetést igényelt szorongás, depresszív tünetek és szomatizációs tendencia miatt. Harmadik, szteroid-lökéskezelést igénylő shubja 2018. januárban zajlott diplopiával, járászavarral. Statusából bal oldali n. abducens gyengeség, bal oldalon alsó végtagi latens paresis volt kiemelhető, EDSS: 4,5 pont. Az interferon β -1a-terápia mellett észlelt radiológiai progresszió (5. ábra F, G) és a klinikai aktivitás alapján megfelelt a gyermekkori SM-re jellemző aktív RR típusnak. Sürgősséggel OGYÉI- és NEAK-engedélyt kértünk a natalizumab indikáción túli alkalmazására, és azok birtokában 2018. 02. 09-én elindítottuk a natalizumabkezelést (300 mg natalizumab/15 ml havonta $1 \times$). A terápia mellett állapota fokozatosan javult, EDSS-értékei csökkentek (6. ábra), panaszmentessé vált, szorongásos, depresszív panaszai megszűntek, a MOG-ellenes antitestvizsgálat negatív eredményű lett (Simmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet). A JCV-titer három év natalizumabkezelés után is alacsony

PML kockázati statust jelez, a kontroll-koponya-MR-felvételeken regresszió jelei láthatók, neurológiailag tünetmentes, EDSS-pontszáma 0, pszichés vezetést nem igényel, leérettségizett.

Megbeszélés

A gyermekkori sclerosis multiplex klinikuma és lefolyása a felnőttekéhez hasonló. Az SM kezdete 12 éves kor alatt és felett különbözik. A 12 évnél fiatalabb populációban gyakoribb az első észlelést megelőző infekció, és nagyobb százalékban jellemző az első demyelinációs klinikai eseményre az akut disszeminált encephalomyelitishez (ADEM) hasonló megjelenés

(encephalopathia, multifokális demyelináció)¹⁷. Tizenkét éves kor alatt a cerebellaris, e felett a szenzoros tünetek gyakoribbak és gyakoribb a gerincvelő károsodása is^{17, 18}. A gyermekkori sclerosis multiplex 98%-ban relapszó-remittáló lefolyású, a korai időszakban magasabb a relapsusráta, mint felnőtt korban, de relatíve gyorsabb és teljesebb a regresszió. Gyermekkorban lassúbb a betegség lefolyása, a gyermekbetegek arányaiban később érik el a szekunder progresszív fázist. Mindez a gyermekkorra jellemző fokozottabb agyi plaszticitással magyarázható². A 18 év alatti korosztály betegségfolyására jellemző még a szorongásos, depresszív tünetek és a kognitív deficittünetek jelenléte, melyek nagymértékben befolyásolják az iskolai teljesítményt⁴.

Klinikailag izolált szindrómának (CIS) nevezzük az olyan első epizódot, melyben az objektív klinikai tünetek akut vagy szubakut módon alakulnak ki, fokális vagy multifokális központi idegrendszeri gyulladásos demyelinációs eseményre utalnak, és nincs kísérő láz vagy fertőzés. Típusos megjelenési formái többek között az opticus neuritis, a fokális supratentorialis szindróma, a fokális agytörzsi vagy cerebellaris szindróma, a parciális myelopathia. CIS-t követően szignifikánsan nagyobb gyakorisággal alakul ki SM, mint ADEM után. A következő relapsus valószínűségét és a klinikailag definitív SM kialakulásának esélyét növeli, ha az első demyelinációs epizód (CIS) agytörzsi, cerebellaris vagy multifokális tünetekkel jelentkezik, ha az MR-felvételen egy vagy több csökkent jelintenzitású T1-laesio, illetve egy vagy több periventricularis laesio látható^{2, 19}. Az MR-szekvenciák közül a T2-súlyozott és a FLAIR-felvételek a leginformatívabak. A T1-felvételen jellegzetes a „black hole”, ami

4. táblázat. Gyermekkorban alkalmazott, kórleflyást módosító kezelések (DMT)^{4, 10}

Készítmény	Beadási mód	Hatásmechanizmus	Kontrollált vizsgálat	Engedély
interferon β -1a/1b	intramuscularis	interferon		FDA/EMA > 12 év
glatiramer acetát	subcutan	szintetikus aminosav polimer/MBP-hez hasonló		FDA/EMA > 12 év
fingolimod	orális	sphingosin 1-phosphate receptor modulátor	PARADIGMS	FDA/EMA > 10 év (2018)
dimetil-fumarát	orális	fumársavszármazék (citokin, lymphocytá)	CONNECT	N/A
natalizumab	intravénás infúzió	humán monoklonális antitest	N/A	egyedi engedélyeztetés (OGYÉI, NEAK)
teriflunomid	orális	pirimidinszintézis-gátló (lymphocytáaktivációt és proliferációt gátol)	TERKIDS	N/A
alemtuzumab	intravénás infúzió	antiCD52/monoklonális antitest	LEMKIDS	N/A

DMT: disease modifying therapy, FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency, MBP: myelin basic protein, N/A: not applicable, nem alkalmazható

irreverzibilis axonkárosodást jelző, csökkent jelin-tenzitású laesio. Az aktív gyulladást a gadolínium-halmozás jelzi a T1-súlyozott felvételen (ez azonban csak 2-3 hétig tart). Ritkán az első demyelinisatiós epizód tumorhoz hasonló MR-megjelenéssel indul (tumefaktív SM).

A gyermekkori terápiás stratégiák – kellő számú kontrollált tanulmány hiányában – elsősorban a felnőtt populációban végzett vizsgálatok eredményeire támaszkodnak. Akut shub kezelésében az első választandó terápia a pulzus-szteroidkezelés (20–30 mg/ttkg/nap maximum 1 g/nap) alkalmazása 3–5 napig. Amennyiben nem válik tünetmentessé, per os szteroid adása átmenetileg megfontolandó. Ha az akut shub fulmináns, a tünetek szteroidadás ellenére progrediálnak, másnaponta plazmacsere javasolt egymást követő öt-hat alkalommal, vagy immunadszorpciós kezelés is próbálható. Perzisztáló tünetek mellett opcionálisan ACTH vagy immunglobulin alkalmazása is szóba jön²⁰. Gyermekkori RRSMBen is javasolt immunmoduláns terápia (DMT) indítása^{20–22}. Jelenleg felnőtt korban kétféle kezelési stratégia alkalmazható. A gyakorlatban az eszkálációs terápia terjedt el, melynek során elsőnek a mérsékelt hatású, de legbiztonságosabb kezelést választjuk, és betegségaktivitásra utaló tünetek észlelésekor váltunk a hatékonyabb, de több potenciális mellékhatással rendelkező vagy monitorozást igénylő kezelésre. Az indukciós kezelési stratégia a hatásosabb kezelés indítását jelenti nagyobb aktivitású, rosszabb prognózisú betegnél⁴. A DMT elsődleges célja a betegségaktivitás fékentartása, azaz a NEDA-3 status elérése (nincs relapsus, nincs klini-

kai rosszabbodás, nincs új vagy növekvő T2-laesio sem kontrasztanyag-halmozás az MR-felvételeken). A hatékony terápia megválasztását jelentős mértékben befolyásolja a betegség aktivitása, melyet nem csak a kezelés indításakor, hanem az alkalmazott kezelés mellett is értékelni kell. Az IPMSSG javaslatot tett az „áttörő betegség” definiálására: minimum 6 hónapon keresztül alkalmazott DMT mellett az MR-felvételen növekvő vagy szaporodó T2-laesiók vagy kontraszthalmozás detektálható, illetve 12 hónap alatt két vagy több klinikai relapsus következik be²³. Ebben az esetben minél hamarabb ajánlott hatásosabb kezelésre váltani. A gyermekkorban alkalmazott terápiás lehetőségeket a **4. táblázat** tartalmazza. Gyermekkorban az SM kezelése a felnőttkorhoz képest jelenleg is igen korlátozott. Csúpán a mérsékelt hatású öninjekciós terápiák, míg az új, hatékonyabb kezelési lehetőségek közül egyedül a fingolimod engedélyezett, az is csak 2018 óta^{24, 25}; ezek a módszerek fenntartó adagolással érik el hatásukat.

A jelenlegi tapasztalatok alapján a gyermekkori SM-re markánsabb inflammatorikus folyamat jellemző, ami a hatékonyabb DMT alkalmazásával kontrollálható^{4, 22}. Az időben kezdett és egyénre szabott terápia kiemelt jelentőségű gyermekkori SM-ben is. A betegségaktivitás és a terápiás válasz pontosabb megítélésében az eddigi vizsgálatok eredményei alapján a neurofilamentum könnyű láncának koncentrációmérése a szérumban potenciálisan használható biomarker lehet²⁶, ami a jövőben a NEDA-5 kritériumrendszerben az agyi atrophia mérésével segítheti döntésünket.

Az esetbemutatásainkban szereplő gyermekek betegségfolyása minden esetben megfelelt a magas aktivitású/aktív RRSM-nek. Az első esetben rapidan progrediáló, egy év alatt residualis tüneteket eredményező 5. relapsusnál kellett döntenie, hogy milyen módon lehet féken tartani a betegséget, meggátolni a vakság, nyelés- és mozgásképtelen állapot kialakulását. Natalizumabbal sikeresen kezelt esetközlések^{13, 14} alapján folyamodtunk az indikáción túli kérelemhez. A második betegnél szintén magas éves shubráta, súlyos klinikai tünetek és az MR-felvételeken látható intenzív aktivitás indokolta, hogy a kórlefolást módosító kezelést magas hatékonyságú kezeléssel indítsuk, de gyermekkorban még 2016-ban sem volt evidencián alapuló engedélyezett készítmény, csupán indikáción túli alkalmazásban lehetett gondolkodni. A harmadik beteg esetében az eszkaláció során alkalmaztuk ugyanazt a kezelést. Ebben az esetben úgynevezett áttörő SM betegség definiálható, ami azt jelenti, hogy az alkalmazott immunmoduláns kezelés mellett is nem várt, betegségaktivitásra utaló klinikai és/vagy MR-bizonyítékok jelentkeznek. Ennél a betegnél platformterápiával indult a kezelés (interferon β -1a), majd az ismétlődő shubokat és a radiológiai progressziót látva kellett hatékonyabb készítményre váltani. Nemzetközi esettanulmányok, hazai tapasztalatok¹⁵, közleményünk első esetének sikere, a fulmináns lefolyású betegség egy év alatt látható gyors és igen hatékony kontrollja vezetett a második eset kapcsán a natalizumab indikáción túli alkalmazásához a magas aktivitással induló betegségben. A harmadik esetben az eszkalációt a fokozott relapsusráta, a nehezen tolerált mellékhatásspektrum és a kifejezett szorongásos és depresszív tünetek tették szükségessé.

Mindhárom beteg több éves kezelés mellett napjainkban is teljesíti a NEDA-kritériumokat, életkoruknak megfelelően tanulnak, képezik magukat és szereznek diplomát. A kezelés eddig szövődmenymentesen zajlik, a rendszeresen vizsgált JCV-status két esetben igen alacsony PML-kockázatot jelez, gyanús MR-eltérést nem találtunk. Az első esetben

a PML-rizikó kockázatával szemben áll a kezelés mellett tapasztalt betegségaktivitás-mentesség, amit megelőzőtt a rokkantság tartósságának, sőt az életveszéllyel jellemezhető állapot kialakulásának átélése. A natalizumab felfüggesztését követően a betegségaktivitás visszatér, 6 hét múlva radiológiai, 4–7 hónap múlva klinikai aktivitás tünetei jelentkeznek²⁷. Esetünkben az azóta eltelt idő már felnőtté válást jelent; felnőtteknél számos más készítményt is hatásosnak találtak, de az obszervációs tapasztalatok alapján a natalizumabbal kontrollált betegségben a kezelésváltás a relapsus rizikóját tablettás készítmény esetén kétszeresre, injekciós kezelés esetén háromszorosára növeli azokhoz képest, akik nem váltanak, hanem folytatják a natalizumabot²⁸.

Előzetes adatok szerint klinikailag és statisztikailag a PML-rizikó szignifikánsan csökken, ha standard 4 hétről 6 hetes időtartamra nyújtjuk a natalizumab adagolását²⁹. A Covid-veszélyhelyzet megjelenésével áttértünk erre a ritkább adagolási frekvenciára, ami a járványban az orvos-beteg találkozás ritkítása miatt is előnyösnek számít. A natalizumab mellett kialakult Covid-19-infekció szövődmennyel, relapsussal nem járt, és a kezelés a SARS-CoV-2-vakcina beadása tekintetében is előnyösnek tűnik, mert az immunválasz kialakulása nem igényel időzítést, terápiafelfüggesztést³⁰.

Összességében megállapíthatjuk, hogy a natalizumabkezelés az eltelt időszakban (6 év, 5 év, 3 év) biztonságosnak és hatékonyan bizonyult, és jelentősen javította betegeink életminőségét.

Sajnos a sclerosis multiplex kezelésében az elmúlt két évtizedben lezajlott hatalmas fejlődés, a számos új, nagyhatású készítmény bevezetése a gyermekkori SM kezelését még alig érintette. Jelenleg egyetlen nagyhatású készítmény, a fingolimod van gyermekkori SM kezelésére törzskönyveztve; az eddigi tapasztalatok alapján gyermekkorban a natalizumabkezelésnek bizonyítékon alapuló kontrollált vizsgálatok nélkül is helye lehet a magas aktivitású SM kezelésében.

IRODALOM

1. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, Hemingway C, Lim M, Ciccarelli O, et al. Pediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019;61:1039-49. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14212>
2. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology* 2018;18:27. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1026-3>
3. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of pediatric-onset multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Journal of Child Neurology* 2019;34:705-12.
4. Fisher KS, Cuascat FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current advances in pediatric onset multiple sclerosis. *Biomedicines* 2020;8:71. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8040071>
5. Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert

- M, et al.* High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:2063-5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247665.94088.8d>
6. *Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al.* Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10:436-45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70045-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70045-X)
 7. *Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al.* Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:618-24. <https://doi.org/10.1002/ana.21972>
 8. *Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P.* No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naive pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Journal of Neurology* 2020; 267:100-5. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09554-z>
 9. *Csépany T.* A sclerosis multiplex diagnosztikája: Összefoglaló a McDonald-kritériumok 2017-es felülvizsgálatáról. *Ideggyogy Sz* 2018;71:321-9. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0321>
 10. *Hacohen Y, Mankad K, Chong WK, Barkhof F, Vincent A, Lim M, et al.* Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology* 2017;89:269-78. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004117>
 11. *Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al.* International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis J* 2013;10:1261-7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>
 12. *Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, Milos RI, Steiner I, Penzien J, et al.* Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013;70(4):469-75. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.923>
 13. *Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LME, Morra VB, Bortolon F, Capra R, et al.* Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:912-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11daf>
 14. *Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al.* Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2012;18:116-27. <https://doi.org/10.1177/1352458511430704>
 15. *Sandi D, Bereg E, Biernacki T, Vörös E, Klivényi P, Bereczki Cs, et al.* Pediatric multiple sclerosis and fulminant disease course: Features and approaches to treatment – A case report and review of the literature. *J Clinical Neuroscience* 2018;53:13-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.053>
 16. *Rácz L, Berényi E, Barsi P, Bernáth D, Csépany T.* Előnyös a másodvonalbeli immunmoduláns kezelés sclerosis multiplexben? *Ideggyogy Sz* 2017;70:275-83. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0275>
 17. *Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, et al.* Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics* 2016;138(1):e20160120. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0120>
 18. *Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al.* Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067597>
 19. *Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al.* Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1863-74. <https://doi.org/10.1093/brain/awv105>
 20. *Krupp LB, Vieira MC, Toledano H, Peneva D, Druyts E, Wu P, et al.* Review of available treatments, clinical evidence, and guidelines for diagnosis and treatment of pediatric multiple sclerosis in the United States. *J Child Neurol* 2019;34:612-20. <https://doi.org/10.1177/0883073819855592>
 21. *Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A, Aaen G, et al.* Real-World Effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2020;88:42-55. <https://doi.org/10.1002/ana.25737>
 22. *Narula S, Hopkins SE, Banwell B.* Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:10. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0336-z>
 23. *Orvolva YY, Robert I, Thompson-Stone, Bhise VV.* Pediatric breakthrough disease in pediatric MS. In: Waubant, Emmanuelle, Lotze, Timothy (Eds.) *Pediatric demyelinating diseases of the central nervous system and their mimics*. Vol.1 Springer international publishing AG 2017. p. 29-39. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61407-6_5
 24. *Waubant E, Banwell B, Wassmer E, Sormani MP, Amato MP, Hintzen R, et al.* Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. *Neurology* 2019;92:e2538-e2549. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007572>
 25. *Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al.* Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;379:1017-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>
 26. *Vuurst de Vries RM, Wong YYM, Mescheriakova JY, Pelt ED, Runia TF, Jafari N, et al.* High neurofilament levels are associated with clinically definite multiple sclerosis in children and adults with clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis J* 2019;25(7):958-67. <https://doi.org/10.1177/1352458518775303>
 27. *Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini P.* Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1-17. <https://doi.org/10.1177/1756286419837809>
 28. *Butzkueven H, Trojano M, Kappos L, Spelman T, Wiendl H, Rosales K, et al.* Clinical outcomes in patients who discontinued natalizumab therapy after 2 years in the Tysabri® Observational Program (TOP). *Multiple Sclerosis J* 2021;27:410-9. <https://doi.org/10.1177/1352458520917925>
 29. *Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al.* Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology* 2019;93:e1452-e1462. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008243>
 30. *Zheng C, Kar I, Chen CK, Sau C, Woodson S, Serra A, et al.* Multiple sclerosis disease-modifying therapy and the COVID-19 Pandemic: implications on the risk of infection and future vaccination. *CNS Drugs* 2020; 34:879-96. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00756-y>

ATYPICAL PRESENTATION OF LATE-ONSET SANDHOFF DISEASE: A CASE REPORT

András SALAMON¹, László SZPISJAK¹, Dénes ZÁDORI¹, István LÉNÁRT², Zoltán MARÓTI³, Tibor KALMÁR³, Charlotte M. H. BRIERLEY⁴, Patrick B. DEEGAN⁵, Péter KLIVÉNYI¹

¹Department of Neurology, University of Szeged, Szeged, Hungary

²Department of Pediatrics and Pediatric Health Center, University of Szeged, Szeged, Hungary

³Genetic Diagnostic Laboratory, Department of Pediatrics and Pediatric Health Center, University of Szeged, Szeged, Hungary

⁴Department of Neurology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom

⁵Department of Medicine, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0425> | www.elitmed.hu

KÉSŐI KEZDETŰ SANDHOFF-BETEGSÉG ATÍPUSOS JELENTKEZÉSE: ESETISMERTETÉS

Salamon A, MD; Szpisjak L, MD; Zádori D, MD; Lénárt I, MSc; Maróti Z, MSc; Kalmár T, MSc; Brierley CMH, MD; Deegan PB, MD; Klivényi P, MD, PhD, DSc

Ideggogy Sz 2021;74(11–12):425–429.

Introduction – Sandhoff disease is a rare type of hereditary (autosomal recessive) GM2-gangliosidosis, which is caused by mutation of the *HEXB* gene. Disruption of the β subunit of the hexosaminidase (Hex) enzyme affects the function of both the Hex-A and Hex-B isoforms. The severity and the age of onset of the disease (infantile or classic; juvenile; adult) depends on the residual activity of the enzyme. The late-onset form is characterized by diverse symptomatology, comprising motor neuron disease, ataxia, tremor, dystonia, psychiatric symptoms and neuropathy.

Case report – A 36-year-old female patient has been presenting progressive, symmetrical lower limb weakness for 9 years. Detailed neurological examination revealed mild symmetrical weakness in the hip flexors without the involvement of other muscle groups. The patellar reflex was decreased on both sides. Laboratory tests showed no relevant alteration and routine electroencephalography and brain MRI were normal. Nerve conduction studies and electromyography revealed alterations corresponding to sensory neuropathy. Muscle biopsy demonstrated signs of mild neurogenic lesion. Her younger brother (32-year-old) was observed with similar symptoms. Detailed genetic study detected a known pathogenic missense mutation and a 15,088 base pair long known pathogenic deletion in the *HEXB* gene (NM_000521.4:c.1417G>A; NM_000521:c.-376-5836_669+1473del; double heterozygous state). Segregation analysis and hexosaminidase enzyme assay of the family further confirmed the diagnosis of late-onset Sandhoff disease.

Bevezetés – A Sandhoff-betegség egy olyan ritka, hereditær GM2-gangliosidosis (autoszomális recesszív), amit a *HEXB* gén mutációja okoz. A hexozaminidáz (Hex) enzim β -alegységének károsodása miatt mind a Hex-A, mind a Hex-B izoformák működése zavart szenved. A betegség súlyossága, valamint a tünetek kezdete (infantilis vagy klasszikus, juvenilis, felnőttkori) a residuális enzimaktivitás függvénye. A késői kezdetű formát szerteágazó tünettan jellemzi. Jelen lehetnek többek között motoneuronbetegségre utaló eltérések, ataxia, tremor, dystonia, valamint pszichiátriai és neuropathiára utaló jegyek is.

Esetismertetés – A 36 éves nőbeteg 9 éve tartó, progresszív, szimmetrikus alsó végtagi gyengeség miatt jelentkezett klinikánkon. A részletes neurológiai szakvizsgálat enyhe fokú szimmetrikus gyengeséget igazolt a csípőflexorokban, a többi izomcsoport megkíméltsége mellett. Mindkét oldalon a Patella-reflex enyhe volt. A laboratóriumi vizsgálatok releváns eltérést nem mutattak. A rutin elektroencefalográfiás, valamint a koponya-MR-vizsgálatok a beteg panaszait magyarázó eltérést nem detektáltak. Az elektroneuronográfiás, valamint az elektromiográfiás vizsgálatokon szenzoros neuropathiának megfelelő eltérések látszóttak. Az izombiopsziás minta elemzése kapcsán enyhe fokú neurogén károsodásra derült fény. A beteg öccse (32 éves) hasonló tüneteket mutat. Páciensünk részletes genetikai vizsgálata során két ismert patogén eltérést találtunk a *HEXB* génben, egy missense mutációt, valamint egy 15 008 bázispár hosszúságú deletiót (NM_000521.4:c.1417G>A;

Correspondent: Péter KLIVÉNYI, MD, PhD, DSc, Department of Neurology, University of Szeged; H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Hungary. Telefon: +36 62 545-351, fax: +36 62 545-597.

E-mail: klivenyi.peter@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2021. augusztus 5. Elfogadva: 2021. augusztus 27.

Conclusion – The purpose of this case report is to draw attention to the significance of late-onset Sandhoff disease amongst disorders presenting with proximal predominant symmetric lower limb muscle weakness in adulthood.

Keywords: Sandhoff disease; hexosaminidase; motor neuron disease; muscle weakness

Sandhoff disease (MIM 268800) is a rare type of hereditary (autosomal recessive) GM2-gangliosidosis¹. The disorder is caused by mutation of the *HEXB* gene (5q13; 14 exons; MIM 606873)². Disruption of the β subunit of the hexosaminidase enzyme affects the function of both the Hex-A (α and β , heterodimer) and Hex-B (β and β , homodimer) isoforms, thereby impairing the metabolism of GM2 gangliosides³. The severity of the disease depends on the residual enzyme activity³. Three main groups can be distinguished based on the age of onset: (1) – *infantile or classic form* – acute onset (before the age of 9 months old), primarily associated with psychomotor retardation, seizures and early death (before the age of 3 years old); (2) – *juvenile form* – subacute onset (3-10 years), characterized by ataxia, mental and motor skills regression, spasticity, dysphonia and death (usually before the age of 15 years); (3) – *adult form* – late or very late onset, characterized by the following diverse symptomatology: motor neuron disease, ataxia (spinocerebellar), tremor (mainly postural), dystonia, psychiatric symptoms and neuropathy (sensorimotor or autonomic)^{2, 4, 5}.

The incidence of Sandhoff disease is 1/422,000 but the exact frequency of the late onset form is still unknown⁶. Most of the case reports – available for late onset disease – identify two main groups based on phenotype (50% – cerebellar symptoms; 42% – motor neuron disease), however, other rare clinical presentations have been described as well (spinal muscular atrophy-like syndrome, Kennedy disease-like syndrome, etc.)^{1, 4-9}. Brain MRI of patients with late-onset GM2 gangliosidosis revealed prominent cerebellar vermis atrophy with normal cerebellar hemispheres¹⁰. There is currently no effective treatment, although some publications report the beneficial effects of pyrimethamine as well as miglustat drugs^{3, 11, 12}.

NM_000521:c.-376-5836_669+1473del; kettős heterozigóta állapot). A szegregációanalízis, valamint a családtagok hexózaminidáz-vizsgálata a késői kezdetű Sandhoff-betegség diagnózisát megerősítették.

Konklúzió – A jelen esetismertetés célja, hogy felhívja a figyelmet a késői kezdetű Sandhoff-betegség differenciáldiagnosztikai jelentőségére felnőttkorban kezdődő, proximális predominanciát mutató szimmetrikus alsó végtagi gyengeség esetén.

Kulcsszavak: Sandhoff-betegség, hexózaminidáz, motoneuron-betegség, izomgyengeség

The purpose of this report is to present a case of a patient with a genetically confirmed, atypical presentation of late-onset Sandhoff disease. Furthermore, we draw attention to the differential diagnostic significance of late-onset Sandhoff disease underlying proximal predominant symmetric lower limb muscle weakness in adulthood.

Case report

A 36-year-old female patient was referred to our outpatient clinic for 9 years of progressive, symmetrical lower limb weakness as well as falls. Occasionally, she also had muscle cramps and muscle pain in her legs, and often felt like she was losing strength from her legs when climbing stairs or standing up. The symptoms showed no daily fluctuation. Her limbs were a little thinner, however she did not notice any pronounced atrophy or fasciculations. Detailed neurological examination revealed mild symmetrical weakness (MRC/Medical Research Council muscle strength grading scale: 4/5) in the hip flexors, without the involvement of other muscle groups. The patellar reflex was decreased on both sides. She had a mild thoracolumbar scoliosis (“S”-shaped). Further detailed physical examinations of the patient showed no other abnormalities (e.g. ataxia, organomegaly, urinary incontinence). The performed laboratory tests were no relevant. Routine electroencephalography and brain MRI were normal. Lumbar spine MRI showed minimal multilevel degenerative changes without significant central canal stenosis or neural foraminal narrowing. Nerve conduction studies and electromyography revealed alterations corresponding to sensory neuropathy and right-sided L5 radiculopathy. The muscle biopsy demonstrated signs of mild neurogenic lesion. Of note, the

mother of the proband (62-year-old), who is treated at our clinic with late-onset chorea and neurocognitive impairment, has no similar muscle weakness. The proband has two siblings. Her younger brother (32-year-old) is treated at the University of Cambridge with similar symptoms (he first noticed symptoms at the age of 16 years, mainly weakness of knee extension; power is reduced in knee extension and hip flexion (4/5 MRC scale); the muscle biopsy of the vastus lateralis showed non-diagnostic end-stage muscle atrophy). The elder sister of the proband is asymptomatic (39-year-old) (**Figure 1. A**).

Following that possible secondary etiologies were excluded, a detailed genetic study was performed. The possibility of Huntington's disease has arisen in the background of symptoms of the

mother of the proband, therefore, the *IT15* gene was examined (genomic DNA PCR amplification followed by electrophoresis), which revealed one normal (20 CAG repeats) and one expanded (37 CAG repeat with decreased penetrance) allele, which may explain her symptoms. We did not find this expansion in the other members of the family (**Figure 1. A**). A reanalysis of the whole exome sequencing data was performed in the brother of the proband. We detected a known pathogenic missense variant in heterozygous form in the *HEXB* gene (exon 11)⁵. This mutation was also identified in our proband (NM_000521.4:c.1417G>A / NP_000512.2:p.Gly473Ser; rs762892362). Following the detection of the mutation, detailed family serum hexosaminidase enzyme testing was performed, the results of which supported the possibi-

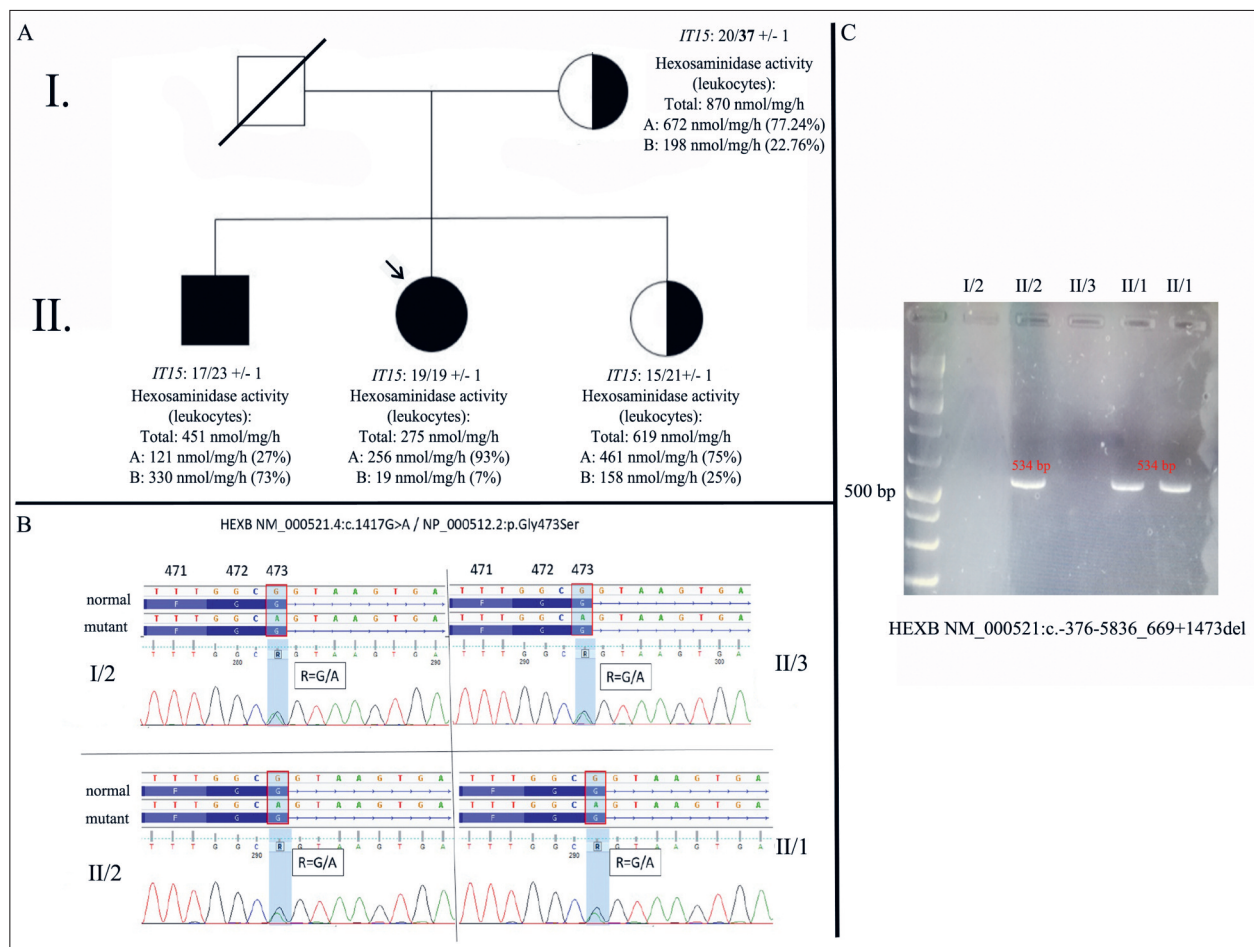


Figure 1. Pedigree (**A**), chromatograms (**B**) and detection of the deletion (**C**) (NM_000521:c.-376-5836_669+1473del) in the family. The generations are signed with Roman numbers. The deceased member is crossed. Individuals with symptoms are marked in black. The proband is indicated by an arrow. The carrier state is indicated by a half-filled circle / rectangle. The results of the *IT15* gene (genomic DNA PCR amplification followed by electrophoresis) and the hexosaminidase enzyme assays (leukocytes) were indicated as well

bp: base pair, *IT15*: interesting transcript 15 gene; p: proband

lity of late-onset Sandhoff disease (**Figure 1. B**). Therefore, deletion and duplication analyses was carried out, which detected a 15,088 base pair long known pathogenic deletion in the *HEXB* gene (NM_000521:c.-376-5836_669+1473del)^{7, 13–15}. Segregation analysis of the family further strengthened the diagnosis of late-onset Sandhoff disease caused by the co-presence of two known pathogenic mutations (double trans heterozygous state) (**Figure 1. C**). Although no proven effective treatment is known for our proband, both the patient and her affected younger brother reported a beneficial effect of a gluten- and cow's milk protein free diet (minimal improvement in muscle mass and muscle strength).

Written informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article (Regional Human Biomedical Research Ethics Committee of the University of Szeged; registration number: 44/2016.). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Regional Human Biomedical Research Ethics Committee of the University of Szeged and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Discussion

The purpose of the above case report is to draw attention to the differential diagnostic significance of possible late-onset Sandhoff disease underlying proximal predominant symmetric lower limb muscle weakness in adulthood. To the best of our knowledge, the co-occurrence (double trans heterozygous) of the two known pathogenic mutations

detected in the proband and her brother has not been reported to date. *Sung et al.* (2018) reported a case with a similar clinical picture (40-year-old woman with three years history of slowly progressive weakness in the lower extremities) in which one of the mutations (c.1417G>A; G473S) we detected was associated with the c.298delC pathogenic variant (compound heterozygous mutation)⁵. In their paper, the significance of the G473S missense mutation was confirmed by high inter-species conservation and low hexosaminidase activity in leukocytes. The occurrence of the 15,088 base pair long deletion detected by the current analysis (NM_000521:c.-376-5836_669+1473del) has been described in several previous publications^{7, 13–15}. The mutation was identified by *Bikker et al.* (1989) in two, not related children with classical Sandhoff disease phenotype and enzymatic results (although mutational screening for the other allele has not been performed in details)¹⁴. *Chardon et al.* (2015) detected the same deletion in addition to a missense mutation (NM_000521.3:c.1250C>T; p.Pro417Leu) in a patient with very late-onset Sandhoff disease phenotype presenting as Kennedy disease (the results of the enzymatic assays were also consistent)⁷. *Lee et al.* (2000) found in addition to the deletion a missense mutation as well (T437P)¹⁵. The disease in this case was of childhood onset, and the enzyme test results also showed significant decrease in hexosaminidase function (Total: 67.8 nmol/mg/h; HexA: 5.8%; HexB: 0.56%). Overall, the co-occurrence of the 2 detected variants resulted in late-onset Sandhoff disease with slow progression and moderately decreased hexosaminidase activity.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge Mr. Evan Reid, MD for his contribution of the manuscript.

REFERENCES

1. *Scarpelli M, Tomelleri G, Bertolasi L, Salviati A.* Natural history of motor neuron disease in adult onset GM2-gangliosidosis: a case report with 25 years of follow-up. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:269-72. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.06.002>
2. *Gomez-Lira M, Sangalli A, Mottes M, Perusi C, Pignatti PF, Rizzuto N, et al.* A common beta hexosaminidase gene mutation in adult Sandhoff disease patients. *Hum Genet* 1995;96:417-22. <https://doi.org/10.1007/BF00191799>
3. *Clarke JT, Mahuran DJ, Sathe S, Kolodny EH, Rigat BA, Raiman JA, et al.* An open-label phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants). *Mol Genet Metab* 2011;102:6-12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.09.004>
4. *Delnooz CC, Lefeber DJ, Langemeijer SM, Hoffjan S, Dekomien G, Zwarts MJ, et al.* New cases of adult-onset Sandhoff disease with a cerebellar or lower motor neuron phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:968-72. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.177089>

5. Sung AR, Moretti P, Shaibani A. Case of late-onset Sandhoff disease due to a novel mutation in the HEXB gene. *Neurol Genet* 2018;4:e260. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000260>
6. Khoueiry M, Malek E, Salameh JS. Adult onset Sandhoff disease: a rare mimicker of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; 21:144-6. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1663214>
7. Chardon JW, Bourque PR, Geraghty MT, Boycott KM. Very late-onset Sandhoff disease presenting as Kennedy disease. *Muscle Nerve* 2015;52:1135-6. <https://doi.org/10.1002/mus.24775>
8. Chester MA, Hultberg B, Liedholm H, Ockerman PA. A new N-acetyl-beta-D-hexosaminidase disease with late onset of progressive neurological symptoms. *Hum Hered* 1979;29:124-8. <https://doi.org/10.1159/000153028>
9. Rattay TW, Schöls L, Wilhelm C, Synofzik M. Late adult-onset pure spinal muscular atrophy due to a compound HEXB macro-deletion. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:628-9. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.812662>
10. Streifler JY, Gornish M, Hadar H, Gadoth N. Brain imaging in late-onset GM2 gangliosidosis. *Neurology* 1993; 43:2055-8. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.10.2055>
11. Maegawa GH, Tropak M, Buttner J, Stockley T, Kok F, Clarke JT, et al. Pyrimethamine as a potential pharmacological chaperone for late-onset forms of GM2 gangliosidosis. *J Biol Chem* 2007;282:9150-61. <https://doi.org/10.1074/jbc.M609304200>
12. Masciullo M, Santoro M, Modoni A, Ricci E, Guitton J, Tonali P, et al. Substrate reduction therapy with miglustat in chronic GM2 gangliosidosis type Sandhoff: results of a 3-year follow-up. *J Inher Metab Dis* 2010;33:S355-61. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9186-3>
13. Ankala A, Kohn JN, Hegde A, Meka A, Ephrem CL, Askree SH, et al. Aberrant firing of replication origins potentially explains intragenic nonrecurrent rearrangements within genes, including the human DMD gene. *Genome Res* 2012; 22:25-34. <https://doi.org/10.1101/gr.123463.111>
14. Bikker H, van den Berg FM, Wolterman RA, de Vijlder JJ, Bolhuis PA. Demonstration of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion by field inversion gel electrophoresis. *Hum Genet* 1989;81:287-8. <https://doi.org/10.1007/BF00279006>
15. Lee EH, Park JH, Coe CJ, Hahn SH. A novel mutation in the beta-hexosaminidase beta-subunit gene in a 14-month-old Korean boy with Sandhoff disease: first reported Korean case. *Hum Mutat* 2000;16:180-1. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200008\)16:2<180::AID-HUMU21>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200008)16:2<180::AID-HUMU21>3.0.CO;2-X)

RARE COMPLICATION OF WEST NILE VIRAL ENCEPHALITIS

Péter FARAGÓ, Zsanett FRICSKA-NAGY, Péter KLIVÉNYI, János TAJTI

Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0430> | www.elitimed.hu

NYUGAT-NÍLUSI LÁZ OKOZTA ENCEPHALITIS RITKA SZÖVŐDMÉNYE

Faragó P, MD, PhD; Friczka-Nagy Zs, MD, PhD; Klivényi P, MD, DSc; Tajti J, MD, DSc

Ideggyogy Sz 2021;74(11–12):430–432.

In our case report, we are presenting a 72 years old male patient. The patient's symptoms were fever, dizziness, general weakness at the time of admission. The laboratory and CSF tests revealed central nervous system inflammation. West Nile virus was identified from the cerebrospinal fluid. After the symptoms of infection and during supporting treatment, severe, progressing hyponatremia evolved with unknown pathology. According to previous investigations and our diagnostic and therapeutic algorithm cerebral salt wasting syndrome identified as occasion.

Keywords: West Nile virus, encephalitis, hyponatraemia, central salt wasting syndrome

Jelen kéziratunkban egy 72 éves férfi beteg esetéről számolunk be. A beteg kezdeti panaszai felvételtől láz, enyhe fokú, nem meghatározható tudatzavar és általános gyengeség voltak. Labor- és liquordiagnosztikát követően központi idegrendszeri gyulladásra derült fény. A vizsgálatok alapján a beteg panaszai háttérben nyugat-nílusi láz vírus okozta encephalitis igazolódott. A diagnózis felállítás után és a szupportív kezelés alatt súlyos fokú, progrediáló hyponatraemia alakult ki. Korábbi tanulmányokat alapul véve és az általunk felállított diagnosztikus és kezelési algoritmus alapján a hyponatraemia háttérben centrális sóvesztő szindróma állhatott.

Kulcsszavak: nyugat-nílusi láz, encephalitis, hyponatraemia, centrális sóvesztő szindróma

Correspondent: Dr. Péter FARAGÓ, 6725 Szeged, Semmelweis street 6.
Telephone number: +3662/544986, e-mail address: farago.peter@med.u-szeged.hu
<https://orcid.org/0000-0002-1094-0237>

Érkezett: 2021. április 12. Elfogadva: 2021. augusztus 26.

A specific meningitis or encephalitis is always a diagnostic and therapeutic challenge for neurology specialists. Not just because the condition of the patient is often progressing, but also to find the right diagnostic path can also be difficult and in most cases the only option is supportive care. Complications during treatment could also be present. West Nile virus (WNV) is an RNA virus causing specific symptoms¹. The disease can appear with aspecific, mild symptoms or as an asymptomatic infection. West Nile virus can penetrate into the central nervous system (CNS), causing West Nile neuroinvasive disease (WNND)².

In this case report, we describe a patient with West-Nile virus encephalitis (WNE) and a rare complication of the disease.

Case presentation

A 72 years old male patient was admitted to our ward with diagnosis of aspecific meningitis. There were no neurological symptoms during admission except a minor cognition decline. In the history of the patient there were hypertonia and previous, treated prostate tumor. As medication, he was taking low dose ACE inhibitor, painkillers and PPI. At the time of the admission, the patient complained about headache, nausea and vomiting. Blood laboratory test showed minor inflammation. Cerebrospinal fluid (CSF) examination showed 150-200 /mm³ white blood cells, dominantly segmented cells and 0.92 g/L protein. The blood-CSF glucose ratio was 3 to 7. Because of the meningitis with unknown

Table 1. Diagnostic algorithm

		SIADH	CSWS
Hyponatraemia	118-124 mmol/l	+	+
Polyuria	3-6 l daily	+	+
Clinically hypovolaemia	NA	-	+
Normal urine sodium level	120 mmol/l	-	-
Normal potassium serum level	4,3-4,7 mmol/l	-	-
Increased proBNP level	756 pg/l	-	+
Decreased uric acid level	83 umol/l	-(?)	+(?)
Orthostatic hypotension	NA	-(?)	+(?)

pathogenic origin, antibiotics and antiviral therapy was started (vancomycin, acyclovir, ciprofloxacin) simultaneously. Blood and CSF samples for viral PCR (adenovirus, hepatitis viruses, herpes viruses, ECHO virus) and bacterial analysis were sent to the corresponding laboratories. Considering the prostate tumor in the patient's history, PSA analysis and lumbar MRI was performed with negative results. Transthoracic and transesophageal examinations showed ejection fraction of 79%, normal heart muscle function and no valve vegetation or sign of embolisation. As there was neither sign of pulmonary disease, nor the physical examination of the lung revealed any alteration, chest radiological examination was not performed.

The viral and bacterial tests of the CSF showed negative results, thus the administration of antibiotics and antiviral agent were stopped. New CSF sample was taken one week after the previous sampling. The analysis showed 0.99 g/L protein, 64-68 /mm³ white blood cell count, but now with lymphocytic dominance and intrathecal IgM synthesis. The serum-CSF glucose ratio was 5 to 2.5. CSF sample was sent for West Nile Virus (WNV) and tick borne encephalitis PCR tests. West Nile PCR CSF test showed positive result. As there is no exact therapy for West Nile virus infection, supportive therapy was administered for several days.

Three weeks after admission the condition of the patient improved gravely, and he only complained about low back and minor muscular pain.

However, before the day of the planned emission, lab test showed severe hyponatraemia (125 mmol/l) with excessive polyuria (3-6 l daily). Although we started oral and intravenous sodium substitution, serum concentration showed further reduction (113-139 mmol/l). Aggressive sodium substitution (8-24 g intravenous sodium/die) was applied with strict sodium level monitoring (5-6 times daily). However, during approximately one and half week the lab parameters did not show any improvement.

As the complication of WNE, severe, non-compensatory hyponatremia evolved. There were two options as potential underlying disorders. Both the syndrome of inappropriate ADH (SIADH) and cerebral salt wasting syndrome (CSWS) are CNS originated diseases causing hyponatraemia. These two conditions have completely opposite treatments, thus we created a diagnostic algorithm to help us with the differentiation (**Table 1**).

Beyond WNE, hyponatraemia can evolve as the secondary effect of hepatic disease, suprarenal gland or hypophysis irritation. To exclude the potential presence of a non CNS impact, chest X-ray, hypophysis MRI, abdominal ultrasound and lab test (TSH, cortisol, hepatic functions) were performed with negative results. The detailed diagnostic steps and workflow are depicted in **Table 2**.

According to our algorithm CSWS was the more possible underlying cause, thus we completed the sodium substitution with water supplementation therapy.

Discussion

Hyponatraemia is common after CNS irritation such as hemorrhage, operation or infection^{3, 4}. Hyponatraemia reported surprisingly often in flaviviridae (tick-borne encephalitis) caused encephalitis⁴, however in most cases it is caused by SIADH. CSWS is a rare complication after disorder of the central nervous system. It is a differential diagnostic challenge to all professionals to make a distinction between SIADH and CSWS. Both are presenting polyuria and hyponatraemia, however, the necessary fluid substitution therapy is completely different⁵. Measuring urine osmolality and sodium level is a possible option for differentiate between the two diseases. Unfortunately, we could not perform osmolality measuring, thus discriminate according to urine sodium level was not possible. Based on the clinical examinations, hypo-

Table 2. The detailed sodium and fluid substitution and diagnostic steps during the hyponatraemic period. The count of the day starts the first day of the detected hyponatraemia. Laboratory ion measurements sent every day

Number of day	Serum Na level (mmol/l)	Na substitution (gramm)	Fluid substitution (liter)	Diagnostic steps
1	121	6	1.5	chest x-ray
2	118	6	1.5	abnominal US, TEE
3	119	6	1.4	-
4	121	12	2.4	-
5	114	18	2.4	-
6	113	24	2.9	lab test: proBNP, uric acid, TSH, T3,T4, urine: Na,K
7	115	18	2.9	lab test: cortisol, albumin, Ca, Mg, sella MRI
8	122	18	2.9	lab test: hepatic functions
9	129	9	2.4	-
10	132	9	1.5	-
11	129	9	1.5	-
12	NA	9	1.5	-
13	136	9	1.4	-
14	139	9	2	-

volemia and hypotonia suggested us CSWS, but exact lab measuring was needed. Another limitation is the measurement of urine production. To evade a possible urinary infection no urinary catheter was applied, however, the patient presented no so bedridden state. Drug induced hyponatremia's idea emerged also as a potential cause. ACE inhibitors and PPI might cause hyponatraemia^{6, 7}, but the

mechanism of action is not clear, or they causes mild symptoms. Ciprofloxacin and acyclovir might cause hyponatremic episode^{8, 9}, however antiviral and antibiotic therapy were stopped 6 days before the hyponatraemia. According to previous studies proBNP measuring looks a reliable factor, however it could suggest other cardiac or pulmonary diseases as well¹⁰.

REFERENCES

1. Kurane I. West Nile virus. *Nihon Rinsho* 2010;68(Suppl 6): 339-41.
2. Donadieu E, et al. Differential virulence and pathogenesis of West Nile viruses. *Viruses* 2013;5(11):2856-80. <https://doi.org/10.3390/v5112856>
3. Sherlock M, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(3):250-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02432.x>
4. Czupryna, P, et al. Comparison of hyponatremia and SIADH frequency in patients with tick borne encephalitis and meningitis of other origin. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76 (2)::159-64. <https://doi.org/10.3109/00365513.2015.1129669>
5. Spasovski G, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 2:i1-i39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040>
6. Ferreira F, et al. Pantoprazole-related Symptomatic Hyponatremia. *Eur J Case Rep Intern Med* 2016;3(2):000341. https://doi.org/10.12890/2015_000341
7. Nakayama T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the perioperative period. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2019;20(1): 1470320319834409. <https://doi.org/10.1177/1470320319834409>
8. Cortejoso L, et al. Acyclovir and hyponatremia: a case report. *Am J Ther* 2014;21(5):e151-3. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e3182691aca>
9. mancano ma. ciprofloxacin-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; anaphylactic shock due to thrombolytic administration; hydroxychloroquine-induced qt-interval prolongation; complex regional pain syndrome after tetanus toxoid injection. *Hosp Pharm* 2014;49(4):329-33. <https://doi.org/10.1310/hpj4904-329>
10. Cui H, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt-wasting syndromes in neurological patients. *Front Neurosci* 2019;13:1170. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01170>