

CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2021. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konszenzusajánlása a felnőttkori spinális izomatrophia (SMA) kezeléséhez (Hungarian)

Boczán Judit, Klivényi Péter, Kálmán Bernadette, Széll Márta, Karcagi Veronika, Zádori Dénes, Molnár Mária Judit

A Collins–Read Felnőtt Kötődési Skála pszichometriai jellemzőinek vizsgálata (Hungarian)

Óri Dorottya, Kapornai Krisztina, Baji Ildikó, Kiss Enikő

Stroke-skálák képessége nagyérelzáródás detektálására akut ischaemiás stroke-ban – pilot vizsgálat (English)

Tárkányi Gábor, Karádi Zsófia Nozomi, Csécei Péter, Bosnyák Edit, Fehér Gergely, Molnár Tihamér, Szapáry László

A betegek által riportált kimeneti mutatók jelentősége Pompe-kórban (Hungarian)

Molnár Mária Judit, Molnár Viktor, László Izabella, Szegedi Márta, Várhegyi Vera, Grosz Zoltán

A török kávé illatának hatása a Covid-19-betegek szaglászavaraira: Kísérleti klinikai tanulmány (English)

Semra Bulbuloglu, Yasar Altun

Vérzett, közvetlen arteriovenosus fistula a középagyban: ismeretlen agyi érmalformáció vagy másodlagos jelenség? (English)

Kulcsár Zsolt, Paolo Machi, Maria Isabel Vargas, Karl Schaller, Karl Olof Lovblad

SARS-CoV-2-fertőzés szövődményeként kialakult enormis nagyságú carotisthrombus kezelési lehetőségei (Hungarian)

Koncz Júlia, Orosz Viktor, Sulyok Zoltán, András Emőke, Kádár Balázs, Oláh Csaba

Új patogén mutáció következtében kialakuló karnitin-palmitoil-transzferáz II-hiánnyal magyarázható ismétlődő rhabdomyolysis (English)

Nafiye Emel Çakar, Zeynep Gör, Gözde Yeşil

Lehetséges genotípus-fenotípus korrelációk C típusú

Niemann–Pick-kórban és a betegek miglustatkezelése (English)

Nafiye Emel Çakar, Hasan Önal

Consensus statement of the Hungarian clinical neurogenic society about the therapy of adult SMA patients (Hungarian)

Judit Boczán, Péter Klivényi, Bernadette Kálmán, Márta Széll, Veronika Karcagi, Dénes Zádori, Mária Judit Molnár

Psychometric properties of the Hungarian Adult Attachment Scale (Hungarian)

Dorottya Óri, Krisztina Kapornai, Ildikó Baji, Enikő Kiss

Capability of stroke scales to detect large vessel occlusion in acute ischemic stroke – a pilot study (English)

Gábor Tárkányi, Zsófia Nozomi Karádi, Péter Csécei, Edit Bosnyák, Gergely Fehér, Tihamér Molnár, László Szapáry

The importance of patient reported outcome measures in Pompe disease (Hungarian)

Mária Judit Molnár, Viktor Molnár, Izabella László, Márta Szegedi, Vera Várhegyi, Zoltán Grosz

The effect of sniffing Turkish coffee on olfactory disorders in COVID-19 patients: An experimental clinical study (English)

Semra Bulbuloglu, Yasar Altun

Single-hole, ruptured parenchymal arteriovenous fistula of the mesencephalon: not known vascular malformation of the brain or a posthemorrhagic entity? (English)

Zsolt Kulcsár, Paolo Machi, Maria Isabel Vargas, Karl Schaller, Karl Olof Lovblad

Treatment options for enormous carotid thrombus as a complication of SARS-CoV-2 infection (Hungarian)

Júlia Koncz, Viktor Orosz, Zoltán Sulyok, Emőke András, Balázs Kádár, Csaba Oláh

Cause of recurrent rhabdomyolysis, carnitine palmitoyltransferase II deficiency and novel pathogenic mutation (English)

Nafiye Emel Çakar, Zeynep Gör, Gözde Yeşil

Possible genotype-phenotype correlations in Niemann–Pick type C patients and miglustat treatment (English)

Nafiye Emel Çakar, Hasan Önal



CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2021. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

Csiba László (Magyar Neurológiai Társaság)
Csépány Tünde (Magyar Neurológiai Társaság)
Banczerowski Péter (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Szabó Sándor (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Fekete István (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Kamondi Anita (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Hollódy Katalin (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Siegler Zsuzsa (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Barsi Péter (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Kozák Lajos Rudolf (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Fabó Dániel (Magyar Epilepszia Liga)
Szok Délia (Magyar Epilepszia Liga)
Béres-Molnár Katalin Anna (Horányi Béla Klinikai 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)
Pelók Benedek György (Székelyudvarhely)
Reisch Róbert (Zürich)
Solymosi László (Würzburg)
Szatmári Szabolcs (Marosvásárhely)
Záborszky László (Newark)

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,337 (2019)

ISSN 0019-1442

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

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

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év

Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év

Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft + áfa/év

Csak online előfizetés:

Intézményi 9000 Ft + áfa/év

Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti:

30
ÉVE

LITERATURA MEDICA
1880-1980

az orvostudomány
szolgálatában

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

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konszenzusajánlása a felnőttkori spinális izomatrophia (SMA) kezeléséhez (Hungarian)..... 79
Boczán Judit, Klivényi Péter, Kálmán Bernadette, Széll Márta, Karcagi Veronika, Zádori Dénes, Molnár Mária Judit

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A Collins-Read Felnőtt Kötődési Skála pszichometriai jellemzőinek vizsgálata (Hungarian)..... 87
Óri Dorottya, Kapornai Krisztina, Baji Ildikó, Kiss Enikő

Stroke-skálák képessége nagyérelzáródás detektálására akut ischaemiás stroke-ban – pilot vizsgálat (English) 99
Tárkányi Gábor, Karádi Zsófia Nozomi, Csécsi Péter, Bosnyák Edit, Fehér Gergely, Molnár Tihamér, Szapáry László

A betegek által riportált kimeneti mutatók jelentősége Pompe-kórban (Hungarian)..... 105
Molnár Mária Judit, Molnár Viktor, László Izabella, Szegedi Márta, Várhegyi Vera, Grosz Zoltán

A török kávé illatának hatása a Covid-19-betegek szaglászavaraira: Kísérleti klinikai tanulmány (English) 117
Semra Bulbuloglu, Yasar Altun

ESETISMERTETÉSEK

Vérzett, közvetlen arteriovenosus fistula a középgyban: ismeretlen agyi érmalformáció vagy másodlagos jelenség? (English) 126
Kulcsár Zsolt, Paolo Machi, Maria Isabel Vargas, Karl Schaller, Karl Olof Lovblad

SARS-Cov-2-fertőzés szövődmenyeként kialakult enormis nagyságú carotisthrombus kezelési lehetőségei (Hungarian)..... 129
Koncz Júlia, Orosz Viktor, Sulyok Zoltán, András Emőke, Kádár Balázs, Oláh Csaba

Új patogén mutáció következtében kialakuló karnitin-palmitoil-transzferáz II-hiánnyal magyarázható ismétlődő rhabdomyolysis (English) 135
Nafiye Emel Çakar, Zeynep Gör, Gözde Yeşil

Lehetséges genotípus-fenotípus korrelációk C típusú Niemann-Pick-kórban és a betegek miglustatkezelése (English) 139
Nafiye Emel Çakar, Hasan Önal

REVIEW ARTICLE

Consensus statement of the Hungarian clinical neurogenic society about the therapy of adult SMA patients (Hungarian) 79
Judit Boczán, Péter Klivényi, Bernadette Kálmán, Márta Széll, Veronika Karcagi, Dénes Zádori, Mária Judit Molnár

ORIGINAL ARTICLES

Psychometric properties of the Hungarian Adult Attachment Scale (Hungarian) 87
Dorottya Óri, Krisztina Kapornai, Ildikó Baji, Enikő Kiss

Capability of stroke scales to detect large vessel occlusion in acute ischemic stroke – a pilot study (English)..... 99
Gábor Tárkányi, Zsófia Nozomi Karádi, Péter Csécsi, Edit Bosnyák, Gergely Fehér, Tihamér Molnár, László Szapáry

The importance of patient reported outcome measures in Pompe disease (Hungarian) 105
Mária Judit Molnár, Viktor Molnár, Izabella László, Márta Szegedi, Vera Várhegyi, Zoltán Grosz

The effect of sniffing Turkish coffee on olfactory disorders in COVID-19 patients: An experimental clinical study (English) 117
Semra Bulbuloglu, Yasar Altun

CASE REPORTS

Single-hole, ruptured parenchymal arteriovenous fistula of the mesencephalon: not known vascular malformation of the brain or a posthemorrhagic entity? (English) 126
Zsolt Kulcsár, Paolo Machi, Maria Isabel Vargas, Karl Schaller, Karl Olof Lovblad

Treatment options for enormous carotid thrombus as a complication of SARS-CoV-2 infection (Hungarian) 129
Júlia Koncz, Viktor Orosz, Zoltán Sulyok, Emőke András, Balázs Kádár, Csaba Oláh

Cause of recurrent rhabdomyolysis, carnitine palmitoyltransferase II deficiency and novel pathogenic mutation (English) 135
Nafiye Emel Çakar, Zeynep Gör, Gözde Yeşil

Possible genotype-phenotype correlations in Niemann-Pick type C patients and miglustat treatment (English) 139
Nafiye Emel Çakar, Hasan Önal



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), Richter Gedeon Nyrt. (75. oldal), Novartis Hungária Egészségügyi Kft. (76. oldal),
Biogen Hungary Kft. (78. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (104. oldal), Ewopharma Hungary Kft. (116. oldal),
Richter Gedeon Nyrt. (124–125. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (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 MAGYAR KLINIKAI NEUROGENETIKAI TÁRSASÁG KONSZENZUSAJÁNLÁSA A FELNŐTTKORI SPINALIS IZOMATROPHIA (SMA) KEZELÉSÉHEZ

BOCZÁN Judit¹, KLIVÉNYI Péter², KÁLMÁN Bernadette³, SZÉLL Márta⁴, KARCAGI Veronika⁵,
ZÁDORI Dénes², MOLNÁR Mária Judit⁶

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen

²Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

³Pécsi Tudományegyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

⁴Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

⁵Istenhegyi Géndiagnosztikai Központ, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Tanszék; European Reference Network, Neuromuscular Disorders Szakértői Központ, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0079> | www.elitmed.hu

CONSENSUS STATEMENT OF THE HUNGARIAN CLINICAL NEUROGENIC SOCIETY ABOUT THE THERAPY OF ADULT SMA PATIENTS

Boczán J, PhD; Klivényi P, MD, PhD, DsC; Kálmán B, MD, PhD, DsC; Széll M, MD, PhD, DsC; Karcagi V, PhD; Zádori D, PhD; Molnár MJ, MD, PhD, DsC

Ideggyogy Sz 2021;74(3-4):079-086.

Célkitűzés – A spinalis izomatrophia (SMA) az alsó motoneuronok pusztulásával járó progresszív, autoszomális recesszív betegség. Az elmúlt években fordulat következett be az SMA oki kezelésében, két SMN2 splicing módosító és egy génterápiás gyógyszer vált elérhetővé.

Kérdésfelvetés – Az új gyógyszerek az SMA gyermekkori lefolyását érdemben módosítják, és egyes gyógyszerek felnőttkori hatásáról is egyre több adat érhető el. Nem áll azonban rendelkezésre olyan szakirodalom, ami a legújabb eredmények alapján segítséget nyújtana a felnőtt SMA-betegek kezeléséhez szükséges döntések meghozatalában.

A vizsgálat módszere – A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság vezetősége áttekintette az SMA palliatív kezelésének irányelveit, a randomizált, kontrollált gyógyszervizsgálatokat, a felnőtt SMA-betegek retrospektív és prospektív gyógyszeres vizsgálatainak eredményeit.

A vizsgálat alanyai – A konszenzusajánlás megalkotása szempontjából azokat a közleményeket értékeltük, amelyek a felnőttkort elérő, főként SMA II- és III-csoportba tartozó betegek gyógyszeres kezelésének eredményeiről szolgáltatnak adatokat.

Eredmények – A konszenzusajánlást a felnőtt SMA-betegek kezeléséről kilenc pontban fogalmaztuk meg, ami kitér a gyógyszeres kezelés technikai, szakmai feltételeire, biztonságossági szempontjaira, a betegek kiválasztására, és hosszú távú monitorizálására.

Background – Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive, progressive neuromuscular disorder resulting in a loss of lower motoneurons. Recently, new disease-modifying treatments (two drugs for splicing modification of SMN2 and one for SMN1 gene replacement) have become available.

Purpose – The new drugs change the progression of SMA with neonatal and childhood onset. Increasing amount of data are available about the effects of these drugs in adult patients with SMA. In this article, we summarize the available data of new SMA therapies in adult patients.

Methods – Members of the Executive Committee of the Hungarian Clinical Neurogenetic Society surveyed the literature for palliative treatments, randomized controlled trials, and retrospective and prospective studies using disease modifying therapies in adult patients with SMA.

Patients – We evaluated the outcomes of studies focused on treatments of adult patients mainly with SMA II and III.

Results – In this paper, we present our consensus statement in nine points covering palliative care, technical, medical and safety considerations, patient selection, and long-term monitoring of adult patients with SMA.

Conclusion – This consensus statement aims to support the most efficient management of adult patients with SMA, and provides information about treatment efficacy and safety to be considered during personalized therapy. It

Levelező szerző (correspondent): Dr. BOCZÁN Judit, Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Neurológiai Tanszék; 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. Telefon: 52/415-176, fax: 52/453-590, e-mail: boczan@med.unideb.hu
<https://www.orcid.org/0000-0003-4899-5767>

Érkezett: 2021. január 27. Elfogadva: 2021. február 19.

Következtetések – Ajánlásunk a legújabb információkra alapozva segíti a felnőtt SMA-betegek palliatív ellátását és gyógyszeres kezelését, a személyre szabott kezelés során figyelembe veendő hatékonysági és biztonságossági szempontokat nyújt. Rávilágít a későbbiekben megválaszolandó, egyelőre nyitott kérdésekre is. Az ajánlás mindennapi gyakorlatban való használata a kezelés optimalizációját eredményezheti.

Kulcsszavak: *spinalis izomatrophia, kezelés, nusinerszen, risdiplam, onasemnogén abeparvovek*

also highlights open questions needed to be answered in future. Using this recommendation in clinical practice can result in optimization of therapy.

Keywords: *spinal muscular atrophy, therapy, nusinersen, risdiplam, onasemnogene abeparvovec-xioi*

A *spinalis izomatrophia*t az 5. kromoszóma 5q13.2 régiójában elhelyezkedő SMN1 gén autoszomális recesszíven öröklődő, biallélikus mutációi okozzák. A betegségre az alsó motoneuronok pusztulása következtében fellépő progresszív végtag- és légzőizom-gyengeség jellemző^{1, 2}. Az SMA a gyermekeket érintő második leggyakoribb autoszomális recesszív betegséggént is a ritka betegségek közé sorolható, mivel incidenciája 1/6000-10 000 körülire tehető. Magyarországon évente minimum 12–15 új beteg megjelenésével számolhatunk. A betegség hordozósági rátája 1:35³.

A tünetek megjelenésének ideje és a maximálisan elért motoros teljesítmények alapján a betegséget öt alcsoportba sorolják. Míg a születéskor vagy röviddel azután manifesztálódó, ülni sohasem képes SMA 0- és I-betegek 2 éves kor előtt az esetek túlnyomó többségében meghalnak, addig a 6–18 hónapos kor között kezdődő, ülni tudó, de nem járóképes SMA II-betegek elérhetik a felnőttkort, és így átkerülhetnek a felnőtt neurológiai ellátásba⁴. Az izomerő gyengülésével párhuzamosan ők gyakran noninvazív lélegeztetésre szorulnak, súlyos scoliosis és ízületi kontraktúrák miatt ortopédiai kezelést igényelnek. A 18 hónapos kor után kezdődő SMA III-alcsoportba tartozó betegek életkilátásai nem feltétlenül maradnak el az átlagos populációtól, azonban izomgyengeségük súlyosan korlátozó lehet, és általában kerekesszékre kerülnek^{4, 5}. A ritka, felnőttkori kezdetű SMA IV-et általában a második–harmadik évtizedben diagnosztizálják, és ezen betegeknek csak egy része igényel időskorára kerekesszéket.

Az SMA klinikai változatossága hátterében a betegségmódosító, SMN1-paralóg SMN2 gén kópiaszáma áll. Alternatív splicing révén erről a génről elsősorban a 7. exont nem tartalmazó mRNS képződik (*SMNΔ7*), így csak kis mennyiségben termelődik róla funkcionális SMN fehérje. Az SMA I-betegek többsége két SMN2-kópiával rendelkezik^{6, 7}, a II. és IIIa. típusúak (3 éves kor előtti betegségin-

dulás) három kópiával, a IIIb. típusúak (3 éves kor utáni betegségindulás) négy SMN2-kópiával, míg a IV. típusú betegek négy és hat közötti SMN2-kópiaszámmal bírnak⁸. Bár erős a korreláció az SMN2-kópiaszám és a betegség súlyossága között⁹, vannak átfedések, így az SMN2-kópiaszám nem tudja tökéletesen megjósolni a betegség súlyosságát.

Az SMN fehérje megjelenése nem korlátozódik a motoneuronokra, ubiquitáer fehérje lévén szinte valamennyi perifériás szervben és szövetben expresszálódik. Ez lehet az alapja annak, hogy állatkísérletes és boncolási adatok alapján az SMA előrehaladott eseteiben úgynevezett extraneuronális fenotípusok is előfordulhatnak (a vázizom mellett a szív, vese, máj, hasnyálmirigy, lép, kötőszövet és immunrendszer érintettségével)¹⁰. A betegek hosszú távú követése és a választott (központi idegrendszeren, illetve szisztémásan is ható) terápia szempontjából ennek fokozott figyelembevétele ajánlott.

Kezelés

PALLIATÍV, MULTIDISZCIPLINÁRIS ELLÁTÁS

Az SMA komplex betegség, ami multidiszciplináris, gyakran palliatív megközelítést igényel. A különböző szervek érintettsége miatt számos szakterület bevonására szükség lehet. Az érvényben levő külföldi szakmai irányelvek javaslata az, hogy egy kulcsszemély koordinálja a beteg ellátását, aki ismeri a betegség lefolyását és kimenetelét, a szükséges és elérhető diagnosztikai, terápiás és rehabilitációs útvonalakat. Ez a kulcsszemély Magyarországon gyermekek esetén többnyire a gyermekneurológus, felnőtteknél pedig a neurológus szakorvos. Mivel a betegség lefolyásával párhuzamosan változhat az adott beteg ellátási fókusza (neurológiai, pulmonológiai, gasztroenterológiai, ortopédiai vagy palliatív feladatok kerülnek előtérbe), külföldi

minták alapján kulcsszemélyként elképzelhető nem orvos végzettségű, ugyanakkor a betegséggel kapcsolatban jól képzett szakember is. A kulcsszemélynek a családdal együttműködve teljes körű, a különböző szakterületeket érintő diagnosztikai, ápolási és rehabilitációs tervet javasolt összeállítania a beteg ellátásával kapcsolatosan. Ez általában a következő szakellátási csoportokat foglalja magába: neuromuscularis ellátás, genetikai tanácsadás, pulmonológia, gasztroenterológia, diétetika, ortopédia és rehabilitáció, illetve pszichológiai és szociális támogatás^{11, 12}.

OKI TERÁPIÁK

Az elmúlt évtizedben drámai előrelépés következett be az SMA oki kezelésében, melynek eredményeként napjainkban 3, nukleinsavat módosító gyógyszer érhető el.

SMN2 alapú splicingmódosító terápiák

Nuszinerszen (Spinraza)

A nuszinerszen (Spinraza) egy intrathecalisan adható antisense oligonukleotid, ami az SMN2 pre-mRNS-ének splicingját módosítva megemeli a funkcionális SMN fehérje mennyiségét a motoneuronokban^{13–15}. A gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát két III-as fázisú, randomizált, kettős vak, sham-kontrollált tanulmányban igazolták: az ENDEAR vizsgálatban 121, 7 hónaposnál fiatalabb¹⁶, a CHERISH vizsgálatban 126, későbbi kezdetű SMA-s gyermek kezelési eredményeit elemezték¹⁷. Mind a Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE, $p < 0,001$), mind a Revised Upper Limb Module (RULM, $p < 0,001$) a kezelt betegek szignifikáns javulását mutatta. A pozitív eredmények alapján mindkét tanulmányt idő előtt terminálták, és a bevont betegek nyitott, kiterjesztett tanulmányban folytatták a részvételt (SHINE). Az interim analízisek a nuszinerszen hatékonysága mellett a mielőbbi alkalmazás fontosságára is rávilágítanak. A preszimptomás betegek bevonásával végzett NURTURE vizsgálatban 15 kettő és 10 három SMN2-kópiával rendelkező gyermeket átlagosan 34,8 hónapos korukig kezeltek. Valamennyien képesek lettek önállóan ülni, és 88%-uk önállóan járóképpé vált. A vizsgálat eredményei a kezelés mielőbbi elkezdésének fontosságát hangsúlyozzák¹⁸. Előrehaladott gerincdeformitások esetén a szokásos eljárás helyett röntgen- vagy CT-vezérelt, időnként fluoroszkópia segítségével végzett lumbálpunkcióra lehet szükség, illetve ciszternális beadás is elvégezhető.

A fenti adatok alapján a nuszinerszent 2016. de-

cemberben a Food and Drug Administration (FDA), 2017. júniusban a European Medical Agency (EMA) is befogadta a gyógyszerek sorába.

A gyógyszer hatékonyságát a gyermekkori SMA-ban „real-world” adatok is alátámasztják, többek között a magyarországi centrumokban kezelt 38 gyermek (SMA I, II és III) adatainak retrospektív feldolgozása is a motoros funkciók javulását igazolta¹⁹. Napjainkra már több mint 11 000 beteg részesül nuszinerszenkezelésben²⁰.

2019-ben és 2020-ban két prospektív és két retrospektív, összesen 286, 18–72 éves beteg bevonásával végzett, nemzetközi folyóiratban publikált, „real-world” adatokat feldolgozó tanulmány látott napvilágot felnőtt SMA II- és mind járóképes, mind járásképtelen SMA III-betegek nuszinerszennel való kezeléséről.

Walter és munkatársai 19, 18–59 éves (12 járóképes, 7 járásképtelen) SMA III-beteg 10 hónapon át tartó prospektív vizsgálatáról számoltak be²¹. A vizsgálat során a HFMSE, a RULM, a 6 perces séta teszt (6MWT-), az Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-), a Forced Vital Capacity (FVC-), a Peak cough flow és a Medical Research Council's Scale (MRC-) értékeket rögzítették. Szignifikáns javulást a 6MWT- ($p < 0,01$), RULM- ($p = 0,048$) és a Peak cough flow ($p = 0,044$) értékek esetén észleltek. A követési időszak végére a 6MWT-értékek esetén egyik kezelt betegnél sem volt szignifikáns rosszabbodás, a RULM szempontjából két beteg kapcsán észleltek csökkenő értéket, kilenc beteg állapota stabil volt és hat beteg javult. Habár az összesített HFMSE-érték nem javult szignifikánsan, az alcsoport-analízis eredménye szerint hét beteg értékei javultak, négy beteg állapota pedig stabil volt 10 hónap után. A kezelés leggyakoribb mellékhatásai posztpunkciós fejfájás (10%), valamint hét beteg esetén derékfájdalom voltak. Fontos kiemelni, hogy egyetlen kezelt beteg esetében sem igazolt a koponya-MR-vizsgálat hydrocephalust, ami a kezelés mellékhatása lehet.

Veerapandiyán és munkatársai 12, 12–52 éves (egy SMA I-, négy SMA II- és hét SMA III-, kilenc járásképtelen, három járóképes), nuszinerszennel kezelt beteg adatait dolgozták fel retrospektív módon²². Valamennyi betegnek izomatrophiája, scoliosis és kontraktúrái voltak, 10 betegnél spinalis fúziós műtét is történt. A betegeket 4–26 hónapig követték. A gyógyszert a betegek egy részénél ciszternálisan adták be a lumbális gerinc kifejezett deformitása miatt. Három beteget szedálni kellett a lumbálpunkció elvégzéséhez. Sem a RULM, sem a 6MWT, sem a 10 méter járás teszt esetében nem észleltek szignifikáns javulást. Megjegyzendő

azonban, hogy az egyik járóképes beteg járása fokozatosan javult, és 25 hónap elteltével a 6MWT során 75 méterrel teljesített többet, mint az első vizitkor. A szubjektív állapot szempontjából nyolc beteg a kezek funkciójának javulásáról számolt be, ami a mindennapi tevékenységek (kerekeszék hajtása, fogmosás stb.) szempontjából is releváns volt. Öt beteg a beszéd, artikuláció javulásáról számolt be. A kezelés leggyakoribb mellékhatásai fejfájás (9%) és lokális fájdalom (5,7%) voltak.

Hagenacker és munkatársai 2020. áprilisban 10 németországi akadémiai centrumban prospektív, multicentrikus vizsgálat keretében vizsgált, 16–65 éves, összesen 139 SMA-beteg 14 hónapon át tartó kezelési eredményeit ismertették²³. A betegeket alcsoportokra osztották (35 pont alatti, illetve 35 pont feletti csoport az SMA típusa, spondylodesis jelenléte vagy hiánya, járóképesség, illetve a kiindulási HFMSE score alapján) és az egyes alcsoportok eredményeit is összehasonlították. Az összevont HFMSE átlagos emelkedése 6 hónapos kezelés után 1,73 pont, 10 hónap után 1,76 pont, 14 hónap után 3,12 pont volt (valamennyi esetben $p < 0,0001$). Klinikailag jelentős javulás (>3 pont emelkedés) 6 hónapos kezelés után a betegek 28%-ánál, 10 hónapos kezelés után 35%-ánál, 14 hónap után 40%-ánál volt észlelhető. Az emelkedés valamennyi SMA-csoportban szignifikáns volt. Az alcsoportvizsgálat eredménye alapján az SMA III-betegeknél nagyobb arányban volt látható klinikailag jelentős emelkedés, mint az SMA II-betegeknél. Az eredményeket a járóképesség szempontjából vizsgálva kiderült, hogy a járóképes csoportban sokkal jelentősebb emelkedés volt észlelhető, mint a nem járók esetében, illetve a kezdeti 35 pontnál magasabb HFMSE-értékekhez is nagyobb javulás volt köthető, mint az alacsonyabb kiindulási értékekkel rendelkezőknél. A felső végtagok funkcióját mérő RULM-értékek, valamint a járóképes betegek 6 perces séta teszt átlagos értékei szintén szignifikánsan emelkedtek a kezelés elkezdését követően 6, 10 vagy 14 hónappal. Korrelációs analízisek eredményeként a motoros funkciók javulása nem mutatott összefüggést a betegek korával. A kezelés mellékhatásai közül a fejfájás (35%), hátfájás (22%), hányinger (11%) voltak a leggyakoribbak, ritkábban szédülés, felső légúti infekció és obstipáció is előfordult.

Maggi és munkatársai 2020. augusztusban publikálták 14 hónapon át követett 116 (13 SMA II-, 51 járásképtelen és 52 járóképes SMA III-), 28 olaszországi centrumban kezelt, 18–72 éves beteg retrospektív adatait²⁴. Az SMA III-betegek HFMSE-értékei a kezelés megkezdése után 6 hónappal átlagosan 1 ponttal ($p < 0,0001$), 10 hónap után 2 ponttal

($p < 0,0001$), 14 hónap után 3 ponttal ($p < 0,0001$) szignifikánsan emelkedtek. Az emelkedés független volt a járóképességtől. A RULM-értékek is szignifikánsan emelkedtek 14 hónap kezelés után (átlag + 0,5, $p = 0,012$). A járásképtelen csoportban az emelkedés markánsabb volt (átlag + 2, $p = 0,018$). Ezzel szemben az SMA II-betegekben a HFMSE- és RULM-értékek nem emelkedtek szignifikánsan, bár a RULM-értékben volt egy nem szignifikáns emelkedési tendencia azoknál, akik némi residuais funkcióval bírtak. Fontos megjegyezni, hogy a tanulmányban csak 13 SMA II-beteget vizsgáltak. A járóképes SMA III-betegek esetén 14 hónap után az erőltetett kilégzési vitálkapacitás/FVC% érték is szignifikánsan magasabb lett (átlag + 7%, $p = 0,031$). Az eredmények alapján felvethető a nusziñerszen állapotstabilizáló hatása. Összességében klinikailag jelentős javulás 6 hónapos kezelést követően a betegek 53%-ánál, 14 hónap után 69%-ánál volt, jelezve, hogy a gyógyszer hatása időben kumulatív válnak. A kezelés mellékhatása a betegek 37,1%-ánál posztpunkciós fejfájás, 8,6%-ánál derékfájás volt.

Összegezve, a felnőtt SMA II- és III-betegek vizsgálatát célzó „real-world” tanulmányok a nusziñerszen biztonságosságát és hatékonyságát bizonyították. A legtöbb tanulmány a motoros funkciók enyhe javulását mutatta 10–17 hónapon át tartó kezelés mellett. Az adatok alapján állapotjavulás szempontjából a nusziñerszen hatékonyabbnak tűnik kevésbé előrehaladott betegségben, ami járóképességgel, 35 pont feletti HFMSE-eredménnyel és a spondylodesis hiányával volt jellemezhető. A közlemények alapján a hatás nem korfüggő. Előrehaladott állapot esetén is számos esetben javulás vagy az állapot stabilizálódása észlelhető. A felnőtt betegek szempontjából azonban az is hangsúlyozandó, hogy a motoros funkciók hosszú távon való megőrzése a betegség természetes progressziójával szemben a betegek életminősége szempontjából kiemelt jelentőségű. A kezelés leggyakoribb mellékhatásai a posztpunkciós fejfájás, a punkció helyén tapasztalt fájdalom, ritkábban hányinger, székrekedés, szédülés és felső légúti infekció lehet, de előfordult aszeptikus meningitis, kommunikáló hydrocephalus és túlérzékenységi reakció (urticaria, angiooedema) is²⁵.

Risdiplam (Evrysdi™)

Az SMN2 gén splicingjának másik módosító szere a kis molekulák közé tartozó risdiplam. Ez a gyógyszer az SMN2 pre-mRNS két, a 7. intronban található helyéhez kötődik, melynek eredménye a teljes hosszúságú SMN mRNS- és fehérjemennyiségének emelkedése²⁶. A risdiplam szájon át adagolható

gyógyszer, alkalmazásához hospitalizáció, invazív beavatkozás nem szükséges, dózist a beteg életkora és testsúlya alapján szükséges meghatározni.

A risdiplam hatékonyságát és biztonságosságát SMA I-ben a jelenleg is zajló, 2/3. fázisú, multicentrikus, open-label FIREFISH tanulmányban igazolták. A tanulmány első részében a gyógyszer biztonságosságát, tolerálhatóságát, farmakokinetikáját és farmakodinámiáját vizsgálták eltérő dózisoknál 21, átlagosan 6,7 hónapos, kettő SMN2-kópiával rendelkező csecsemő bevonásával²⁷. Huszonhárom hónapot meghaladó kezelést követően a betegek 81%-a permanens lélegeztetés nélkül élt, és átlagosan elérték a 32 hónapos életkort, 41%-uk legalább 5 másodpercig önállóan meg tudott ülni²⁸. A FIREFISH vizsgálat második része (41 beteg) igazolta a gyógyszer hatékonyságát és biztonságosságát az alkalmazott dózisok mellett, a betegek 93%-a élt, 29%-a ült 12 hónapos korban²⁹. Ezzel szemben a betegség természetes lefolyása esetén ezek a betegek nem tanulnak meg ülni, átlagosan 10,5 hónapos korra elhunynak vagy permanens lélegeztetésre szorulnak, 14 hónapos korig permanens lélegeztetés nélkül mindössze a betegek 25%-a képes élni⁴. A risdiplamkezelés gyakoribb (a betegek több mint 10%-ánál jelentkező) mellékhatásai a láz, hasmenés, bőrre lokalizált kiütések, valamint felső légúti infekció, pneumonia, székrekedés és hányás voltak^{28, 29}.

A risdiplam hatékonyságát 2–25 éves SMA II- és nem járóképes III-betegekben a kétrészes, 2/3. fázisú, multicentrikus, jelenleg is zajló SUNFISH vizsgálatban is igazolták. A vizsgálat első részében (51 beteg) megállapították, hogy a 24 hónapon át tartó risdiplamkezelés a kezelés előtti állapothoz viszonyítva szignifikánsan javította a betegek motoros funkcióját a Motor Function Measure (MFM) szerint ($p < 0,0001$). A második, 180 beteg (SMA II és nem járóképes SMA III) bevonásával végzett, randomizált, kettős vak tanulmányban a risdiplam hatékonyságát placebohoz képest vizsgálták tovább. Az eddigi eredmények szerint a 12 hónapon át tartó risdiplamkezelés szignifikánsan javította a betegek motoros funkcióját mind a Motor Function Measure 32 (MFM32-, 38,3% vs. 23,7%; $p = 0,0469$), mind a RULM-összpontszám (1,61 vs. 0,02; csoportok közötti különbség 1,59; illesztett $p = 0,0469$) alapján. A HFMSE és az FVC nem változott. A korosztályok szerint végzett alcsoport-analízis szerint a gyógyszer hatékonysága a beteg életkorával fordított összefüggést mutat: a legfiatalabb korcsoportban a leghatékonyabb, míg a 18–25 éves betegek ($n = 22$) esetében a motoros teljesítményekben az állapot stabilizálódása volt látható. A kezelés leggyakoribb mellékhatásai a kezelt

csoportban a placebóval szemben láz (22%, vs. 17%), hasmenés (17% vs. 8%), bőrre lokalizált allergia (17% vs. 2%), száj- és aphthosus fekélyek (7% vs. 0%), arthralgia (5% vs. 0%), valamint húgyúti infekciók (5% vs. 0%) voltak³⁰.

A fentiek mellett jelenleg folyamatban van a „non-naïve” (megelőzően nuszinerszennel, olesoxim-mel vagy onasemnogene abeparvovec-xioi-val kezelt) felnőtt és gyermek SMA-betegek risdiplamkezelését célzó 2. fázisú JEWELFISH vizsgálat, valamint a szintén 2. fázisú, 0–6 hetes korú, tünetmentes betegek risdiplamkezelését vizsgáló RAINBOWFISH tanulmány.

2020. augusztusban az FDA a risdiplamot EvrysdiTM néven befogadta a gyógyszerek sorába 2 hónapos, vagy annál idősebb SMA-betegek részére. A gyógyszer preregisztrációs fázisban van az Európai Unióban és számos más országban. A gyógyszer hatékonyságáról egyelőre nincsenek adatok a 25 év feletti korosztály és a járóképes SMA-betegek esetében, illetve nem elérhetőek „real-world” adatok a felnőtt korosztály 12 hónapnál hosszabb ideig tartó kezelésének hatásairól. Nem javasolt májkárosodott betegek kezelése. A betegeket fontos felvilágosítani arról, hogy állatkísérletek eredményei alapján a risdiplam potenciálisan magzatkárosító (terhességi teszt ajánlott a kezelés megkezdése előtt), valamint a férfiak fertilitására is hatása lehet, az utóbbi miatt a kezelt férfiaknak spermium-cryopreservatio ajánlott³¹.

SMN1-pótló génterápia: Onasemnogén abeparvovek (Zolgensma)

Az onasemnogén abeparvovek egy adenoasszociált vírusvektorba (scAAV9) csomagolva képes az egészséges SMN1-gént a beteg szervezetébe juttatni. A vírus képes a vér-agy gáton való áthaladásra, és az SMN fehérje stabil termelődését okozza³². A kezelés során egy alkalommal történő vénás infúzió adására van szükség, a dózis a beteg testsúlyához állítandó. A kezelés előfeltételei: 1:50 alatti anti-AAV9-antitest titer, normális májfunkció és vérkép. A kezelést követően is szorosan monitorozandó a májfunkció, a trombocytaszám és a cardialis troponin-I³³.

A gyógyszer hatékonyságát a START és STRIVE vizsgálatokban 6 hónaposnál fiatalabb betegekben igazolták; a Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND-) pontszám, az elért motoros teljesítmény és a lélegeztetési igény mindkét esetben szignifikáns javulást mutatott^{34, 35}. A legmarkánsabb hatás három hónaposnál fiatalabb kor és magas kiindulási CHOP-INTEND-pontszám esetén várható³⁶. A kezelés súlyos mellékhatása lehet a

májenzimek markáns emelkedése immunmediált hepatotoxicitás miatt a kezelést követő 3 héten belül, ami szteroid adásával visszafordítható. Emellett thrombocytopenia, átmeneti kardiotoxicitás, valamint enyhébb mellékhatásként felső légúti infekció, hányás, orrdugulás, reflux, láz, enyhébb fokú májenzim-emelkedés is előfordulhat³⁷. A Zolgensmát az FDA 2019. májusban befogadta a 2 évnél fiatalabb SMA-ban szenvedő betegek kezelésére. Az EMA 2020. májusban feltételes forgalomba hozatali engedélyt adott olyan, 5q SMA-ban szenvedő betegek kezelésére, akik biallélikus SMN1-génmutációval és legfeljebb 3 SMN2-génkópiával rendelkeznek³³. Mivel a Zolgensma hatékonyságát, dózisát, biztonságosságát 13,5 kg-nál nagyobb testsúlyú, 6 hónaposnál idősebb gyermekekben és felnőttekben nem vizsgálták, felnőttek kezelése a jelenleg elérhető adatok alapján nem ajánlott³⁸.

Módszer

A konszenzusajánlás megfogalmazása során a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság vezetőségi tagjai áttekintették az SMA-ban szenvedő felnőtt betegek palliatív kezelésének szakirodalomban elérhető irányelveit, az új, oki terápiák befogadásához vezető randomizált, kontrollált gyógyszervizsgálatokat, valamint a felnőtt SMA-betegek retrospektív és prospektív gyógyszeres vizsgálatainak eredményeit. A levelező szerző a fontosabb megállapításokat, a konszenzusajánlás lehetséges pontjait egy előzetes dokumentumban összesítette, amit a társszerzők korrigáltak. Ezt követően a szerzők (a Covid-19-pandémia miatt) videokonferencián vettek részt, ahol áttekintették az összes szerző javaslatait, és meghatározták azokat a területeket, amelyeken a konszenzusajánlás a mindennapi gyakorlat szempontjából hasznos lehet. A végső verzió elkészítését követően az ajánlás minden pontjáról online titkos szavazás történt. 95% feletti konszenzus esetén az adott ajánlás „erős konszenzus”, 75–99% esetén „konszenzus”, 50–75% között „többségi konszenzus”, 50% alatti esetén „nincs konszenzus” jelölést kapott.

KONSZENZUSAJÁNLÁS A FELNŐTT KORÚ SMA-BETEGEK (SMA II, III ÉS IV) KEZELÉSÉHEZ

Multidiszciplináris gondozás

Ajánlás 1. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). Az SMA-betegek gondozása során a neurológiai ellátás mellett évente pulmonológiai állapotfelmérés (légzésfunkció ülve és fekvé-

és időszakos kardiológiai, ortopédiai és gasztroenterológiai felülvizsgálat javasolt. A motoros funkciók megőrzése céljából javasolt a rendszeres gyógytorna, amit lehetőleg a betegség kezelésében jártas gyógytornász tanítson be. A beteg D₃-vitamin- és kalciumszintje évente, csontsűrűsége 2 évente monitorozandó. Igény esetén pszichológiai támogatás is szükséges. Évente egy alkalommal rehabilitációs szakintézetben való komplex rehabilitációs kezelés is ajánlott.

Szelekciós kritériumok az SMN2 splicingját módosító terápiához (nusinerszen, risdiplam)

Ajánlás 2. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). A klinikai alcsoportba való besorolás (SMA 0–IV) önmagában nem elégséges annak definiálására, hogy hatékonyság várható-e az SMN2 splicingját módosító terápiától az adott betegnél. Tünetes betegeknél a tünetek kezdete, a betegség tartama és a motoros funkciók (HFMSE, RULM, 6MWT) aktuális állapota a legfontosabb, kezelési hatékonyságot előrejelző faktorok.

Ajánlás 3. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). SMA-betegek esetén a klinikai súlyosságot és a tünetek várható kezdetét az SMN2-kópiaszám jóslja meg legjobban. Bár felnőttek esetén egyelőre nincs egyértelmű adat arra vonatkozóan, hogy az SMN2-kópiaszám és a terápia hatékonysága között összefüggés lenne, a pontosabb adatgyűjtés szempontjából az SMN2-kópiaszám meghatározása minden beteg esetén kívánatos és ajánlott. Az SMN2-kópiaszám-meghatározást minőségi kontroll alatt álló, minősített laboratóriumban kell elvégezni.

Ajánlás 4. – A konszenzus erőssége: „konszenzus” (86%). Azon betegeknél, akik motoros funkciói súlyosan károsodtak (HFMSE- és RULM-értékük 0, valamint noninvazív vagy invazív légzéstámogatásra szorulnak), pontos felvilágosítás szükséges arról, hogy a terápia alkalmazása ellenére a beteg súlyos állapota nagy valószínűséggel nem javul majd szignifikánsan. Ezen esetekben a palliatív ellátás mint alternatív kezelési lehetőség diszkutálendő.

Ajánlás 5. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). A kezelés felfüggesztendő, ha a kezelés ellenére a betegségben kifejezett progresszió észlelhető, vagy a kezelés során olyan súlyos mellékhatások jelentkeznek, amelyek a beteg egészségi állapotát veszélyeztetik.

Ajánlás 6. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). Napjainkig nincs evidencia arról, hogy két betegségmódosító kezelés együttes alkalmazása hatékonyabb, mint bármelyik kezelés

egyedül, ezért jelenleg két kezelés együttes alkalmazása nem ajánlott. Arról sincsenek adatok, hogy a különböző terápiák kombinációjának vannak-e veszélyei.

Ajánlás 7. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). A beteg maximális biztonsága érdekében az egyes terápiák alkalmazásakor követni kell az alkalmazási előiratban meghatározott paramétereket, és figyelembe kell venni a gyártó által megfogalmazott potenciális kizáró tényezőket.

A terápiák alkalmazásának strukturális kritériumai

Ajánlás 8. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). Az SMA-betegek terápiáját végző centrumoknak nemzetközi sztenderdeknek megfelelő, széles körű szakértelemmel kell rendelkezniük az SMA diagnosztizálásában és kezelésében. Képesnek kell lenniük a terápia mellékhatásainak kezelésére is. A kezelés hatékonyságának mérése érdekében a személyzetnek képzettnek és gyakorlottnak kell lennie a beteg állapotát felmérő sztenderdizált skálák alkalmazásában (például HFMSE, RULM, 6MWT). Az Európai Referencia

Központban és az országos neuromuscularis centrumokban kellő tapasztalat áll rendelkezésre a diagnosztizáláshoz, a palliatív kezelés megszervezéséhez, valamint az oki kezelések bevezetéséhez. Javasolt továbbá a betegek terápiával kapcsolatos tapasztalatainak visszajelzésére a Patient Global Impression of Improvement skála és az életminőség-skálák felvétele és dokumentálása legalább negyedévente.

További evidenciák gyűjtése

Ajánlás 9. – A konszenzus erőssége: „erős konszenzus” (100%). A kezelés hatékonyságát és biztonságosságát leíró adatokat minden kezelés alatt álló beteg esetén legalább 4–6 havonta gyűjteni kell. A kezelőcentrumokban megfelelő forrásokat kell biztosítani annak érdekében, hogy a betegek hosszú távú monitorizálását sztenderd skálák alapján meg tudják oldani. Az adatok gyűjtésére lehetőleg a betegségre specifikus regiszterek szolgáljanak. Kíváncsú emellett a terápiás válasz hatékonyságát prognosztizáló biomarkerek meghatározása, kutatása is.

IRODALOM

1. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>
2. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(5):443-52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70061-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3)
3. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
4. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2013;162(1):155-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.067>
5. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péron Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: baseline data NatHis-SMA study. *PloS One* 2018;13(7):e0201004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201004>
6. Gavrilov DK, Shi X, Das K, Gilliam TC, Wang CH. Differential SMN2 expression associated with SMA severity. *Nat Genet* 1998;20(3):230-1. <https://doi.org/10.1038/3030>
7. Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, Betzler C, Grimm T, Eggemann T, et al. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin Genet* 2009;76(2):168178. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01200.x>
8. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70(2):358368. <https://doi.org/10.1086/338627>
9. Nagymihály M, Herczegfalvi A, Tímár L, Karcagi V. Quantitative analysis of the genes determining spinal muscular atrophy. *Ideggyogy Sz* 2009;62(11-12):390-7.
10. Yeo CJJ, Darras BT. Yeo and Darras: Extraneuronal phenotypes of spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2021;89(1):2426. <https://doi.org/10.1002/ana.25930>
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part I: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103-15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
12. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197-207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
13. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the

- CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev* 2010;24(15):1634-44. <https://doi.org/10.1101/gad.1941310>
14. Rigo F, Hua Y, Krainer AR, Bennett CF. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Cell Biol* 2012;199(1):21-5. <https://doi.org/10.1083/jcb.201207087>
 15. Sinkó G, Kiss Z, Kalman B. Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy. *Ideggyogy Sz* 2018;71(3-4):90-4. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0090>
 16. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
 17. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
 18. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):842-56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
 19. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;27:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.05.002>
 20. Biogen. Third quarter 2020. Financial Results and Business Update. <https://investors.biogen.com/static-files/7d40149f-af6a-4bcb-8bd0-97b18ff2d9fd>
 21. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 - a prospective observational study. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(4):453-65. <https://doi.org/10.3233/JND-190416>
 22. Veerapandian A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve* 2020;61(2):222-6. <https://doi.org/10.1002/mus.26769>
 23. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(4):317-25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5)
 24. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1166-74. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323822>
 25. Spinraza: summary of product information. Accessed February 18, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_hu.pdf
 26. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, Huber S, Meier S, Augustin A, et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat Commun* 2017;8(1):1476. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01559-4>
 27. Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in babies with type 1 SMA (S25.003). *Neurology* 2019;92(15 Supplement). Accessed December 21, 2020. https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.003%20
 28. Baranello G, Servais L, Day J, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. P.353 FIREFISH Part 1: 16-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in infants with type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2019;29:S184. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.515>
 29. Servais L, Baranello G, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Vlodavets D, et al. FIREFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA) (1302). *Neurology* 2020;94(15 Supplement). Accessed December 21, 2020. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1302
 30. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Deconinck N, Kostera-Pruszycki A, Masson R, et al. SUNFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA) (1260). *Neurology* 2020;94(15 Supplement). Accessed December 21, 2020. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1260
 31. Roche. Highlights of Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf
 32. Valori CF, Ning K, Wyles M, Mead RJ, Grierson AJ, Shaw PJ, et al. Systemic delivery of scAAV9 expressing SMN prolongs survival in a model of spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med* 2010;2(35):35ra42. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000830>
 33. Zolgensma: summary of product information. Accessed December 20, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_hu.pdf
 34. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(3):307-17. <https://doi.org/10.3233/JND-190403>
 35. Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, Darras BT, Finkel RS, Connolly AM, et al. Onasemnogene abeparvovec-xioi gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): phase 3 US study (STRIVE) update (1828). *Neurology* 2020;94(15 Supplement). Accessed December 20, 2020. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1828
 36. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol* 2019;98:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005>
 37. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
 38. Kirschner J, Butoiaru N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszycki A, Mercuri E, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;28:38-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>



A COLLINS–READ FELNŐTT KÖTŐDÉSI SKÁLA PSZICHOMETRIAI JELLEMZŐINEK VIZSGÁLATA

ÓRI Dorottya¹, KAPORNAI Krisztina², BAJI Ildikó³, KISS Enikő²

¹Vadaskert Kórház és Szakambulancia, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Osztály, Szeged

³Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Alapozó Egészségtudományi Intézet, Alkalmazott Pszichológia Tanszék, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0087> | www.elitmed.hu

PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE HUNGARIAN ADULT ATTACHMENT SCALE

Óri D, MD; Kapornai K, PhD; Baji I, PhD; Kiss E, PhD
Ideggyogy Sz 2021;74(3–4):087–098.

Célkitűzés és kérdésfelvetés – A Collins–Read-féle Felnőtt Kötődési Skála (Adult Attachment Scale, AAS) megbízhatóságának és pszichometriai jellemzőinek vizsgálatát tűztük ki vizsgálatunk céljául. Az AAS-t nemzetközileg széleskörűen használják a felnőtt kötődés jellemzőinek vizsgálatára, azonban érvényességét magyar populáción még nem vizsgálták.

Módszerek – Az önkitöltős kérdőív folytonos változóként vizsgálja a kötődési jellemzőket: az eredeti hármas (közeliség, függőség, szorongás) és az alternatív kettes (szorongás és elkerülés) felosztás szerint. A pszichometriai mérést 508 fős populáción végeztük, melyben depressziós anamnézisével személyek ($n = 264$, medián életkor = 25,7 év) és azok nem depressziós testvérei ($n = 244$, medián életkor = 24,0 év) szerepeltek.

Eredmények – A kérdőív belső megbízhatósága a közelség, szorongás és az elkerülés dimenziók esetében elfogadható tartományba esett (Cronbach- $\alpha > 0,7$), a függőségskála kevésbé bizonyult konzisztensnek (Cronbach- $\alpha = 0,62$). A kitöltést 14 hónap után ismételve, a teszt-reteszt reliabilitás a teszt minden skáláján megfelelő volt (0,73 és 0,78 között változott). A depressziós és nem depressziós csoport a kérdőív közelség és szorongás dimenzióiban szignifikánsan különbözött egymástól ($p < 0,01$). Feltáró és megerősítő faktoranalízissel vizsgálva a skála közelség és szorongás dimenziói különültek el egymástól, a függőségskála itemei szórta helyezkedtek el, a háromfaktoros elgondolás nem nyert megerősítést.

Következtetés – Az AAS közelség- és szorongásskálája alkalmazható a kötődési jellemzők vizsgálatára, azonban a kérdőív háromdimenziós struktúrája nem megerősíthető. Eredményeink rámutatnak arra is, hogy a kötődési jellemzők felnőttkorban összefüggést mutatnak a depressziós epizódokkal.

Kulcsszavak: felnőtt kötődés, depresszió, pszichometria, felnőtt kötődési skála, közelség, szorongás

Background and purpose – The revised Adult Attachment Scale (AAS) developed by N. L. Collins is a widely used questionnaire to measure adult attachment. However, its psychometric properties have not been investigated in Hungary. We aimed to confirm the key psychometric properties of the Hungarian version of the AAS focusing on reliability indices on a population that consisted of depressed and non-depressed young adults.

Methods – The AAS is a self-report questionnaire, in which two different dimensional evaluating systems are possible: the original (close, depend, and anxiety) and the alternative scoring system (anxiety, avoidance). Our study population consisted of young adults with a history of major depression ($n = 264$, median age = 25.7 years) and their never-depressed biological siblings ($n = 244$, median age = 24.0).

Results – The internal consistency of close, anxiety, and avoidance scales were satisfactory (Cronbach- $\alpha > 0.7$). The consistency of the depend scale was slightly lower than expected (Cronbach- $\alpha = 0.62$). Test-retest reliability was good for all of the scales, it ranged from 0.73 to 0.78 after 14 months of follow-up period. The scale showed good discrimination as tested by the differences of close and anxiety attachment dimensions between the groups ($p < 0.01$). Moreover, we were able to differentiate the currently depressed subjects based on these attachment dimensions. Exploratory and confirmatory factor analyses were conducted, and a bifactor solution proved optimal model fit.

Conclusion – The three dimensions of the AAS has not been confirmed. However, the close and anxiety scales of AAS were found to be adequate. Our results also indicate that attachment features correlate with major depressive episodes in adulthood.

Keywords: adult attachment, depression, psychometric properties, adult attachment scale, close, anxiety

Levelező szerző (correspondent): Dr. Óri Dorottya, Vadaskert Kórház és Szakambulancia; 1021 Budapest, Lipótmezei út 1–5. E-mail: oridorottya@gmail.com, telefonszám: 06703708492
<https://orcid.org/0000-0003-0878-165X>

Érkezett: 2019. december 21. Elfogadva: 2020. április 24.

John Bowlby evolúciós és etológiai kutatásokat alapul véve kezdett foglalkozni a humán kötődéssel. Elmélete alapján a kötődés a gyermek és gondviselője közötti biológiai alapú, de élmények által befolyásolt viselkedés, melynek célja a kötődési személyhez való közelség fenntartása a túlélés érdekében¹. Ahhoz, hogy a gyermek és gondviselője között biztonságos kötődés alakulhasson ki, a kötődési személynek kellően szenzitív módon kell reagálnia a gyermek kapcsolatteremtő jelzéseire. Amennyiben ebben a folyamatban valamilyen zavar keletkezik, a gyermek kötődési mintázata bizonytalanra válhat. A kötődés egyéni különbségeit elsőként *Ainsworth* és munkatársai vizsgálták². A munkacsoport longitudinális vizsgálatok során gyermekek és gondozók interakcióit tanulmányozta, és a gyermekek három csoportját különítette el: biztonságosan, szorongó/ambivalens módon és szorongó/elkerülő módon kötődőket.

Bowlby használta először a belső munkamodell kifejezést a gyermek önmagáról, gondozójáról és a külvilágról való tapasztalatai alapján alkotott belső reprezentációjára³. Bowlby felvetése szerint kisgyermekkorban az ismétlődő kapcsolati interakciók élményei képezik a munkamodell alapját, melyre az élet során szerzett újabb és újabb kapcsolati tapasztalatok mind hatást gyakorolnak. Az egyén munkamodellje az idő során ez által egyre összetettebbé válik, azonban a korai életkorban kialakult minták stabilan jelen vannak és befolyásolják a későbbi kapcsolatok dinamikáját⁴. *Pinquart* és munkatársainak metaanalízise⁵ alapján az idő előrehaladtával az egyén csecsemőkorai kötődési stílusa viszonylag stabilnak tekinthető. A csecsemőkorai kötődés biztonságos vagy bizonytalan típusa megközelítőleg 70%-ban egyezik meg a felnőttkorival⁶. Változást a munkamodellben, így a kötődési stílusban is többek között negatív életesemények, tartós emberi kapcsolatok, pszichoterápia hozhatnak^{5, 7, 8}.

Az irodalomból ismert az a tény is, hogy a biztonságos kötődés meglete védőfaktoraként szolgál a mentális betegségek kialakulásával szemben^{1, 2}, így a major depresszió is ritkább a biztonságosan kötődők között⁹. Ezzel egybehangzó kutatási eredmény, hogy a depresszióra fokozott hajlamú fiatalok csoportjában a bizonytalan kötődés emelkedett kockázatot jelent a major depresszió kialakulására¹⁰. A bizonytalan kötődés és a depresszió összefüggésére mutat rá az a klinikai populáción végzett vizsgálat is, melyben a depressziós páciensek szorongás és elkerülés kötődési dimenzióinak értékei magasabbak voltak a kontrolleszoporténál¹¹. Míg egy másik vizsgálatban az elkerülő és szorongó-aggodalmaskodó kötődés pozitív korrelációt mutatott a depressziós tünetek számával egyetemista populáción

mérve¹². Egy magyar vizsgálatban szorongásos és szomatizációs kórképekben nagy gyakoriságúnak bizonyult a bizonytalan kötődés¹³. Az olyan kötődési funkciók, mint a válaszkészség, az egymásra hangolódás és az érzelmszabályozás fontos szerepet játszanak a terapeuta-beteg kapcsolatban is.

A kötődés vizsgálata felnőttkorban

Az előzőekben ismertetett irodalom alapján a kötődés mint viselkedés a gyermek-szülő kontextuson túl felnőttkorban is értelmezhető. *Ravitz* és munkatársainak a felnőttkori kötődés mérőeszközeiről 25 éves távlatban írt összefoglalója¹⁴ alapján a kötődési kutatások leggyakrabban alkalmazott interjúja a kiváló pszichometriai mutatókkal rendelkező, félig strukturált Felnőtt Kötődési Interjú. Ennek használatát azonban jelentősen korlátozza, hogy felvétele hosszabb időt igényel, képzett interjúkészítők szükségesek, így az önkitöltős kérdőívek használata – egyszerűségük és elérhetőségük miatt – egyre nagyobb teret nyert. Az 1980-as évek végén *Cindy Hazan* és *Philip Shaver* terjesztették ki a kötődésméleletet a felnőttkori párkapcsolatokra¹⁵. Kérdőívükben elsőként vizsgálták a kötődést a romantikus kapcsolatok kontextusában. Egyes kötődési kategóriák alapját az *Ainsworth* névéhez fűződő csecsemőmegfigyelések leírásai adták². A biztonságos, az elkerülő és a szorongó/ambivalens kategóriákat használták az egyén párkapcsolati kötődésének jellemzésére. A biztonságosan kötődő személyek kapcsolataiban a másokhoz való közelség és a függetlenség iránti vágy egyensúlyban van, az intimitás nem jelent kényelmetlenséget számukra. A szorongó/ambivalens egyének nagyon vágnak közeli kapcsolatokra, elfogadásra, elhagyatástól és visszautasítástól való félelmük azonban gyakran megterhelő a partner számára. Magas érzelmi expresszivitás, aggodás, impulzivitás jellemzi őket kapcsolataikban. Az elkerülő kötődésűek nem vágnak közeli kapcsolatokra, frusztrációt élnek meg, ha másokra kell támaszkodniuk. Bizalmatlanok, távolságtartóak, nehezen jószólják be mások viselkedését, ezért problémáikra inkább egyedül keresnek megoldást. *Hazan* és *Shaver* kérdőíve egyszerűen felvehető volt, és úttörő volt abban a tekintetben, hogy elsőként vizsgálta a párkapcsolati kötődést. A szigorú kategorizálásból azonban számos nehézség adódott. Többek között az, hogy az egyes kategóriák a romantikus kapcsolatok több aspektusát is magukban foglalták, továbbá a kényszerválasztás rugalmatlanságából adódva a kérdőív nem tette lehetővé, hogy egy alany egynél több kategóriába is besorolható legyen. A szerzők a korábbiakat továbbfej-

lesztve, dimenzionális szemléletben igyekeztek minél pontosabban megérteni és mérhetővé tenni a felnőttkori kötődést.

Magyarországon használatos felnőtt kötődési kérdőívek

Magyar adaptációja a külföldön elterjedt párkapcsolati kötődést mérő kérdőívek közül megközelítőleg a felének van. A kötődés szorongás és elkerülés dimenzióinak mérésén alapul *Brennan, Clark és Shaver* munkája, a Közvetlen Kapcsolatok Élményei (ECR)¹⁶, ami 36 itemből álló önkitalóztós kérdőív. Magyar változatának vizsgálata *Nagy* nevéhez fűződik¹⁷. A kérdőívnek később módosított verziója¹⁸, 12 itemből álló rövidített kiadása¹⁹ és kapcsolati struktúrára vonatkozó változata²⁰ is készült. Magyar populáción az utóbbit *Jantek és Vargha* validálták²¹. Hasonlóan az előbbihez, a szorongás és elkerülés dimenziókat mutatja a Kapcsolati Stílus Kérdőív (RSQ)²² magyar adaptációja²³, ami a két dimenzió mentén a Bartolomew-féle négy kötődési kategóriába való sorolást is lehetővé teszi. Az előbbieknél bővebb információt ad a Kötődési Stílus Kérdőív (ASQ) *Feeney, Noller és Hanrahan* munkája nyomán²⁴, aminek 40 állítása nem kizárólag romantikus párkapcsolatra vonatkozik, így lehetővé válik olyan személyek kötődésének mérése, akiknek még nem volt párkapcsolatuk. Ez a mérőeszköz öt skálán méri az egyén kapcsolati kötődését és olyan személyiségjellemzőit, amelyek a társas kapcsolatok szempontjából meghatározóak lehetnek, majd ezeken alapulva különíti el a Bartholomew-féle kötődési típusokat. Magyar populáción való érvényességét és faktorstruktúráját *Hámori* és munkatársai vizsgálták²⁵.

A módosított Felnőtt Kötődési Skála (revised Adult Attachment Scale, AAS)

Jelen munkánkban a *Nancy L. Collins és Stephen J. Read* által összeállított kérdőívet vizsgáltuk. A kérdőívet világszerte számos vizsgálatban használták, magyar populáción pszichometriai jellemzőinek vizsgálata azonban ez idáig nem történt meg. A szerzőpár dimenzionális szemléletben gondolta tovább Hazan és Shaver¹⁵, valamint *Levy és Davis*²⁶ munkáját, így született meg 1990-ben a Felnőtt Kötődési Skála első változata²⁷. Hat évvel később a kérdőív módosított változata jelent meg, melyben a közelségskála egy, a szorongásskála két állításának megváltoztatása a megbízhatóság növekedéséhez vezetett²⁸.

A Felnőtt Kötődési Skála módosított változata egy 18 állításból álló önkitalóztós kérdőív, mely a párkapcsolati kötődést vizsgálja. A kérdőív három skálája a közelség, a függőség és a szorongás dimenzióiban folytonos változóként vizsgálja a kötődési jellemzőket. Mindegyik skálához 6-6 állítás tartozik. A közelségskála a kitöltő közelséghez és intimitáshoz való hozzáállását méri a párkapcsolatban (például: „Kellemesen érzem magam, mialatt másokkal közeli kapcsolatot alakítok ki”). A függőségskála azt mutatja, hogy az illető milyen mértékben tud másokra támaszkodni szükség esetén (például „Biztos vagyok abban, hogy mellettem leszek, amikor szükségem lesz rájuk”). A szorongásskála pedig a visszautasítástól való félelmet méri (például: „Gyakran aggódom, hogy partnereim nem akarnak majd velem maradni”).

A kérdőívnek egy alternatív pontozása is létezik, ami a szorongás és elkerülés két dimenziójában mér. A szorongás ebben az esetben értelmezhető úgy, mint a kitöltő önmagáról alkotott képe, az elkerülés pedig a kitöltő másokról, a kívüllágrról alkotott képének feleltethető meg.

Az eredeti és a módosított kérdőív pszichometriai jellemzőit egyetemi hallgatókon vizsgálta a szerzőpár^{27, 28}. Az eredeti és az új verzió azonos skáláinak korrelációs együtthatói magas értékeket adtak: közelség $r = 0,98$, szorongás $r = 0,86$. Sem az eredeti, sem a módosított változatban nem találtak különbséget a férfiak és nők értékei között az egyes skálák pontszámaiban. Az AAS skáláinak belső megbízhatóságát pszichológushallgatók szerhasználati szokásainak, kötődésének és önértékelésének összefüggését vizsgáló tanulmányban közölték²⁹. Amerikai populáción kívül távol-keleti országokban^{30, 31} és Chilében³² vizsgálták a kérdőív pszichometriai jellemzőit. Az előbbieket pontos eredményei tanulmányunk Eredmények részében található nemzetközi adatokat összefoglaló táblázatában találhatók.

A módosított változat faktorstruktúrája megegyezett az eredetivel²⁸. Német populáción³³ a validálási folyamat során főkomponens-analízissel definiálták újra a kérdőív skáláit a kapott faktorstruktúra alapján. Tekintettel arra, hogy így az egyes skálákhoz az eredeti felosztástól eltérő itemek tartoznak, a német vizsgálatot összehasonlító elemzésünkbe nem vettük bele.

Célkitűzés

Vizsgálatunk során célul tűztük ki az AAS pszichometriai jellemzőinek vizsgálatát major depressziót átélt, valamint major depresszióban nem szenvedő magyar fiatal felnőtt populáción. A kérdőív meg-

bízhatóságát belső reliabilitást mérő statisztikai módszerrel és a teszt-reteszt megbízhatósággal mértük fel. Érvényességének vizsgálatát a két fenti minta összehasonlításával vizsgáltuk, faktorstruktúráját feltáró faktoranalízissel elemeztük, melyet konfirmatív faktoranalízissel egészítettünk ki.

Módszerek

VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ

Pszichometriai mérésünket 508 fős fiatal felnőtt populáción végeztük, melyben gyermekkorban depresszióval diagnosztizált személyek (probandok) ($n = 264$) és az ő nem depressziós testvéreik ($n = 244$) szerepeltek. A testvérek esetében a hangulatzavar kizáró kritérium volt, azonban a genetikai hajlam öröklődése, valamint a közös családi környezeti tényezők miatt depresszióra fokozott rizikójú csoportnak tekinthetők. A testvérek 14,7%-ánál ($n = 36$ fő) megállapítható volt más pszichiátriai diagnózis életük során (szorongásos zavar $n = 18$ fő, externalizáló zavar $n = 10$ fő, szerhasználat $n = 10$ fő, evészavar $n = 3$ fő). A korai kezdetű depressziós alanyok egy hosszú távú utánkövetéses vizsgálatban vettek részt, mely a gyermekkori depresszió rizikótényezőit és következményeit vizsgálja. A kutatás részletes leírását, vizsgálati módszerét, bevonási és kizárási kritériumait illetően utalunk a kutatócsoport korábban megjelent közleményeire³⁴. Jelen vizsgálat során a depressziós csoport alanyai között elkülönítettünk egy aktuálisan depressziós populációt is ($n = 21$).

A vizsgálati minta egy része ($n = 214$ fő; proband: 122 fő, testvér: 92 fő) két alkalommal töltötte ki a kötődési kérdőívet. A két kitöltési időpont között medián 14,4 [11,5–18,3] hónap telt el.

A kutatást az országos Tudományos és Kutatás-etikai Bizottság engedélyezte (ETT TUKEB 44352-3/2016/EKU és 44352-3/2016/EKU). A kutatás anyagi fedezetét az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet pályázatai (R01 HL 122648-01 A1 és 2 R01 MH084938-06A1) biztosították. A vizsgálat jelen részében minden résztvevő 18. életévét betöltött

személyként írásban járult hozzá a vizsgálatban való részvételhez.

A vizsgálatban részt vevő alanyok demográfiai és egyéb jellemzői az **1. táblázatban** láthatóak.

A KÖTÖDÉS VIZSGÁLATA

A Collins–Read-féle Felnőtt Kötődési Skála 1996-ban módosított változatát használtuk a kötődés jellemzőinek vizsgálatára. A teszt magyar validálásához a szerzőpár hozzájárulását adta. Az eredetileg angol nyelvű kérdőívet egy független pszichiáter fordította magyar nyelvre, majd egy másik pszichiáter készítette el a visszafordítást angolra. Az eredeti és a visszafordított verziók közti eltérést korrigáltuk a végleges magyar fordítás kialakításához.

A kérdőív 18 állítást tartalmaz, melyek a romantikus partnerhez fűződő viszonyról szólnak. Az egyes állításokat a kitöltő 5 pontos Likert-skálán értékeli annak megfelelően, hogy az adott állítás általánosságban milyen mértékben jellemző rá (1 = Hamis, egyáltalán nem jellemző rám; 5 = Igaz, nagyon jellemző rám). A kérdőívben egyes állítások fordított pontozásúak (azaz 1 = Igaz, nagyon jellemző rám; 5 = Hamis, egyáltalán nem jellemző rám). Az azonos skálához tartozó állítások pontszámait átlagolva kapjuk a skálák pontszámát, ami ennek megfelelően 1 és 5 közötti érték lesz. Az eredeti pontozásának megfelelő három skála a közelség, a függőség és a szorongás dimenzióiban folytonos változóként vizsgálja a kötődési jellemzőket, így mindegyik skálához 6-6 állítás tartozik. Az alternatív pontozás a szorongás és az elkerülés kötődési dimenziókat méri. Ebben az esetben a 18 állításból az eredeti hármashoz tartozó 6 állítás tartozik a szorongás dimenzióhoz, az elkerülés dimenziója pedig egy származtatott skála, melynek pontszámát a közelség- és függősgskálák állításainak fordított pontozása adja. Az alternatív pontozás elkerülés dimenziójának számításánál ennek megfelelően a közelség vagy függőség itemek fordított pontozása szükséges. Az elkerülés dimenzióhoz így összesen 12 állítás tartozik.

1. táblázat. *Probandok és testvérek csoportjainak demográfiai jellemzői*

	Probandok ($n = 264$)	Testvérek ($n = 244$)	p
Medián életkor	26 [24–27]	24 [22–28]	<0,0001
Medián oktatásban eltöltött évek száma	12 [11–14]	12 [12–15]	0,23
Nem (férfi)	140 (53%)	110 (45%)	0,07
Tartós kapcsolatban él	138 (52%)	126 (51%)	0,85
Gyermeke van	67 (25%)	56 (23%)	0,52

A folytonos változókat mediánértékekkel, illetve konfidenciaintervallummal, míg a kategorikus változókat darabszámmal és százalékkal jellemeztük. p: szignifikancia p-értéke. Alkalmazott statisztika próbák: mediánpróba, khi-négyzet-próba

2. táblázat. Az AAS eredeti skáláinak Cronbach-alfa-értékei nemzetközi összehasonlításban

	Populáció	Közelség	Függőség	Szorongás	Elkerülés	Ország
Collins, 1996	egyetemi hallgatók (n = 135)	0,81	0,78	0,85	–	USA
Kassel, 2007	egyetemi hallgatók (n = 212)	0,64	0,81	0,66	–	USA
Wu, 2004	pszichiátriai betegek (n = 89) és kontroll (n = 110)	>0,7	>0,7	>0,7	>0,7	Kína
Fernández, 2015	egyetemi hallgatók (n = 420)	0,68	0,62	0,85	–	Chile
Ahmad, 2018	házaspárok (n = 76)	–	–	0,72	0,62	Malajzia
Jelen vizsgálat	depressziós anamnézisűek (n = 264)	0,73	0,62	0,86	0,77	Magyarország
	nem depressziós testvérek (n = 244)	0,73	0,63	0,88	0,77	

Az üresen hagyott cellák értékeiről nincs közölt adat.

PSZICHIÁTRIAI KÓRKÉPEK VIZSGÁLATA

A major depresszív zavar diagnózisát félig strukturált pszichiátriai interjúval, az Interview Schedule for Children and Adolescents (ISCA-D³⁵) fiatal felnőtt verziójával állítottuk fel. Az interjú a DSM-IV³⁶ egyes tengelyén szereplő kórképek tüneteire kérdez rá, és a hangulati zavarok esetében a részletesebb diagnosztika céljából kiegészítő kérdéseket is tartalmaz. Az interjú interobszerver reliabilitása megfelelőnek bizonyult³⁷. A kutatásba való belépéskor a pszichiátriai interjú a születéstől a vizsgálat időpontjáig mérte fel a pszichiátriai anamnézist. Minden utánkövetési vizsgálat a legutóbbi interjútól a vizsgálat időpontjáig kérdezett, így a pszichiátriai diagnózis élettartam-diagnózist jelent.

STATISZTIKAI ELJÁRÁSOK

Az adatokat az SPSS for Windows 23.0 (Apache Software Foundation, USA), GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Softwares Inc, USA) és az MPlus 6.12 (Muthén és Muthén 2010) szoftverek segítségével elemeztük. Szignifikánsnak minden esetben a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Normális eloszlású változónál átlag és szórás értékeket adtunk meg, normálistól eltérő eloszlást mutatóknál a medián és a konfidenciaintervallum megadásával jellemeztük a csoportokat. A faktorok belső konzisztencia értékeinek mérésére a Cronbach- α mutatót alkalmaztuk, melynek optimális értéke 0,7 és 0,95 között elfogadható³⁸. A teszt-reteszt megbízhatóságot az intraclass korrelációs együtthatóval mértük, melynek megbízhatósága 0,5 alatt alacsony, 0,5 és 0,75 között közepes, 0,75 és 0,9 között jó, 0,9 felett ki-

váló³⁹. A diszkriminatív validitás számítását a változó eloszlása miatt nonparametrikus mediánpróbával végeztük. A kérdőívek érvényességének teszteléséhez feltáró faktoranalízist végeztünk a súlyozatlan átlagok módszerével, geomin forgatással, illetve Schmid-Leiman-transzformációt alkalmaztunk. Konfirmatív faktoranalízis során a paramétereket az MLMV módszerével becsültük, ami a Maximum likelihood modellbecslés robusztus standard hibákkal, valamint átlaggal és varianciával korrigált khi-négyzet teszt statisztikával. A modellilleszkedési mutatók közül a következőket használtuk: χ^2 : khi-négyzet, χ^2/df (khi-négyzet/szabadságfok) (<3,5 jónak minősül, 3,5 és 5 között elfogadható), RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation; megközelítési négyzetes középérték hiba), ($\leq 0,06$ jó, 0,06 és 0,08 között elfogadható, 0,08 felett gyenge) és CFI (Comparative Fit Index; összehasonlító illeszkedési mutató) (>0,95 kiváló, >0,9 elfogadható, <0,9 gyenge)⁴⁰.

Eredmények

BELSŐ RELIABILITÁS

A kérdőív skáláinak Cronbach- α -értékei a teljes mintán 0,63 és 0,88 között voltak. Legmagasabb megbízhatósági mutatója a szorongásskálának volt (Cronbach- α -probandok: 0,86, testvérek: 0,88, teljes minta: 0,87), a közelség értéke szintén elfogadható tartományban volt (közelség Cronbach- α -probandok: 0,73, testvérek: 0,73 teljes minta: 0,73). A függőesskála reliabilitási értéke gyengébb volt (Cronbach- α -probandok: 0,62, testvérek: 0,63, teljes minta: 0,63). Az alternatív felosztás szerint a

3. táblázat. Teszt-reteszt reliabilitás vizsgálata

	ICC	95%-os CI
Közelség	0,73	0,65–0,80
Függőség	0,75	0,68–0,81
Szorongás	0,74	0,66–0,80
Elkerülés	0,78	0,71–0,83

Az intraclass korrelációs együttható értéke 0,5 alatt alacsony, 0,5 és 0,75 között közepes, 0,75 és 0,9 között jó. ICC: intraclass korrelációs együttható, CI: konfidenciaintervallum

szorongásskála belső megbízhatósági értéke meg-
egyezik a fenti hármas felosztásban jelölttel, az
elkerülésskála belső reliabilitása szintén megfelelő
volt (Cronbach- α -probandok: 0,77, testvérek: 0,77,
együttesen: 0,77). Az általunk vizsgált populáció és
más nemzetek belső megbízhatósági értékei a **2.**
táblázatban láthatóak.

AZ EGYES SKÁLÁK EGYMÁS KÖZÖTTI KORRELÁCIÓJA

Minden korreláció statisztikailag szignifikáns
mértékű volt ($p < 0,0001$) mind a hármas felosztás
esetében (közelség-függőség $r = 0,48$, közelség-
szorongás $r = -0,44$, szorongás-függőség $r = -0,54$),
mind az alternatív pontozás szerinti kettes felosz-
tásnál (szorongás-elkerülés $r = 0,57$).

TESZT-RETESZT RELIABILITÁS

A vizsgálati populáció 42%-a ($n = 214$ fő; pro-
band: 122 fő, testvér: 92 fő) két alkalommal töltöt-
te ki a kötődési kérdőívet. A két kitöltési időpont
között medián 14,4 [11,5–18,3] hónap telt el. A
teljes populáción mind a hármas felosztás szerinti
(közelség, függőség, szorongás) mind a kettes fel-
osztás szerinti (szorongás és elkerülés) skálák
megfelelő teszt-reteszt megbízhatósággal rendel-
keztek. A pontos értékeket a **3. táblázatban** tü-
nítettük fel.

4. táblázat. A kötődési skálák mediánértékeinek probandok és testvérek közötti különbségei

	Depressziós anamnézisű probandok ($n = 264$)	Nem depressziós testvérek ($n = 244$)	p
Közelség	3,8 [3,3–4,3]	4,0 [3,5–4,5]	0,049
Függőség	3,0 [2,4–3,5]	3,3 [2,8–3,7]	0,098
Szorongás	2,0 [1,5–3,0]	1,7 [1,3–2,7]	0,023
Elkerülés	2,6 [2,2–3,1]	2,3 [1,9–2,8]	<0,0001

Zárójel: interkvartilis tartomány, p : a szignifikancia p -értéke. Alkalmazott statisztikai
teszt: mediánpróba

A KÉRDŐÍV DISZKRIMINÁCIÓS KÉPESSÉGÉNEK VIZSGÁLATA

A kérdőív diszkriminációs képességét a probandok
és testvérek kötődési skálákon elért pontszámainak
összehasonlításával vizsgáltuk. A **4. táblázatban**
látható, hogy a hármas felosztás közelség és szo-
rongás, valamint a kettes felosztás szorongás és el-
kerülés dimenzióinak esetében szignifikáns külön-
ség volt a probandok és testvérek csoportjai között.
A függősségskálán a két csoport mediánértékei
között nem volt különbség.

A depresszió aktuális hatásának vizsgálata céljá-
ból a probandok csoportján belül elkülönítettünk
egy aktuálisan depressziós alcsoporthoz ($n = 21$) a
depressziós anamnézissel rendelkező, de jelenleg
nem depressziós probandoktól ($n = 243$). A két cso-
port között jelentős különbség volt a major depresz-
ziós epizódban eltöltött összesített, években mért
időtartamban (medián aktuálisan depressziós pro-
band vs. aktuálisan nem depressziós proband = 8,34
[4,6; 12,5] vs. 1,9 [0,9; 3,5] $p < 0,0001$).

Az egyes skálák mediánértékeit mediánpróbalal
összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy a hármas fel-
osztás szerinti közelség (depressziós proband vs.
nem depressziós proband = 3,5 [2,42; 4,0] vs. 3,83
[3,33; 4,33] $p = 0,04$) és szorongásskálák (depresz-
ziós proband vs. nem depressziós proband = 3,0
[1,75; 3,67] vs. 2,0 [1,33; 3,0] $p = 0,02$), és a kettes
felosztás származtatott elkerülésskálája (depresz-
ziós proband vs. nem depressziós proband = 3,17
[2,30; 3,67] vs. 2,58 [2,17; 3,0] $p = 0,03$) esetében
szignifikánsan különböztek az aktuálisan depressziós
és nem depressziós probandok. A hármas felosztás
függősségskálájának mediánértékei között nem volt
szignifikáns különbség a teszt kitöltésekor depresz-
ziós és nem depressziós probandok között (depresz-
ziós proband vs. nem depressziós proband = 2,50
[2,0; 3,25] vs. 3,0 [2,50; 3,67] $p = 0,09$).

FAKTORANALÍZIS

Collins eredeti hármas felosztásának és az alterna-
tív felosztás helytállóságának vizsgálatára konfir-
matív faktoranalízist végeztünk. Az **5. táblázatban**
látható, hogy mind Collins eredeti hármas, mind
alternatív kettes felosztása gyenge modellilleszke-
dést mutatott.

A kérdőív faktorstruktúrájának vizsgálata során
elsőként paralel elemzést végeztünk, ami 2 dimen-
zió elkülönítését javasolta. Két egynél nagyobb
sajátértékű komponenst kaptunk, melyek együtte-
sen a variancia 62%-át magyarázták. Elsőként feltá-
ró faktoranalízist végeztünk a súlyozatlan átlagok
módszerével, geomin forgatással. A Bartlett-próba

5. táblázat. A konfirmatív faktoranalízis eredményei

	χ^2	χ^2/df	RMSEA	RMSEA CI	CFI
Collins eredeti hármass felosztása	488,503	3,70	0,073	0,066–0,080	0,839
Collins alternatív felosztása	599,322	4,47	0,083	0,076–0,089	0,789
Feltáró faktoranalízis során kapott 2 faktoros modell	486,126	4,72	0,085	0,078–0,093	0,821
Bifaktoros megoldás 2 item redukciójával	213,850	2,43	0,053	0,044–0,062	0,941
Bifaktoros megoldás a függőesskála minden itemének törlésével	215,656	2,34	0,051	0,043–0,060	0,942

Konfirmatív faktoranalízis MLMV módszerrel. χ^2 : khi-négyszet, χ^2/df : khi-négyszet/szabadságfok, RMSEA: megközelítési négyzetes középérték hiba, CI: konfidenciaintervallum, CFI: összehasonlító illeszkedési mutató

eredménye $p < 0,0001$, a Kaiser–Meyer–Olkin-mutató értéke 0,88 volt, ami alapján kiváló faktormodellre volt kilátás. A Collins által definiált szorongásskála öt tétele az első faktorra csoportosult, egy szorongástétel mindkét faktorra azonos töltéssel került. A Collins-féle közelségskála tételei kivétel nélkül a második faktorra kerültek. Az eredeti függőesskála tételei szórtan helyezkedtek el a két faktoron, illetve a skála két függőesgtétele (a 2. és 5. tétel) nagyon gyengén illeszkedett a faktorokra. A kétfaktoros megoldás helytállóságát szintén teszteltük konfirmatív faktoranalízissel, ami kismértékben kedvezőbb illeszkedést mutatott, azonban az illeszkedési mutatók továbbra sem voltak az elfogadható tartományban (5. táblázat).

Éz után felmerült a tételek alaposabb vizsgálatának szükségessége, az esetleges redukció lehetősége. A két problémás függőség item (2. és 5. tétel) el-

hagyásával a két egymással korreláló faktoron alapuló megoldásnak szintén gyengék voltak a mutatói a megerősítő faktoranalízis során (5. táblázat).

Lehetőségként merült fel egy bifaktoros megoldás, melyben a tételek egy általános dimenzióba (Fg) és specifikus faktorokba (F1 és F2) is rendeződnek (6. táblázat). Ebben a modellben F1-hez tartoztak az eredeti szorongástételek, a közelségtételek gyengébb töltéssel kerültek az F2-re, az eredeti függőesgtételek pedig – a korábbiakhoz hasonlóan – szórtan helyezkedtek el. Az általános faktorra – a korábban is problémás – 2-es és 5-ös tétel kivételével a skála minden iteme megfelelően illeszkedett. Konfirmatív faktoranalízissel ennek a felosztásnak az illeszkedési mutatói elfogadható tartományba estek (6. táblázat). A 6. táblázatban a függőesskála összes iteme elhagyásának lehetőségét is feltüntetettük, ami minimálisan kedvezőbb illeszkedést mutatott.

6. táblázat. Feltáró faktoranalízis eredménye a kérdőív tételein

Item	Eredeti skála	Faktor		
		F1	F2	Fg
1 Emberek közelsége	Közelség	0,110	0,257	0,483
2 Függés másoktól	Függőség	–0,070	–0,066	–0,074
3 Partner nem szeret	Szorongás	0,643	0,136	–0,426
4 Vonakodás	Szorongás	0,379	–0,043	–0,542
5 Függés boldogsága	Függőség	0,309	0,148	–0,008
6 Aggodalom	Közelség	0,198	0,275	0,422
7 Függelenség	Függőség	0,303	–0,098	–0,586
8 Kényelmetlenség	Közelség	0,063	–0,261	–0,694
9 Együtt maradás	Szorongás	0,621	0,054	–0,596
10 Viszonyatlanság	Szorongás	0,513	–0,001	–0,600
11 Partner törődése	Szorongás	0,656	0,100	–0,526
12 Kapcsolatok	Közelség	0,201	0,269	0,406
13 Érzelmi kényelmetlenség	Közelség	0,008	–0,310	–0,746
14 Támogatás	Függőség	–0,173	0,170	0,605
15 Fájdalom	Szorongás	0,361	–0,100	–0,659
16 Bizalom	Függőség	0,123	–0,174	–0,557
17 Partner érzelmi közelsége	Közelség	0,036	–0,218	–0,561
18 Bizonytalanság másokban	Függőség	0,261	–0,135	–0,626

Feltáró faktoranalízis Schmid–Leiman-transzformációval. A cellákban csak a 0,25 fölötti faktorsúly értékeket emeltük ki.

7. táblázat. Felnőtt Kötődési Skála. Kérjük, olvassa el az alábbi állításokat és jelölje meg, mennyire jellemzik ezek az Ön romantikus kapcsolatokkal szembeni érzéseit. Kérjük, gondoljon az összes ilyen kapcsolatra (jelenleg és a múltban) és annak alapján válaszoljon, hogy általában hogyan érezte magát ezekben a kapcsolatokban. Amennyiben soha nem volt romantikus kapcsolata, válaszoljon úgy, ahogy Ön szerint érezne egy ilyen kapcsolatban. Minden állításnál válasszon egy számot 1 és 5 között, amely legjobban jellemzi az Ön érzéseit, és azt karikázza be

	Hamis, egyáltalán nem jellemző rám			Igaz, nagyon jellemző rám	
Könnyen kerülök közel az emberekhez.	1	2	3	4	5
Nehezen engedem meg magamnak, hogy másoktól függjek.	1	2	3	4	5
Gyakran aggódom amiatt, hogy a kedvesem nem igazán szeret engem.	1	2	3	4	5
Szerintem mások nehezen kerülnek olyan közel hozzám, ahogy én szeretném.	1	2	3	4	5
Jól érzem magam, amikor másoktól függök.	1	2	3	4	5
Nem aggódom amiatt, hogy az emberek túl közel kerülnek hozzám.	1	2	3	4	5
Soha nincs ott senki, amikor szükségem lenne valakire.	1	2	3	4	5
Kissé kényelmetlenül érzem magam, ha másokhoz közel kerülök.	1	2	3	4	5
Gyakran aggódom, hogy partnereim nem akarnak majd velem maradni.	1	2	3	4	5
Ha kimutatom az érzelmeimet mások iránt, félek, hogy nem kapok viszonzást.	1	2	3	4	5
Gyakran gondolkodom azon, hogy a kedvesem igazán szeret-e engem.	1	2	3	4	5
Kellemesen érzem magam, mialatt másokkal közeli kapcsolatot alakítok ki.	1	2	3	4	5
Kényelmetlenül érzem magam, ha valaki túl közel kerül hozzám.	1	2	3	4	5
Biztos vagyok abban, hogy mellettem lesznek, amikor szükségem lesz rájuk.	1	2	3	4	5
Közel szeretnék kerülni másokhoz, de félek, hogy fájdalmat okoznak nekem.	1	2	3	4	5
Nehezen tudok teljesen megbízni másokban.	1	2	3	4	5
A partnereim gyakran közelebb szeretnének kerülni hozzám érzelmileg, mint ahogy az nekem kellemes lenne.	1	2	3	4	5
Nem vagyok biztos abban, hogy mindig számíthatok másokra, amikor szükségem van rájuk.	1	2	3	4	5

A kapott bifaktoros modell a reliabilitás vizsgálata során a függőességskála két tételének elhagyásával kevésbé bizonyult konzisztensnek (Cronbach- α Fg: 0,38; F1: 0,43 F2: 0,75), az összes függőességtétel elhagyásával azonban az általános skála belső konzisztenciája az elfogadható tartomány közelében volt, az F1 (szorongás) és F2 (közelség) alskála belső konzisztenciája megfelelő, illetve kiváló volt (Cronbach- α Fg: 0,52; F1: 0,87 F2: 0,74).

Megbeszélés

Jelen vizsgálatban a **7. táblázatban** olvasható Felnőtt Kötődési Skála módosított verziójának²⁸ magyar klinikai mintán való pszichometriai vizsgálatát

végeztük el (a pontozási útmutatót az **1. ábra** tartalmazza). Vizsgálatunkban az eredeti kérdőív skáláinak belső megbízhatósági értékei 0,62 és 0,88 között alakultak depressziós anamnézissel probandoknál és depressziós anamnézissel nem rendelkező testvéreiknél. A legalacsonyabb, de még elfogadható belső megbízhatóságot a hármas felosztás függőség dimenziója mutatta, ami nem marad el jelentősen a 0,7-es – elfogadható – belső megbízhatósági határtól. *Taber* és munkatársai összefoglaló tanulmányában a 0,6-os Cronbach- α -értéket mérsékelt kategóriába sorolják, egyes tanulmányokban elfogadhatónak vélik⁴¹. A nemzetközi irodalomban a magyar eredményekhez nagyon hasonló Cronbach- α -értékeket közöltek chilei egyetemistákon mérve³². A chilei populáció életkori tartománya

szélesebb, átlagéletkoruk három évvel magasabb volt vizsgálatunk résztvevőiehez képest. A függősségskála alacsonyabb megbízhatóságának korrigálására a chilei kutatócsoport a kérdőív 2-es és 5-ös állításának módosítása mellett döntött, melynek hatására a függőség dimenzió belső megbízhatósága elfogadható tartományba került. Az eredeti skálák Cronbach- α -értékei amerikai és kínai, mentálisan egészséges felnőtteken mérve a magyar mintához hasonló határok között változtak^{28–30}. Az alternatív kettes felosztást ez idáig a kérdőív szerzőjének amerikai vizsgálatán kívül csak maláj házaspárok egészséges populációján vizsgálták. A kettes felosztás elkerülés dimenziója ebben a vizsgálatban 0,7 alatti Cronbach- α -értékű volt³¹.

A kérdőív egyes skálái egymással közepes erősséggel korreláltak, a korrelációs együtthatók Collins²⁸ mérésénél magasabbak voltak. A közelség és a függőség között pozitív, a közelség és a szorongás között negatív, a szorongás és a függőség között szintén negatív korreláció mutatkozott. Tekintve, hogy az elkerülés dimenzió a közelség- és függőségértékek fordított pontozásából származtatott skála, a szorongás és elkerülés dimenziók átlagpontszámai között közepes erősségű pozitív korreláció volt mérhető.

A magyar kérdőív ugyanazon személy általi két kitöltése között megközelítőleg 14 hónap telt el. Collins és munkatársai az 1990-ben kiadott eredeti kérdőívet 2 hónap különbséggel töltötték ki a vizsgálatban résztvevőkkel²⁷, míg a maláj vizsgálat során a két teszt kitöltés között 4 hónap telt el³¹. A jelenlegi vizsgálat az eddigi leghosszabb újratestelési idő után is megfelelő megbízhatóságot mutatott. Ez alátámasztja azt a korábbi irodalmi adatot, mely szerint a felnőttkori kötődés nagymértékben stabil⁶.

A kérdőív diszkriminatív erejét a depressziós anamnézisű probandok és testvéreik kötődési értékeinek összehasonlításával vizsgáltuk. Az irodalomból ismert, hogy a kontrollcsoporthoz viszonyítva a depressziós betegekre bizonytalanabb kötődés jellemző¹¹. Ez eredményeinkben is megmutatkozott, ugyanis különbséget láttunk a probandok és a testvérek között a kötődés közelség, szorongás és elkerülés dimenzióiban. A probandok és a testvérek függőség dimenziójának medián pontszámai nem különböztek szignifikánsan. Hasonló eltérést találtak az egyes kötődési dimenziókban kínai populációnál, ahol pszichiátriai betegek és egészséges kontrollszemélyek kötődését hasonlították össze. Ebben a vizsgálatban a közelség-függőség és a szorongásskálakon az AAS diszkriminatív validitása szintén megfelelőnek bizonyult³⁰.

A fentiek mellett vizsgáltuk azt is, hogy az aktuálisan depressziós populáció kötődése különbö-

1. ábra. Pontozási útmutató a módosított Felnőtt Kötődési Skálához (1996). Az egyes skálák pontszámát a skálához tartozó itemek átlagértékei adják. A csillaggal jelölt itemek reverz pontozásúak

Collins eredeti (hármass) felosztása:							
Skála	Itemek						
Közelség	1	6	8*	12	13*	17*	
Függőség	2*	5	7*	14	16*	18*	
Szorongás	3	4	9	10	11	15	
Collins alternatív kettes felosztása:							
Skála	Itemek						
Szorongás	3	4	9	10	11	15	
Elkerülés	1*	2	5*	6*	7	8	12* 13 14* 16 17 18
Eredményeink alapján való felosztás:							
Skála	Itemek						
Közelség	1	6	8*	12	13*	17*	
Szorongás	3	4	9	10	11	15	

zik-e a jelenleg nem depressziós, de korábban egy vagy több major depressziós epizódot átélt populációétól. A két csoport között – az előbbihez hasonlóan – különbség volt a kötődés közelség, szorongás és elkerülés dimenzióiban, a függőség tekintetében azonban itt sem különböztek a csoportok mediánértékei. Eredményeink alapján a társas támogatás és a mások közelsége iránti igény – melyet a kötődés közelség dimenziója adhat – az aktuálisan depressziós alanyoknál csekélyebb mértékű, míg a kapcsolati szorongás és a másoktól való távolság – melyet a szorongás és a származtatott elkerülés dimenziók mérnek – jobban előtérbe került ahhoz a csoporthoz viszonyítva, amelynek tagjai a teszt kitöltésekor nem voltak depressziósak. Életük során a depresszióban eltöltött évek számát vizsgálva, az AAS kitöltésekor depressziós csoport és a kitöltéskor nem depressziós probandok csoportja között szignifikáns különbség volt, tehát sokkal hosszabb időt töltöttek depressziós epizódban azok a probandok, akik a kötődési teszt kitöltésekor depressziósak voltak. A kötődési különbség hátterében felmerülhetnek olyan – esetlegesen közös etiológiai – tényezők, mint a negatív életesemények, negatív kapcsolati tapasztalatok, veszteségek – melyek más munkacsoportok vizsgálatai alapján a kötődésre is hatással vannak^{5,8} az egyén munkamodelljének alakítása révén⁴. A kötődésnek és a depressziós epizódoknak a környezeti tényezők, társas támogatottság, párkapcsolatok kontextusában való vizsgálata azonban jelen pszichometriai tanulmányunk kereteit meghaladja, további kutatások tárgyát képezheti. Az előbbieken kívül a két csoport kötődésének különbségéhez hozzájárulhatott az is, hogy a depressziós egyének hajlamosak önmaguk

és a külvilág negatívabb megítélésére⁴², ami aktuálisan befolyásolhatja a kötődés szubjektív értékelését.

Megerősítő faktoranalízist végezve gyenge modellilleszkedést tapasztaltunk mind Collins eredeti, mind az alternatív felosztást tekintve. Hierarchikus faktoranalízissel, a függőességszkála 2 itemének redukciójával egy bifaktoros megoldás magyarázta leginkább a faktorszerkezetet. Ebben az általános faktor tekinthető a főskálának, melyet kötődésnek nevezhetünk, és ami további két alskálára osztható a speciális faktoroknak megfelelően: a kötődés közelség és szorongás alskáláira, melyek megfeleltethetők a Collins eredeti felosztása szerinti közelség- és szorongásskáláknak. Ennek a modellnek az illeszkedési mutatói az elfogadható tartományban voltak. A teljes függőességszkála elhagyásával az új modell belső konzisztencia értékei is megfelelőnek bizonyultak.

A chilei vizsgálatban Collins hármas felosztásának modellilleszkedése szintén gyengének bizonyult³², a függőességskálának ugyanaz a két tétele – a 2-es és az 5-ös tétel – tűnt problémásnak a faktoranalízis során. Ennek javítása érdekében a spanyol nyelvben a függőességskálának ezt a 2 itemét átfogalmazták a függőség szó negatív kicsengésére hivatkozva. Egy 81 fős populáción megismételve a vizsgálatot a függőességszkála belső megbízhatósága nőtt, és konfirmatív faktoranalízis során is kedvezőbb illeszkedést tapasztaltak. A kérdőív faktorstruktúráját klinikai populáción ez idáig csak Kínában vizsgálták. A kínai vizsgálatban az egyes állítások három faktor mentén különültek el, a magyar mintán a főfaktorelemzés során tapasztaltakhoz hasonlóan. A függőességszkála itemei itt sem a kérdőív szerzője által definiált faktorokra illeszkedtek³⁰. Ennek magyarázata lehet, hogy a magyar és a kínai vizsgálatban is pszichiátriai betegek szerepeltek. Kiemelendő azonban, hogy a közösségi mintán és egyetemistákon végzett nemzetközi vizsgálatok alkalmával sem egyezett a faktorstruktúra az amerikai populáción készült eredeti kérdőívvel.

Az AAS pszichometriai jellemzőinek eddigi nemzetközi vizsgálatai során egyedül Németországban került sor a skálák újradefiniálására³³. A német vizsgálatban reprezentatív populáción vizsgálva a kérdőív három skálájának nevét megtartották, azonban az egyes tételek Collins-skálájától jelentősen eltérő faktorokra kerültek.

A Collins- és Read-féle Felnőtt Kötődési Kérdőívet az irodalomban széleskörűen használják a kötődés mérésére, ahogyan a közelség, függőség és szorongás dimenziók hármas felosztását is. A kettes felosztás szerinti szorongás és elkerülés dimenziók mérésére több magyar mérőeszköz is rendelkezésre

áll, többek között a Közvetlen Kapcsolatok Élményei (ECR)¹⁷, ennek rövidített verziója²¹, valamint a Kapcsolati Stílus Kérdőív (RSQ)²³.

Jelen tanulmányban a nemzetközi összehasonlíthatóság céljából Collins által definiált skálákkal vizsgáltuk a kérdőív érvényességét és megbízhatóságát. A magyar vizsgálatban a faktorstruktúra átgondolása során nyert tapasztalataink alapján a két problémás függőesgtétel redukciójával vagy a függőességszkála teljes elhagyásával készült rövidített verziók használatát javasoljuk leginkább, melyekkel a kötődés közelség és szorongás dimenziói mérhetők. A módosítás nélküli kérdőív használata elsősorban a magyar populáción mért eredmények más nemzetek vizsgálataival való összehasonlítása céljából javasolható.

Eredményeink alapján az AAS szorongás- és közelségskálái jól használhatóak a felnőtt kötődés jellemzőinek önkitöltős vizsgálatára, azonban jelen tanulmányunk nem támasztotta alá a teljes kérdőív megfelelőségét. Kutatási adataink fontos információval szolgálnak a magyar adaptáció folyamatában.

Jelen vizsgálat limitációi között megemlítenéd, hogy a kritérium és konvergens validitás vizsgálatára nem volt lehetőség, ugyanis a résztvevők kötődését más tesztel nem vizsgáltuk. Egyik legfőbb limitációnk, hogy mintánk nem reprezentatív, továbbá nem szerepelt közösségi mintából származó kontrollcsoport az összehasonlításban. Az előbbieket miatt jelen vizsgálat eredményei alapján az AAS magyar adaptálása nem tekinthető teljes körűnek. A testvérek 14,7%-ánál teljesültek valamely pszichiátriai diagnózis kritériumai életük során, azonban esetükben hangulatzavar jelenléte kizárási kritérium volt. Az egy családban nevelkedett, biológiai rokonságban álló testvérek kötődését befolyásolhatják a familiáris környezeti tényezők, mint például a szülői kötődési minta követése vagy a hasonló életesemények. A két csoport között ugyanakkor szignifikáns eltérést találtunk a kötődési dimenziókban, így a vizsgálatot el tudtuk végezni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szerzőtársaimon kívül köszönettel tartozom a kutatás vezetőjének, prof. dr. Kovács Mária egyetemi tanárnak (Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA). Hálásan köszönöm dr. Halász Józsefnek (Óbudai Egyetem, AMK) a statisztikai módszerekről való konzultáció lehetőségét és dr. Rózsa Sándornak (Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA) a faktoranalízisben nyújtott segítségét.

1. Bowlby J. Attachment and Loss Volume 1: Attachment. S.I. The Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1969.
2. Ainsworth MDS. Patterns of attachment : A psychological study of the strange situation. Hillsdale, N. J: New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1978.
3. Bowlby J. Attachment and Loss Volume II: Separation, Anxiety and Anger. S.I. The Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1973.
4. Owens G, Crowell JA, Pan H, Treboux D, O'Connor E, Waters E. The prototype hypothesis and the origins of attachment working models: Adult relationships with parents and romantic partners. *Monogr Soc Res Child Dev* 1995;216-33.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-5834.1995.tb00213.x>
5. Pinquart M, Feußner C, Ahnert L. Meta-analytic evidence for stability in attachments from infancy to early adulthood. *Attachment & Human Development* 2013;15(2):189-218.
<https://doi.org/10.1080/14616734.2013.746257>
6. Waters E, Merrick S, Treboux D, Crowell JA, Albersheim L. Attachment security in infancy and early adulthood: a twenty-year longitudinal study. *Child development* 2000; 71(3):684-9.
<https://doi.org/10.1111/1467-8624.00176>
<https://doi.org/10.1111/1467-8624.00179>
<https://doi.org/10.1111/1467-8624.00175>
7. Maxwell H, Tasca GA, Grenon R, Faye M, Ritchie K, Bis-sada, H et al. Change in attachment dimensions in women with binge-eating disorder following group psychodynamic interpersonal psychotherapy. *Psychotherapy Research* 2018;28(6):887-901.
<https://doi.org/10.1080/10503307.2017.1278804>
8. Crowell JA, Treboux D, Waters E. Stability of attachment representations: The transition to marriage. *Dev Psychol* 2002;38(4):467-79.
<https://doi.org/10.1037/0012-1649.38.4.467>
9. Adam KS. Suicidal behavior and attachment: A developmental model. *Attachment in adults: Clinical and developmental perspectives*. New York, NY, US: Guilford Press; 1994. p. 275-98.
10. Bifulco A, Moran PM, Ball C, Bernazzani O. Adult attachment style. I: Its relationship to clinical depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37(2):50-9.
<https://doi.org/10.1007/s127-002-8215-0>
11. Ürün Ö, Yildirim EA, Erkoç ŞN. Relationship of suicidal ideation and behavior to attachment style in patients with major depression. *Nöro Psikiyatri Arşivi* 2015;52(3):283.
<https://doi.org/10.5152/npa.2015.7459>
12. Roberts JE, Gotlib IH, Kassel JD. Adult attachment security and symptoms of depression: The mediating roles of dysfunctional attitudes and low self-esteem. *J Pers Soc Psychol* 1996;70(2):310.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.70.2.310>
13. Péntes I, Czeglédi E, Szalai T, Csala I, Túry F. A felnőtt-kötődési és a szülői bánásmód az irritábilis bél szindrómában és pánikzavarban. *Pszichoterápiás implikációk. Ideggyógy Sz* 2016;68(7-8):327-34.
<https://doi.org/10.18071/isz.69.0327>
14. Ravitz P, Maunder R, Hunter J, Shankiya B, Lancee W. Adult attachment measures: A 25-year review. *J Psychosom Res* 2010;69(4):419-32.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.08.006>
15. Hazan C, Shaver P. Romantic love conceptualized as an attachment process. *J Pers Soc Psychol* 1987;52(3):511-24.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.52.3.511>
16. Brennan KA, Clark CL, Shaver PR. Self-report measurement of adult attachment: An integrative overview. In: *Simpson JA, Rholes WS. Attachment theory and close relationships*. Guilford Press; 1998. p. 46-76.
17. Nagy L. A felnőtt kötődés mérésének új lehetősége: a közvetlen kapcsolatok élményei kérdőív. *Pszichológia* 2005;3: 223-45.
18. Fraley RC, Shaver PR. Adult romantic attachment: Theoretical developments, emerging controversies, and unanswered questions. *Review of General Psychology* 2000;4 (2):132-54. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.4.2.132>
19. Wei M, Russell DW, Mallinckrodt B, Vogel DL. The Experiences in Close Relationship Scale (ECR) - short form: Reliability, validity, and factor structure. *Journal of Personality Assessment* 2007;88(2):187-204.
<https://doi.org/10.1080/00223890701268041>
20. Fraley RC, Heffernan ME, Vicary AM, Brumbaugh CC. The experiences in close relationships-Relationship Structures Questionnaire: A method for assessing attachment orientations across relationships. *Psychological Assessment* 2011;23(3):615.
<https://doi.org/10.1037/a0022898>
21. Jantek G, Vargha A. A felnőtt kötődés korszerű mérési lehetősége: A közvetlen kapcsolatok élményei-kapcsolati struktúrák (ECR-RS) kötődési kérdőív magyar adaptációja párkapcsolatban élő felnőtt személyeknél. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2016;71(3):447-70.
<https://doi.org/10.1556/0016.2016.71.3.3>
22. Griffin DW, Bartholomew K. Models of the self and other: Fundamental dimensions underlying measures of adult attachment. *Journal of Personality and Social Psychology* 1994;67(3):430.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.3.430>
23. Csóka S, Szabó G, Sáfrány E, Rochlitz R, Bódizs R. A measurement of adult attachment: The Hungarian version of the Relationship Scale Questionnaire (A Felnőttkori kötődés mérésére-a Kapcsolati Kérdőív magyar változata). *Pszichológia* 2007;27(4):333-55.
24. Feeney JA, Noller P, Hanrahan M. Assessing adult attachment. *Assessing adult attachment*. In: *Sperling MB, Berman WH. Attachment in adults: Clinical and developmental perspectives*. Guilford Press; 1994. p. 128-52.
25. Hámori E, Dankháziné Hajtman E, Horváth-Szabó K, Martos T, Kézdy A, Urbán S. A felnőtt kötődés mérése: a Kötődési Stílus Kérdőív (ASQ-H) magyar változata. *Alkalmazott Pszichológia* 2016;16(3):119-44.
26. Levy MB, Davis KE. Lovestyles and attachment styles compared: Their relations to each other and to various relationship characteristics. *Journal of Social and Personal Relationships* 1988;5(4):439-71.
<https://doi.org/10.1177/0265407588054004>
27. Collins NL, Read SJ. Adult attachment, working models, and relationship quality in dating couples. *J Pers Soc Psychol* 1990;58(4):644.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.58.4.644>
28. Collins NL. Working models of attachment: implications for explanation, emotion and behavior. *J Pers Soc Psychol* 1996;71(4):810-32.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.71.4.810>
29. Kassel JD, Wardle M, Roberts JE. Adult attachment security and college student substance use. *Addict Behav* 2007; 32(6):1164-76.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.08.005>
30. Wu WL, Zhang W, Liu XH. The reliability and validity of adult attachment scale (AAS-1996 revised edition): a

- report on its application in China. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004;35(4):536-8.
31. Ahmad R. Reliability analysis of the Revised Adult Attachment Scale (RAAS) instrument in the Malaysian context. *Elixir Soc Sci* 2014;77:29098-100.
 32. Fernández AM, Dufey M. Adaptation of Collins' revised adult attachment dimensional scale to the Chilean context. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2015;28(2):242-52. <https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528204>
 33. Schmidt S, Strauss B, Höger D, Brahler E. The Adult Attachment Scale (AAS)-psychometric evaluation and normation of the German version. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2004;54(9-10):375-82. <https://doi.org/10.1055/s-2003-815000>
 34. Vetró Á, Baji I, Benák I, et al. A gyermekkori depresszió rizikótényező kutatás megtervezése, megvalósítása, lefolyása. *Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiátriai Társaság tudományos folyóirata* 2009;24(1):6-17.
 35. Sherrill JT, Kovacs M. Interview schedule for children and adolescents (ISCA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(1):67-75. <https://doi.org/10.1097/00004583-200001000-00018>
 36. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 1994.
 37. Kiss E, Gentzler AM, George C, et al. Factors influencing mother-child reports of depressive symptoms and agreement among clinically referred depressed youngsters in Hungary. *J Affect Disord* 2007;100(1-3):143-51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.008>
 38. DeVellis RF. Applied social research methods series, Vol. 26: Scale development: Theory and applications. Sage Publications, 2016.
 39. Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: Applications to practice. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall, 2009.
 40. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 1999;6(1):1-55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
 41. Taber KS. The use of Cronbach's alpha when developing and reporting research instruments in science education. *Research in Science Education* 2018;48(6):1273-96. <https://doi.org/10.1007/s11165-016-9602-2>
 42. Alloy LB, Abramson LY, Francis EL. Do negative cognitive styles confer vulnerability to depression? *Curr Dir Psychol Sci* 1999;8(4):128-32. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00030>

AZ IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE LEGJOBB 2020-BAN MEGJELENT EREDETI KÖZLEMÉNY DÍJÁT A KÖVETKEZŐ TANULMÁNY NYERTE:

CAT-H – új eljárás az afázia magyar nyelvű diagnosztikájában
[The Comprehensive Aphasia Test in Hungarian]

Zakariás Lilla, Rózsa Sándor, Lukács Ágnes
Ideggyogy Sz. 2020 Nov 30;73(11-12):405-416. doi: 10.18071/isz.73.0405.

A szerzők egy éves előfizetést kapnak az Ideggyógyászati Szemlére.

CAPABILITY OF STROKE SCALES TO DETECT LARGE VESSEL OCCLUSION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE – A PILOT STUDY

Gábor TÁRKÁNYI¹, Zsófia Nozomi KARÁDI¹, Péter CSÉCSEI¹, Edit BOSNYÁK¹,
Gergely FEHÉR², Tihamér MOLNÁR³, László SZAPÁRY¹

¹Department of Neurology, University of Pécs, Pécs

²Centre for Occupational Medicine, University of Pécs, Pécs

³Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, University of Pécs, Pécs



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0099> | www.elitmed.hu

STROKE-SKÁLÁK KÉPESSÉGE NAGYÉRELZÁRÓDÁS DETEKTÁLÁSÁRA AKUT ISCHAEMIÁS STROKE-BAN – PILOT VIZSGÁLAT

Tárkányi G, MD; Karádi NZs, MD; Csécsesi P, MD, PhD;
Bosnyák E, MD, PhD; Fehér G, MD, PhD; Molnár T, MD, PhD;
Szapáry L, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2021;74(3-4):099-103.

Background and purpose – Rapid changes of stroke management in recent years facilitate the need for accurate and easy-to-use screening methods for early detection of large vessel occlusion (LVO) in acute ischemic stroke (AIS). Our aim was to evaluate the ability of various stroke scales to discriminate an LVO in AIS.

Methods – We have performed a cross-sectional, observational study based on a registry of consecutive patients with first ever AIS admitted up to 4.5 hours after symptom onset to a comprehensive stroke centre. The diagnostic capability of 14 stroke scales were investigated using receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results – Area under the curve (AUC) values of NIHSS, modified NIHSS, shortened NIHSS-EMS, sNIHSS-8, sNIHSS-5 and Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) scales were among the highest (>0.800 respectively). A total of 6 scales had cut-off values providing at least 80% specificity and 50% sensitivity, and 5 scales had cut-off values with at least 70% specificity and 75% sensitivity.

Conclusion – Certain stroke scales may be suitable for discriminating an LVO in AIS. The NIHSS and modified NIHSS are primarily suitable for use in hospital settings. However, sNIHSS-EMS, sNIHSS-8, sNIHSS-5, RACE and 3-Item Stroke Scale (3I-SS) are easier to perform and interpret, hence their use may be more advantageous in the prehospital setting. Prospective (prehospital) validation of these scales could be the scope of future studies.

Keywords: acute stroke, ischemic stroke, large vessel occlusion, stroke scale

Háttér és cél – Az elmúlt évek változásai a stroke-ellátásban szükségessé teszik pontos és könnyen használható módszerek kifejlesztését nagyérelzáródás (NÉO) detektálására akut ischaemiás stroke-ban (AIS). Kutatásunk célja számos stroke-skála NÉO detektálására való alkalmasságának vizsgálata AIS-betegek esetében.

Módszerek – Egy hazai stroke-regiszteren alapuló keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk, melybe olyan betegeket vontunk be, akik első AIS-jukat szenvedték el, és 4,5 órán belül felvételre kerültek egy komprehenszív stroke-centrumba. Összesen 14 stroke-skála diagnosztikus képességét vizsgáltuk receiver operating characteristic (ROC) analízis segítségével.

Eredmények – A ROC-görbe alatti terület az NIHSS, modified NIHSS, shortened NIHSS-EMS, sNIHSS-8, sNIHSS-5 és Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) skálák esetében volt a legmagasabb (>0,800 mindegyik esetben). Összesen hat skála esetében találtunk olyan küszöbértéket, amellyel legalább 80%-os szenzitivitás (SN) és 50%-os specificitás (SP) volt elérhető. Olyan küszöbértéket, amely legalább 70%-os SN-t és 75%-os SP-t biztosított, öt skála esetében találtunk.

Következtetés – Több stroke-skála is alkalmas lehet NÉO detektálására AIS-ban. Az NIHSS és a modified NIHSS első-sorban kórházi felhasználásra alkalmas. Mivel azonban a sNIHSS-EMS, sNIHSS-8, sNIHSS-5, RACE és 3 Item Stroke Scale (3I-SS) skálák rövidebbek és egyszerűbb a felvételük, alkalmazásuk akár prehospitalis körülmények között is kivitelezhető lehet. További vizsgálatok szükségesek ezen skálák prospektív (prehospitalis) validálásának céljából.

Kulcsszavak: akut stroke, ischaemiás stroke, nagyérelzáródás, stroke-skála

Correspondent: Dr. László SZAPÁRY, Department of Neurology, University of Pécs;
7624 Pécs, Ifjúság útja 13. Telefon: +36203508815, e-mail: szapary.laszlo@pte.hu
<https://orcid.org/0000-0002-4852-7149>

Érkezett: 2020. június 2. Elfogadva: 2020. július 21.

Endovascular thrombectomy (EVT) has been shown to be effective to treat patients with acute ischemic stroke (AIS) caused by large vessel occlusion (LVO), which occurs in 20-40% of cases^{1,2}. Over time, the benefit of EVT decreases, while the chance of complications increases, therefore treatment should be initiated as soon as possible after stroke onset^{3,4}. However, currently only a small proportion of stroke treating hospitals are capable to perform EVT and transportation between primary and comprehensive stroke-centres (CSC) is one of the major causes of delayed treatment initiation^{5,6}. Early detection of LVO is crucial as these patients may benefit from early referral to a CSC and direct transportation to a CSC (bypassing primary stroke centres) may also be beneficial⁷.

Previous studies have demonstrated that multiple stroke scales may be suitable for early identification of AIS patient with LVO. An easy-to-use scale would be also valuable for emergency medical services (EMS) or emergency departments (ED) to ensure appropriate triage of these patients. However, only a minority of these scales have been examined multiple times⁸. Thus, the aim of our study was to assess the ability of various stroke scales to detect LVO in AIS patients.

Methods

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee at University of Pécs, Faculty of Medicine (35403-2/2017/EKU). Written informed consent was obtained from each patient according to the Good Clinical Practice (GCP) guidelines.

STUDY COHORT

We have performed a cross-sectional, observational study based on a prospectively collected registry of patients with first ever AIS. Patients were admitted up to 4.5 hours after stroke onset to the CSC of University of Pécs, Hungary between October 2017 and February 2019. Baseline clinical variables including age, gender, onset-to-admission time and vascular risk factors were recorded on admission. Neurological symptoms were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission. A total of 13 stroke scales were derived from NIHSS items: modified NIHSS (mNIHSS), shortened NIHSS for EMS (sNIHSS-EMS), shortened NIHSS with 8, 5 and 1 items (sNIHSS-8, sNIHSS-5, sNIHSS-1), abbreviated NIHSS (aNIHSS), Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool (C-STAT), Rapid Arterial

Occlusion Evaluation scale (RACE), 3-Item Stroke Scale (3I-SS), Prehospital Acute Stroke Severity scale (PASS), Vision Aphasia Neglect scale (VAN), Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination scale (FAST-ED), and Gaze Face Arm Speech Time scale (G-FAST)⁸.

Our outcome of interest was the presence of LVO on the admission CT angiography (CTA) scan, assessed by trained neuroradiologists who were blinded to clinical data. Unilateral occlusion of the internal carotid artery (ICA), the M1, M2 and M3 segments of the middle cerebral artery (MCA), the A1 and A2 segments of the anterior cerebral artery (ACA), the vertebral or basilar artery (VA, BA), the posterior cerebral artery (PCA) and tandem occlusions were considered.

STATISTICAL ANALYSIS

Data analysis was performed using SPSS (version 25.0, IBM, New York). Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR) where appropriate. Categorical variables were presented as counts and percentages. Comparison of continuous variables were performed using *t* test or Mann-Whitney *U* test. Normality was assessed using the *Shapiro-Wilk* test and visually, based on Q-Q plots and histograms. Categorical data were compared using the Pearson χ^2 -test. The ability of stroke scale to discriminate the presence of LVO in AIS was assessed using receiver characteristics operating curve (ROC) analysis. Area under the curve (AUC) was calculated for each variable, an AUC value 0.800 were considered as representative of an acceptable discrimination. Optimal cut-off values were calculated using the *Youden J* index. Sensitivity (SN) and specificity (SP) was calculated, for different cut-off scores. According to *Scheitz JF et al.* we have created two groups according to predefined SN and SP values: a group of scales and cut-off scores with at least 80% SN and 50% SP, and a group with at least 70% SN and 75% SP⁹. 95% confidence intervals (CI) were presented where appropriate, $P < 0.05$ was considered as statistical significance.

Results

During the study period 220 patients were screened. After excluding 40 patients without CTA assessment the data of 180 patients (47.8% female) were evaluated. Ninety-eight patients had LVO (54.4%). Baseline characteristics of the two studied groups

Table 1. Demography and comorbidities of the cohort according to the presence of LVO

	LVO present (N=98)	LVO absent (N=82)	P value
Age, years, mean ($\pm$ SD)	68.1 ($\pm$ 11.4)	68.4 ($\pm$ 10.7)	0.860
Sex, female, % (n)	56.1 (55)	37.8 (31)	0.014
NIHSS, median (IQR)	13 (9-17)	6 (3-8)	<0.001
Onset-to-admission time, min, median (IQR)	150 (110-200)	154 (120-183)	0.608
Smoking, % (n), 48 missing	38.7 (24)	37.1 (26)	0.853
Hypertension, % (n), 10 missing	81.3 (74)	84.8 (67)	0.546
Diabetes mellitus, % (n), 20 missing	20.0 (17)	36.0 (27)	0.024
Hyperlipidaemia, % (n), 45 missing	70.1 (47)	73.5 (50)	0.662
Atrial fibrillation, % (n), 19 missing	35.3 (30)	17.1 (13)	0.009
Coronary artery disease, % (n), 43 missing	32.0 (24)	35.5 (22)	0.667
Chronic heart failure, % (n), 39 missing	16.7 (13)	9.5 (6)	0.217

LVO: large vessel occlusion, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, IQR: interquartile range

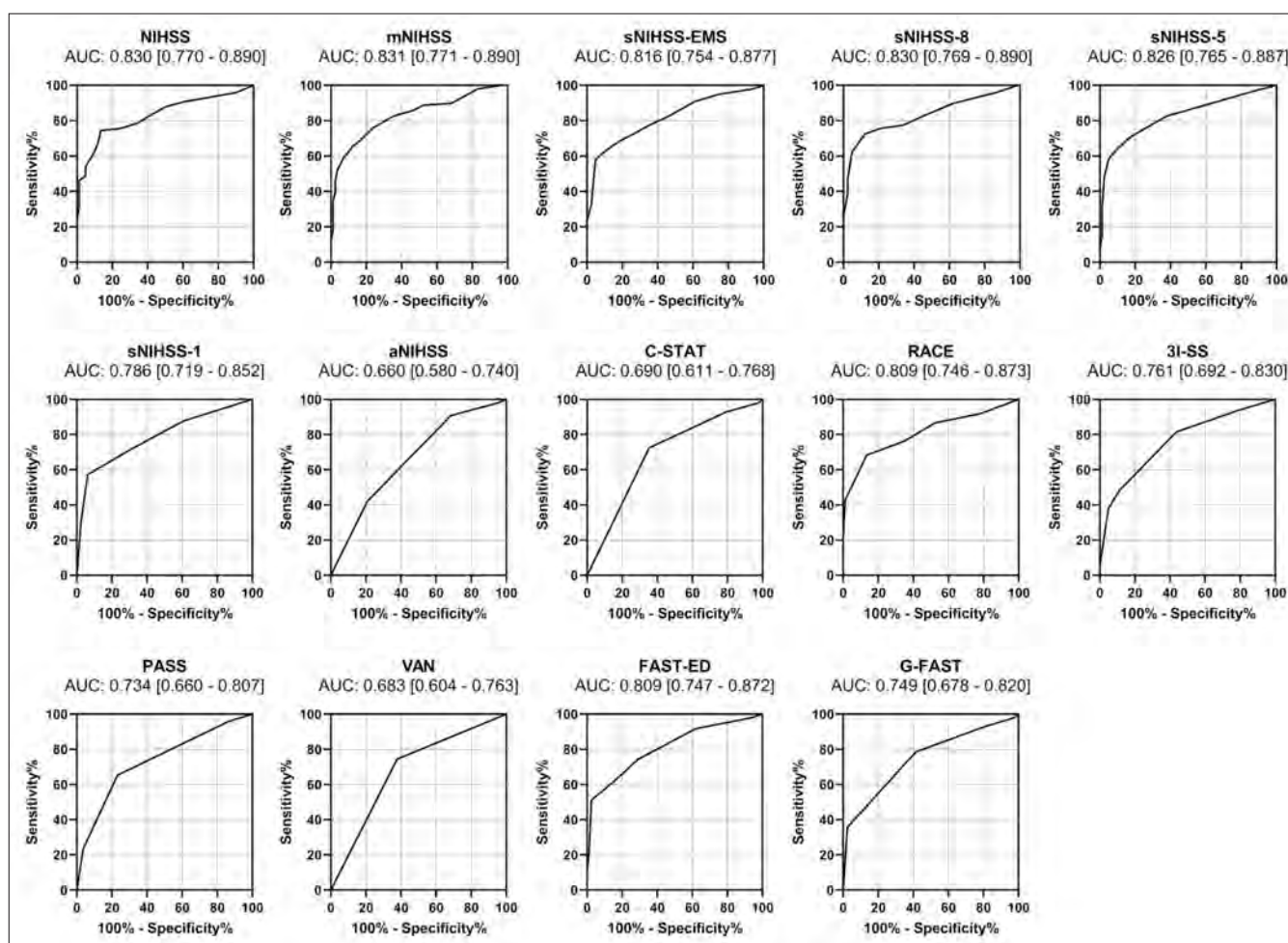


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves analysing the ability of various stroke scales to discriminate large vessel occlusion in acute ischemic stroke: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified NIHSS (mNIHSS), shortened NIHSS for emergency medical services (sNIHSS-EMS), shortened NIHSS (sNIHSS), abbreviated NIHSS (aNIHSS), Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool (C-STAT), Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE), 3-Item Stroke Scale (3I-SS), Prehospital Acute Stroke Severity (PASS), Vision Aphasia Neglect (VAN), Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED), Gaze Face Arm Speech Time (G-FAST). Area under the curve (AUC) values and 95% confidence intervals are presented

Table 2. Diagnostic accuracy of stroke scales according to different cut-off values

Stroke scale	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Optimal cut-off value		
NIHSS ≥ 10	74.5 (64.7-82.8)	86.6 (77.3-93.1)
mNIHSS ≥ 9	65.3 (55.0-74.6)	87.8 (78.7-94.0)
sNIHSS-EMS ≥ 10	58.2 (47.8-68.1)	95.1 (88.0-98.7)
sNIHSS-8 ≥ 7	72.5 (62.5-81.0)	87.8 (78.7-94.0)
sNIHSS-5 ≥ 5	64.3 (54.0-73.7)	90.2 (81.7-95.7)
sNIHSS-1 ≥ 3	57.1 (46.8-67.1)	93.9 (86.3-98.0)
aNIHSS ≥ 2	90.8 (83.3-95.7)	31.7 (21.9-42.9)
C-STAT = 3	72.5 (62.5-81.0)	64.6 (53.3-74.9)
RACE ≥ 5	68.4 (58.2-77.4)	86.6 (77.3-93.1)
3I-SS ≥ 2	81.6 (72.5-88.7)	56.1 (44.7-67.4)
PASS ≥ 2	65.3 (55.0-74.6)	76.8 (66.2-85.4)
VAN = 1	74.5 (64.7-82.8)	62.2 (50.8-72.7)
FAST-ED ≥ 5	51.0 (40.7-61.3)	97.6 (91.5-99.7)
G-FAST ≥ 3	78.6 (63.1-86.2)	58.5 (47.1-69.3)
Cut-off values with sensitivity $\geq 80\%$ and specificity $\geq 50\%$		
NIHSS ≥ 6	87.8 (79.6-93.5)	50.0 (38.8-61.3)
mNIHSS ≥ 5	85.7 (77.2-92.0)	53.7 (42.3-64.8)
sNIHSS-EMS ≥ 5	82.7 (73.7-89.6)	53.7 (42.3-64.8)
sNIHSS-8 ≥ 4	82.7 (73.7-89.6)	54.9 (43.5-65.9)
sNIHSS-5 ≥ 3	82.7 (73.7-89.6)	62.2 (50.8-72.7)
3I-SS ≥ 2	81.6 (72.5-88.7)	56.1 (44.7-67.4)
Cut-off values with sensitivity $\geq 70\%$ and specificity $\geq 75\%$		
NIHSS ≥ 9	75.5 (65.8-83.6)	75.6 (64.9-84.4)
mNIHSS ≥ 7	75.5 (65.8-83.6)	76.8 (66.2-85.4)
sNIHSS-8 ≥ 6	75.5 (65.8-83.6)	79.3 (68.9-97.4)
sNIHSS-5 ≥ 4	71.4 (61.4-80.1)	81.7 (71.6-89.4)
RACE ≥ 4	71.4 (61.4-80.1)	78.1 (67.5-86.4)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mNIHSS: modified NIHSS, sNIHSS-EMS: shortened NIHSS for emergency medical services, sNIHSS: shortened NIHSS, aNIHSS: abbreviated NIHSS, C-STAT: Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool, RACE: Rapid Arterial Occlusion Evaluation scale, 3I-SS: 3-Item Stroke Scale, PASS: Prehospital Acute Stroke Severity scale, VAN: Vision Aphasia Neglect scale, FAST-ED: Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination scale, G-FAST: Gaze Face Arm Speech Time scale, LVO: large vessel occlusion.

Values are presented as percentages.

(according to the presence of LVO) are shown in **Table 1**. Patients with LVO tended to have more severe strokes (NIHSS 13 vs. 6; $P < 0.001$) than those without LVO. The proportion of female gender and atrial fibrillation were higher in the LVO group, while diabetes mellitus was more common among non LVO patients (**Table 1**).

Receiver operating characteristic curves and AUC values are presented in **Figure 1**. The highest AUC value was recorded for mNIHSS (AUC: 0.831). The AUC values of NIHSS (0.830), sNIHSS-EMS (0.816), sNIHSS-8 (0.830), sNIHSS-5 (0.826), RACE (0.809) and FAST-ED (0.809) scales were among the highest. Optimal cut-off scores and related SN and SP values are presented

in **Table 2**. A total of 6 scales had a cut-off value with SN of at least 80% and SP of at least 50%, and 5 scales had cut-off values with a least 70% SN and 75% SP (**Table 2**).

Discussion

The main finding of our study is that multiple stroke scales have good ability to discriminate the presence of LVO in AIS. Currently NIHSS is used as the “gold-standard” of stroke-severity assessment, and previous results highlighted that it is also among the best in terms of LVO detection, which was also confirmed by our study¹⁰. However, the complexity, the time-consuming nature and the need for special training to use NIHSS appropriately may prevent its routine use prehospitally or in the early phase of emergency care.

Short, quick and easy-to-use stroke scales could be valuable for EMS personal to raise the suspicion of LVO early on. Early referral of patients with high likelihood of LVO to a CSC may be beneficial to ensure appropriate patient transportation pathways and diagnostic methods as soon as possible to reduce stroke-onset to treatment times. Our results highlight that some of the shortened versions of NIHSS (sNIHSS-EMS, sNIHSS-8 and sNIHSS-5), and scales that were optimized for prehospital or ED use (RACE and FAST-ED) may have similar diagnostic abilities as NIHSS, while remaining very simple to use or interpret. Modified NIHSS may be a good alternative to NIHSS for quicker stroke severity assessment and LVO detection, however it may be too complex for routine prehospital or ED use. We should emphasize that these scales would still misdiagnose a significant proportion of patients (around 25%), therefore a compromise must be made between high SN and high SP when selecting a cut-off value.

Scales and cut-off values with at least 80% SN and 50% SP (NIHSS 6, mNIHSS 5, sNIHSS-EMS 5, sNIHSS-8 4, sNIHSS-5 3 and 3I-SS 2) are good to detect a very high proportion of AIS patients with actual LVO (true positives) at the cost of misdiagnosing almost a half of non LVO patients as LVO suspicious (false positives). By comparison, scales with thresholds resulting at least 70% SN and 75% SP (NIHSS 9, mNIHSS 7, sNIHSS-8 6, sNIHSS-5 4 and RACE 4) can reduce the proportion of false positive diagnoses, on the expense of missing higher number of true positive LVO patients. Cut-off values should be selected according to local circumstances considering the capacity of EMS and stroke centres^{7, 11}.

In conclusion NIHSS, mNIHSS, sNIHSS-EMS, sNIHSS-8, sNIHSS-5, RACE and 3I-SS may be good tools to detect LVO in AIS. Further studies are needed to prospectively validate these scales also in prehospital settings and to assess inter-rater agreement and intra-rater reproducibility. Optimal patient transportation pathways should also be determined in case of high probability of LVO in AIS, according to local circumstances.

LIMITATIONS

The main limitation of our study is its single-centre, observational nature. Besides, we only included patients with AIS, and we did not have data on

patients with haemorrhagic strokes and stroke-mimics. Around 18% of screened patients did not undergo CTA assessment (mainly due to minor symptoms or contraindication), that might lead to selection bias. This may also be the reason for slightly higher LVO prevalence rate in our study compared to previous studies (54% vs. 20-40%)².

DISCLOSURES

Authors report no conflict of interest.

FUNDING

In this study we used data from the STAY ALIVE Acute Stroke Registry, which is a part of GINOP 2.3.2-15-2016-00048 Stay Alive.

REFERENCES

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
2. Lakomkin N, Dhamoon M, Carroll K, et al. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: a 10-year systematic review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2019;11:241-5. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014239>
3. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13647>
4. Csecsei P, Tarkanyi G, Bosnyak E, et al. Risk analysis of post-procedural intracranial hemorrhage based on STAY ALIVE Acute Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;104851. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104851>
5. Pozsegovits K, Szabo G, Szupera Z, et al. Utilization of acute vascular imaging and neurointervention for acute ischaemic stroke patients in 20 Hungarian stroke centers. *Ideggyogy Sz* 2019;(11-12):407-12.
6. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS registry (systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke). *Circulation* 2017;136(24):2311-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028920>
7. Venema E, Lingsma HF, Chalos V, et al. Personalized pre-hospital triage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2019;50:313-20. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022562>
8. Vidale S, Agostoni E. Prehospital stroke scales and large vessel occlusion: A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2018;138:24-31. <https://doi.org/10.1111/ane.12908>
9. Scheitz JF, Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, et al. Clinical selection strategies to identify ischemic stroke patients with large anterior vessel occlusion: results from sits-istr (safe implementation of thrombolysis in stroke international stroke thrombolysis registry). *Stroke* 2017;48:290-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014431>
10. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, et al. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2018;49:e111-e122. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000160>
11. Michel P. Prehospital scales for large vessel occlusion: closing in on a moving target. *Stroke* 2017;48:247-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015511>



A BETEGEK ÁLTAL RIPTORTÁLT KIMENETI MUTATÓK JELENTŐSÉGE POMPE-KÓRBAN

MOLNÁR Mária Judit, MOLNÁR Viktor, LÁSZLÓ Izabella, SZEGEDI Márta, VÁRHEGYI Vera, GROSZ Zoltán

Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0105> | www.elitmed.hu

THE IMPORTANCE OF PATIENT REPORTED OUTCOME MEASURES IN POMPE DISEASE

Molnár MJ, MD, PhD, DSc; Molnár V, MD; László I, MSc; Szegedi M, MD, PhD; Várhegyi V, MD; Grosz Z, MD
Ideggyogy Sz 2021;74(3-4):105-115.

Háttér és cél – A modern, betegcentrikus egészségügyi ellátásban a beteg aktivitása, elvárásai, félelmei nagyobb szerepet kapnak a diagnózis gyors felállításának, objektíven mérhető terápiás válasz feltárásának alárendelt, orvoscentrikus információszerezéssel szemben. A krónikus betegségekben elengedhetetlen a betegek gyógyulási folyamatba történő bevonása. A Pompe-betegség egy ritka, örökletes, a liszozomális tárolási rendellenességek közé tartozó kórkép, amelyben az α -glükozidáz enzimet kódoló gén funkcióvesztő mutációi következtében végtagv- és axiális típusú izomgyengeség, légzési elégtelenség alakul ki. A betegség felismerésének jelentőségét kiemeli, hogy 15 éve elérhető a hiányzó enzimet a szervezetbe juttató, betegségmoduláló enzimterápia (ERT).

Módszer – Jelen vizsgálatunkban a Pompe-kórból szenvedő betegek számára készítettünk beteg által riportált kimeneti mutatókat felmérő (PROM) kérdőívcsomagot, amelyben az általános életminőségi skálákat (EuroQoL, EQ-5D, SF-36), a mindennapi tevékenységekhez kapcsolt funkcionális képességeket, a mozgásteljesítményt és a vitalitást felmérő (R-PAct-Scale, Rotterdam és Bartel mozgáskorlátozottsági skála, Fatigue Severity Score) modulokat kombináltuk. Az adatokat három éven át gyűjtöttük. A PROMs kérdőívek (patient reported outcome measures) jól kiegészítik az orvos által rögzített állapotfelmérést, és bizonyos aspektusokról (például a betegek objektív izomgyengeséget meghaladó mértékű fáradékonysága, stagnáló fizikai képességek és aktivitás mellett is romló társadalmi aktivitás, bizonyos doménekben igen jelentős individuális különbségek) csak a PROM-ok nyújtottak információt. A betegségteher pszichés hatásai is tükröződnek a PROM-okban.

Background and purpose – In recent decades it has become increasingly important to involve patients in their diagnostic and treatment process to improve treatment outcomes and optimize compliance. By their involvement, patients can become active participants in therapeutic developments and their observations can be utilized in determining the unmet needs and priorities in clinical research. This is especially true in rare diseases such as Pompe disease. Pompe disease is a genetically determined lysosomal storage disease featuring severe limb-girdle and axial muscle weakness accompanied with respiratory insufficiency, in which enzyme replacement therapy (ERT) now has been available for 15 years.

Methods – In our present study, patient reported outcome measures (PROMs) for individuals affected with Pompe disease were developed which included questionnaires assessing general quality of life (EuroQoL, EQ-5D, SF36), daily activities and motor performance (Fatigue Severity Score, R-PAct-Scale, Rotterdam and Bartel disability scale). Data were collected for three subsequent years.

The PROM questionnaires were a good complement to the physician-recorded condition assessment, and on certain aspects only PROMs provided information (e.g. fatigue in excess of patients' objective muscle weakness; deteriorating social activities despite stagnant physical abilities; significant individual differences in certain domains). The psychological effects of disease burden were also reflected in PROMs.

Results – In addition to medical examination and certain endpoints monitored by physicians, patient perspectives need to be taken into account when assessing the effectiveness of new, innovative treatments. With involvement of

Levelező szerző (correspondent): Dr. MOLNÁR Mária Judit, Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete; 1082 Budapest, Üllői út 78. Telefon: +3614591492, e-mail: molnar.mariajudit@med.semmelweis-univ.hu <https://orcid.org/0000-0001-9350-1864>

Érkezett: 2021. február 6. Elfogadva: 2021. február 28.

Eredmény – Az új, innovatív kezelések hatásosságának követésében az orvos által megfigyelt végpontok mellett szükséges a betegek nézőpontjainak figyelembevétele is. A terápiás fejlesztések aktív szereplőivé váló betegek közreműködésével olyan információk nyerhetők, amelyek a reguláris orvosi vizitek alkalmával nem kerülnek felszínre, jóllehet alapvető fontosságúak a klinikai kutatások kérdéseinek és prioritásainak meghatározásában.

Következtetés – Minden forgalomban levő orphan gyógyszer vonatkozásában kíváncsiaknak tartjuk a betegek bevonását az általános és az adott kórképre jellemző állapotleírók többdimenziós gyűjtésébe, azok időbeli változásának követését pedig javasoljuk felhasználni a kezelés hatásosságának monitorozása érdekében.

Kulcsszavak: beteg által riportált kimeneti mutatók (PROMs), valós életbeli adatok, terápiás hatásosság, Pompe-kór, ritka betegség, orphan gyógyszer

patients, information can be obtained that might remain uncovered during regular medical visits, although it is essential in determining the directions and priorities of clinical research.

Conclusion – For all orphan medicines we emphasize to include patients in a compulsory manner to obtain general and disease-specific multidimensional outcome measures and use them as a quality indicator to monitor treatment effectiveness.

Keywords: patient reported outcome measures (PROMs), real world data, therapeutic effectiveness, Pompe disease, rare disease, orphan medicines

„A betegek megnyerése a gyógyulásban való részvételben a század szupergyógyszere lenne, amit örültség lenne nem kihasználni”, mondta *Leonard Kish* 2012-ben¹. Ez különösen igaz ritka betegségeknél, melyekben a technológia fejlődésének köszönhetően napjainkban folyamatosan nő az innovatív terápiák száma. Ezek hatásosságának mérése azonban sok esetben akadályba ütközik, kis esetszámokkal futnak a klinikai vizsgálatok, relatíve rövid idő alatt születnek meg a hatósági engedélyek, így sok információ csak a mindennapi alkalmazás kapcsán kerül napvilágra. Ezek követése azonban egyes országokban és betegcsoportokban nagyon heterogén képet mutat.

A gyógyszerügyi hatóságok a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokban (RCT) általában olyan elsődleges végpontokat fogadnak el, melyek standardizáltak, objektívek, reprodukálhatók. Ezek alkalmazhatósága azonban sajnos gyakran, például a súlyosabb állapotban lévő betegek esetén, korlátokba ütközik. Neuromuscularis betegségeknél a 6 perces járástávolság (6MWT) és a manuális izomerő teszt (manual muscle test, MMT) a leggyakrabban használt mutatók. Járóképességüket elvesztett betegek esetén a módosított felső végtagi részfeladatokat vizsgáló RULM (revised upper limb modul) teszt használható, azonban azoknál a betegeknél, akik felső végtagi funkciói is súlyosan károsodottak, már a RULM teszt sem ad megfelelő információt, és ez a terápia hatékonyságának megítélését bizonytalanná teszi. A betegek által készített kimeneti és tapasztalati mutatók jelenthetnek segítséget ilyen esetekben. Napjainkban a legtöbb klinikai vizsgálatban már másodlagos végpontként szerepelnek ilyen mutatók, azonban ezeket a min-

dennapi klinikai gyakorlatban még kevéssé használják. A segítségükkel megvalósítható hosszú távú adatgyűjtés különösen jól kiegészítené a terápiás hatékonyság megítélését. Mit is jelentenek a fogalmak: PROM és PREM²?

PROM: A beteg által riportált kimeneti mutatók (Patient reported outcome measures)

A PROM a betegek által készített eredmények, kimeneti végpontok mérésére szolgáló eszköz. Ez standardizált, validált kérdőívekből áll, amelyeket maguk a betegek töltenek ki (szemben az orvosi vagy az ápolószemélyzet által jelentett leírásokkal). Célja az egészségi állapot felmérése, a fogyatékossággal és az egészséggel kapcsolatos életminőség megismerése. Ezek követése a beteg szemszögéből teszi lehetővé az alkalmazott terápia hatékonyságának értékelését. Összefoglalva, a PROM-ok a betegek általános vagy egészségi állapotukról alkotott saját véleményét mérik egy adott betegségben, így a klinikai hatékonyság és a biztonság mérésének eszközei.

A PROM-ok általános vagy betegség-specifikus kategóriákba sorolhatók. Az általános PROM kérdőívek az egészségügyi állapot aspektusainak széles skáláját fedik le, lehetővé téve az ellátás, az életminőség és a beavatkozások költséghatékonyságának átfogó értékelését. Emellett lehetőséget nyújt az érintett betegcsoport és az általános népesség, vagy éppen az egyes betegcsoportok összehasonlítására is. A betegség-specifikus PROM-ok lehetővé teszik az aktuális állapot releváns aspektu-

sainak vizsgálatát, és azok hatását mutatják a kimenetelre. További adaptációs lehetőséget jelentenek a gyermekekre, különböző korcsoportokra alkalmazható kérdőívcsomagok (pediatric quality of life inventory, PedsQL) is. A kérdőívek individualizálhatóak, ezáltal az egyén számára fontos elemek beemelésével, egyéni szempontok bevonásával a betegek tapasztalatai alapján jobban visszajelzik állapotukat.

PREM: A beteg által riportált tapasztalati mutatók (Patient reported experience measures)

A PREM-ek információt gyűjtenek a betegek ellátás során szerzett tapasztalatairól. Ezek a betegellátás minőségét közvetett módon tükröző mutatók. A PREM-adatok leggyakrabban kérdőívek formájában készülnek. A PROM-adatokkal ellentétben a PREM-ek nem az ellátás kimenetelét kutatják, hanem az ellátás folyamata során a beteg által tapasztalt tényezők hatását vizsgálják (az ellátó személyzet kommunikációja, az ellátás időszerűsége stb.). A legfőbb különbség a betegelégedettségi felmérésekhez képest az, hogy a PREM-adatok objektív betegélményekről számolnak be, kiiktatva a beteg által alkotott szubjektív vélemény közlését. A PREM-adatok relációs vagy funkcionális kategóriákba sorolhatók. A relációs PREM-ek a beteg ellátó személyzettel létesített interperszonális kapcsolatainak minőségét azonosítják a kezelés során, például érezte-e úgy, hogy meghallgatják őt, odafigyelnek rá. A funkcionális PREM-ek viszont az előző kategóriával ellentétben inkább objektívebb feltételrendszert vizsgálnak, mint például egyes erőforrások rendelkezésre állása az ellátás során.

Miért fontos a PROM- és PREM-adatokat gyűjteni?

A PROM-okból és a PREM-ekből gyűjtött információknak számos felhasználási lehetősége van, úgymint kutatás, minőségfejlesztési projektek, kontroll-ing és gazdasági értékelés. Az összegyűjtött adatok segítenek a betegközpontú klinikai menedzsment fejlesztésében és fókuszálásában, de hasznos visszajelzést nyújtanak az egészségügyi szolgáltatók számára is, ami lehetővé teszi az összehasonlítást a klinikai ellátásban. A PROM-ok egy beavatkozás vagy terápia betegségre gyakorolt hatásába, míg a PREM-ek az ellátás minőségébe nyújtanak betekintést. A kettőt gyakran párhuzamosan használják, hogy bemutassák a betegek észrevételeit, észlelé-

seit mind az ellátás folyamatáról, mind eredményéről, kimenetéről.

Hogyan kell a PROM- és a PREM-adatokat gyűjteni?

A kérdőívek adatait egy előre meghatározott időpontban kell összegyűjteni a vizsgált esemény vagy betegség vonatkozásában. A kérdőív kitöltésének optimális időzítése betegségenként és eljárásonként változik. A céladatok függetlenek, ezért a kérdőíveket az egészségügyi szakemberektől függetlenül kell kitölteni, szükség esetén egy barát vagy rokon segítségével. A PROM-okat és a PREM-eket e-mailben, weboldalak felhasználása segítségével online, vagy papíralapú kérdőívek segítségével tölthetik ki a betegek.

A PROM- és a valós életbeli adatok jelentősége a gyógyszerfejlesztésben

Az orvosi szektorban növekszik az érdeklődés a *valós életbeli (real world)* evidenciák iránt, ilyenek a PROM-adatok is. A gyógyszerügyi hatóságok (amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-felügyelet/FDA, Európai Gyógyszerügynökség/EMA) feladata, hogy a terápiás fejlesztéseket és innovációkat a lehető leghamarabb elérhetővé tegyék a nyilvánosság számára, a biztonságossági szempontok figyelemmel kísérése mellett. A hatóságok feladata ellátani az egyes új gyógyszerek forgalomba hozatal utáni felügyeletét az alkalmazás káros hatásainak és biztonságosságának figyelemmel kísérése érdekében. A gyógyszerfejlesztés során elkerülhetetlenné vált a *real world* adatok gyűjtése. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok nem természetes, kontrollált környezetben igazolják a hatást. A *real world* evidenciák (RWE) viszont populációs szinten mutatják meg az adott beavatkozás hatékonyságát. Az FDA szerint a *real world* evidenciák a tipikus klinikai kutatási körülményeken kívül eső, több forrásból származó egészségügyi információk összessége, ideértve az elektronikus orvosi nyilvántartásokat, valamint a személyes digitális eszközök és egészségügyi alkalmazások által gyűjtött adatokat és a beteg szubjektív megfigyeléseit³. Az RWE nem értékelhető teljes mértékben a randomizált, kontrollált vizsgálatokkal (RCT) kapcsolatos limitációk tudomásulvétele nélkül. Az RCT-k szigorúan ellenőrzött körülmények között kezelt, „szűrt” populációkat vizsgálnak, ezzel szemben az RWE-adatok heterogén populációból származnak. Az RCT-k felbecsülhetetlen értékűek a javasolt beavat-



1. ábra. A krónikus, ritka betegségben szenvedő egyén követése során felmerülő szempontok és kérdések: Mit mérjünk? Milyen gyakran? Hogyan? Mikor avatkozunk be?

kozás hatékonyságának igazolásában, de mennyire jó egy terápia a klinikai valóságban, ahol azt sokféle betegcsoportban alkalmazzák? Az RCT-adatok és az RWE adatainak összefonódása elősegítheti a terápiás modalitás valódi hatékonyságának és biztonságosságának meghatározását. Az ilyen hibrid hatékonysági vizsgálatok segíthetnek a való élettel való szorosabb összefüggés kialakításában egy klinikai fejlesztési program során.

Az FDA és az EMA szorgalmazza a *real world* adatok beépítését a terápiás/orvostechinikai eszközök kutatásába, ami erősíti a tanulási visszacsatolási ciklusokat, függetlenül a tapasztalt nehézségektől⁴⁻⁶.

Érdekes az a szerep, amelyet a beteg által készített kimeneti mutatók (PROM) játszhatnak az RWD létrehozásában, amelyből az RWE származhat. A PROM-ok tehát olyan eszközök, amelyekkel a betegség vagy a terápia hatása az egyéni tünetekre, az életminőségre vagy az egészségi állapotra közvetlenül a beteg szemszögéből értékelhető. Ezek az életminőség mérésének arany standardjai (HRQoL), és egyre inkább beépülnek a randomizált klinikai vizsgálatokba. Az FDA és az EMA által jóváhagyott onkológiai gyógyszerek 70,3%-ának volt PROM-alapú végpontja is 2012 és 2016 között, amelyek hiányában a gyógyszerek az általános értelmezés szempontjából nem lennének teljes értékűnek tekinthetők⁷. Így, ha a gyógyszeripari és orvostechinikai eszközökkel foglalkozó vállalatok megalapozottan alátámasztott eredményeket kívánnak elérni, amelyek tükrözik a termék hatékonyságát a mindennapi klinikai használat során, a PROM-ok beépítése potenciális lehetőség ennek elérésére.

A PROM-ból nyert adatok eleget tesznek a *real world* adatok és a *real world* evidenciák kritériu-

mainak. Ezek standardizált kérdőívekből származó strukturált adatok, amelyek könnyen értelmezhetőek, homogének és összehasonlítható feldolgozásra adnak lehetőséget. Ezek a jellemzők előrevetítik a betegregiszterekben való használhatóságukat, ezáltal elősegítve az RWE fejlesztését és széles körű alkalmazását a terápiás és orvostechinikai eszközök fejlesztésében és értékelésében⁸.

A PROM jelentősége a Pompe-kórban

A Pompe-kórban 2006 óta áll rendelkezésünkre enzimpótló kezelés (ERT), az első magyar beteget 2006-ban kezdtük kezelni. Azóta 15 év telt el, és nagyon sok tapasztalatot szereztek kezelőorvosaink és kezelt betegeink egyaránt. A terápia hatásosságának mérését a finanszírozási protokoll által megkövetelt módon, félévente, strukturált adatbázisban szolgáltatott mutatók (laboreredmények, izomerőt és légzésfunkciót mérő tesztek) szolgálják. Ezek azonban minden alkalommal egy adott napon mért keresztmetszeti mutatók, melyeket befolyásolhatnak az adott nap egyéb történései. Egy krónikus betegségben szenvedő egyén betegségmentje során számos paraméter követendő, az objektív végpontok mellett az egyes panaszok időbelisége, fluktuációja, az életminőségre és a napi aktivitásra kifejtett hatásokkal együtt (**1. ábra**). A PROM-ok képesek felmérni az adott terápia olyan hatásait is, amelyek hagyományos orvosi vizsgálatokkal nem minden esetben figyelhetők meg (**1. táblázat**), és betekintést nyújthatnak a beteg felfogásába azzal kapcsolatosan, hogy a betegség vagy a kezelés hogyan befolyásolja az egészséggel kapcsolatos életminőséget (HRQoL, Health Related Quality of Life). A krónikus betegségek, mint amilyen a Pompe-kór is, nagy hatással vannak a HRQoL-re úgy a fizikai, mint a pszichológiai és szociális funkciók területén. Az olyan tünetek, mint a fáradtság, fájdalom, izomgyengeség és atrophia interferálnak a mindennapi élet tevékenységeivel (ADL, Active Daily Living), ami átfogó hatást eredményezhet a HRQoL-re. Egy korábbi tanulmányban a Pompe-kórban szenvedő betegek fájdalommal kapcsolatos panaszairól azt írták le, hogy a fájdalom összefügg a HRQoL csökkenésével, a mindennapi életben való csökkent részvétellel, valamint a depresszió és szorongás magasabb előfordulásával⁹.

A modern orvosi technológia annak ellenére, hogy képes mérni egy beteg fizikai, fiziológiai és biokémiai adatait, mégsem képes minden, a kezeléssel vagy a betegséggel kapcsolatos adat meghatározására. A HRQoL javítása, a betegség terheinek csökkentése nagy szerepet játszik a betegek elége-

1. táblázat. Az orvosi döntéseket támogató információk, melyek kizárólag csak a betegtől nyerhetők

Szubjektív, nem megfigyelhető problémák	a probléma természetéből fakadóan nehezen megítélhető (például fejfájás, szorongás, fáradékonyság) nem a vizsgáló jelenlétében jelentkező tünetek (például alvászavar, epizodikus jelentkező, nem triggerelhető jelenségek) legfeljebb indirekt jelek alapján észlelhető panaszok (például nyelési diszkomfort)
Egy adott probléma intenzitása és időbeli alakulása	megfeleltetés rangsorolt kategóriáknak vagy Vizuális Analóg Skála leíró és numerikus horgonyokkal (például 0 „nincs fájdalom” és 100 „rendkívüli fájdalom” között) időszakosan jelentkező panaszok gyakoriság egy adott időszak alatt (például napi vagy havi rendszerességű?) kontextus, egyedi értelmezés (például akkor egy sérülés miatt fáj)
Releváns, problémához kapcsolódó, egymásra épülő mutatók átfogó és betegség-specifikus felmérése	funkcionális képességek fizikai teljesítmény korlátozottság a mindennapi tevékenységek során egészséggel kapcsolatos életminőség (érzelmi és társadalmi) jóllét
A probléma megoldására tett próbálkozások sikerességének mérése	a páciens narrációja a betegség alakulásával, illetve a kapott kezeléssel kapcsolatban változás több dimenzióban és időben történő követése

dettségében, ezt azonban egy klinikai vizsgálat során a fiziológiai paraméterek mérésével nem lehet rögzíteni.

Harfouche és munkatársai egy PROMIS néven fejlesztett kérdőívcsoporthoz alkalmazták a Pompe-kór klinikailag releváns jeleinek (légzőszervi és motoros tünetek) felmérésére. Az ebben a vizsgálatban szereplő öt PROM-értékelés PROMIS kérdőívvel történt, amelyek a Pompe-betegséggel összefüggő ismert szempontokat (fájdalom, felső végtagi funkció, fáradtság, fizikai funkció és dyspnoe) mérték fel¹⁰. Egy másik tanulmányban kimutatták, hogy a fáradtság nagyon gyakori mind az enyhe, mind a súlyos mértékben érintett felnőtt Pompe-betegek körében, aminek felméréséhez a Fatigue Severity Scale-t (fáradtság súlyosságának mértékét felmérő skála) alkalmazták¹¹.

Betegek és módszerek

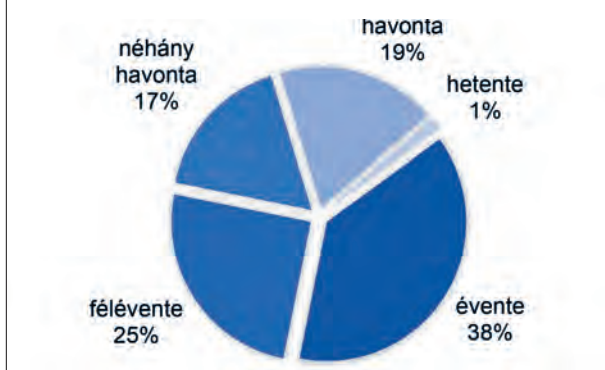
Tanulmányunkban összesen 22 Pompe-beteget kérünk meg a PROM-ok kitöltésére. A kérdőívek kitöltését egy orvos-beteg találkozó előzte meg, amelyen a betegek részletes felvilágosítást kaptak egy ismeretterjesztő előadás formájában arról, hogy miért fontos a véleményük a betegség kezelésének megítélésben. A kérdőívet a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetének (SE GRI) honlapján online lehet elérni (<https://semmelweis.hu/genomikai-medicina/betegeknek/>), de kérésre papíralapú kérdőívet is biztosítottunk betegeink számára.

A kérdőívek a következő fő szempontok szerint kerültek összeállításra: 1. általános életminőségi skálák, 2. vitalitás, mozgásteljesítmény, mindennapi tevékenységek felmérését célzó kérdőívek, 3. a fizikai állapot változását és az ERT hatásosságát felmérő kérdőívek.

Az általános életminőségi skálák közül az Euro-QoL skálát, az EQ-5D egészségi állapot kérdőívet és az SF-36 kérdőívet töltötték ki a betegek. A betegek mindennapi aktivitását, mozgásteljesítményét a fáradékonysági pontszámmal és Vizuális Analóg Skálával (Fatigue Severity Score), a Pompe-specifikus aktivitási skálával¹² (Rasch-built Pompe-specific Activity, R-PAct scale), és a Rotterdam mozgáskorlátozottsági skálával mértük. A PROM-okat évente legalább egy alkalommal vettük fel a követés három éve során.

A leíró statisztikai változókat az előfordulási gyakoriság százalékos arányában adtuk meg. A folyamatos változókat az átlagérték és a standard deviáció (egyes esetekben, ahol ezt fel is tüntettük: minimum, maximum, illetve 95%-os megbízhatósági tartomány) értékeivel jellemeztük. Több esetben előfordult, hogy egyes kérdőívek kitöltése nem volt teljes, a hiányzó adatokat utólag nem pótoltuk, és az adott kérdőívet mint elemet kizártuk a kérdőívcsomag további összegzéséből. Az idő előrehaladtával történő változások követése érdekében végzett összehasonlításoknál csak azokat a betegeket vontuk be az értékelésbe, akik esetében legalább két alkalommal, legalább az első és a harmadik évben rendelkezésre állt a kérdéses adat.

Mit javasolna a vizsgáló számára: milyen gyakran mérjük az aktuális állapotát?

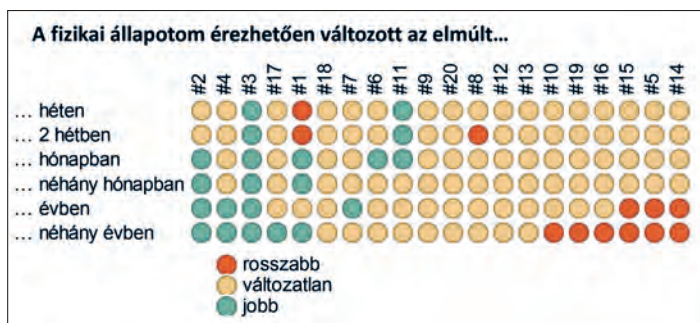


2. ábra. A betegek véleménye a PROM-ok felvételének gyakoriságáról

A páciensek megítélése szerint a hasznos felmérési gyakoriság nagyon heterogén képet ad. Időben visszatekintve a változások inkább csak nagyobb időtávban érzékelhetőek, többségében egyetértenek a kérdőív által vizsgált mutatók rendszeres, fél-évente-évente történő felvételével. Harmaduk véleménye szerint akkor is szükséges lenne a felmérés, ha érzékelhető változást tapasztalnak a betegségnek tulajdonítható állapotukban.

Eredmények

Az első alkalommal, az ismeretterjesztő előadást követően 22 betegből 20 töltötte ki a kérdőívet online formában. A betegek átlagéletkora $43,2 \pm 19,6$ év, a férfiak és a nők megoszlása 35–65% volt. A követett betegek többsége (85%) késői kezdetű Pompe-kórban szenvedett, a betegség stádiuma és az α -glükoszidáz enzimpótló (ERT-) kezelés ideje különböző volt. A betegség kezdete és az első kérdőív kitöltése között átlagosan $13,14 \pm 8,23$ év (minimum 1,38 – maximum 27,77) telt el. Valamennyi beteg részesült ERT-kezelésben. A kohorsz-



3. ábra. A fizikai állapot szubjektív (!) időbeli változásának mintázata az egyes követett betegeknél

Többféle típus különíthető el, jóllehet a betegség jellemzően lassú progressziójának követése éves vagy akár több éves visszatekintéssel lehet megbízható, nem is említve az életkori sajátosságokat és a társbetegségek szerepét.

ban szereplő egyének 25%-ánál a kezelés időtartama meghaladta az 5 évet.

Előzetes felmérés alapján (**2. ábra**) egyeztetve, a betegek fél évente-évente vállalták a kérdőív kitöltését. A kérdésre, miszerint „Mit javasolna a vizsgáló számára: milyen gyakran mérjük fel az aktuális állapotát?”, sokan a rendszeres felmérés mellett szükségesnek tartják a kérdőív kitöltését, ha állapotukban érzékelhető változás következik be. Évente a közösségi médián keresztül is emlékeztettük őket a kérdőívek kitöltésére, de azt nem tettük kötelezővé. A személyes kapcsolat az általunk gondozott betegekkel szorosnak volt mondható, hiszen az ERT-kezelés miatt a betegek 2 hetente több órás infúziós kezelésben vettek részt intézetünkben. A betegek motivációja a felmért időszakban változóan bizonyult, néhányan rendszeresen, minden megbeszélte alkalommal kitöltötték a kérdőíveket, míg másokat többször kellett emlékeztetni erre. A 20 betegből 12 esetben sikerült mindkét, 3 év különbséggel kitűzött megfigyelési ablakban válaszokat kapnunk (amiben az is szerepet játszik, hogy további öt fő az első időablakban még nem került a látókörünkbe). A szubjektív, betegek által érzékelhető mértékű változásról a többség inkább éves-több-éves távlatban tud beszámolni. 5/20 fő jobbnak ítélte meg az állapotát, mint néhány évvel ezelőtt, 9/20 fő állapotának stagnálásáról, 6/20 fő romlásról számolt be az első felmérési időszakban (**3. ábra**).

A PROM-ok között szerepelt a késői indulású Pompe-kórban specifikusan alkalmazható funkcionális skála (R-Pact) is. A résztvevők az „Ön képes-e az alábbi tevékenységek elvégzésére?” kérdésre az „egyáltalán nem”-től a „soha nem okozott gondot”-ig terjedő 5 fokozatú skálán adhattak választ; a válaszokat a felmérési időszakban riportált legjobb eredmények figyelembevételével összegeztük. A funkcionális R-Pact skála kérdéseit és a kapott válaszok eloszlását a **4. ábrán** mutatjuk be. A kérdőíveket kitöltők az egyes funkcionális képességeiket tekintve széles skálán mozognak, ami nem meglepő: amellet, hogy ez az R-Pact kérdéssor fejlesztőinek is célja volt¹², a betegség különböző stádiumában vannak, a kezelésre különböző módon reagálhatnak, sőt egy-egy képesség jelentőségét egyénileg különbözőképpen értékelhetik. Egy beteg adott olyan választ, hogy minden funkciót tökéletesen el tud látni (#9 sorszámú beteg), míg egy beteg az összes kérdést figyelembe véve csak az elérhető pontszámok 18%-át (#11) elérő állapotról számolt be (**5. ábra**). A betegek 98%-a a könnyű, főként felső végtagi, distalisan megtartott funkciót igénylő feladatokat – mint például könnyű tárgyak felvétele az asztalról, vagy az önálló evés – gond nélkül teljesíteni tudta. Mindössze három beteg volt a kohorszunkban, akik

	#9	#6	#19	#13	#2	#7	#17	#18	#1	#8	#15	#4	#3	#20	#14	#10	#16	#12	#5	#11	
	100%	99%	98%	97%	97%	96%	95%	94%	89%	84%	79%	76%	74%	73%	71%	62%	61%	52%	35%	18%	
Felvenni egy kisebb tárgyat az asztalról (pl. egy tollat)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	100	###
Enni (nyelni, rágni)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	75	###
Egy tubus csavaros zárókupakos fogkrémet kinyitni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	75	###
Telefont vagy számítógépet használni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	50	###
Behúzni egy cipzárt	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	50	###
Fogat mosni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	25	###
Ímni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	50	100	100	50	###
Begombolni az ingét	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	25	###
Kitölteni egy dobozos vagy zacskós italt	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	50	100	50	###
Lezuhanyozni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	0	###
Nadrágot felhúzni (cipzározás és gombolás nélkül)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	50	25	###
Megfésülködni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	0	###
Megközelítőleg 10 métert sétálni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	100	50	100	100	0	###
Megtörölközni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	100	75	0	###
Pulóvert vagy pólót felvenni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	75	0	25	###
Állni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	100	75	100	50	100	100	0	###
Segítség nélkül használni a mosdót	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	0	0	###
Ételt készíteni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	25	0	###
Megközelítőleg 100 métert sétálni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	75	100	75	50	75	0	###
Arcot mosni mosdónál	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	100	100	100	100	75	75	0	0	###
Elérni és megfogni egy feje felett elhelyezkedő tárgyat	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	100	50	75	50	75	25	75	###
Munkahelyi feladatainak vagy tanulmányainak eleget tenni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	75	100	75	75	0	###
Hobbiját kivitelezni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	75	75	75	25	75	50	75	###
Családtagokat és barátokat meglátogatni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	75	25	75	25	25	50	###
Élelmiszert vásárolni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	100	75	25	75	0	0	25	###
Ágyban megfordulni	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	75	75	75	50	50	75	50	25	25	100	###
Több mint 1 km-t sétálni	100	100	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	50	50	25	50	50	0	0	###
Küszöböt átlépni vagy útjában álló akadályt megkerülni	100	100	100	100	100	100	100	100	50	50	75	75	100	75	50	50	25	0	0	0	###
Egyenesen felülni segítség nélkül	100	100	100	25	100	100	100	100	75	75	75	100	50	50	25	50	0	25	75	###	
Könnyen eljutni a boltba és a postára	100	100	100	100	100	75	100	100	100	50	75	50	75	75	75	25	75	0	0	25	###
Hanyatt fekvésből felállni	100	100	100	100	100	100	100	100	75	75	25	50	50	25	50	25	50	25	25	0	###
Autóba be- és kiszállni	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	75	75	75	50	50	50	50	25	0	0	###
Egyenetlen talajon sétálni (pl. macskaköves utcán)?	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	50	75	25	50	50	50	25	0	0	0	###
Teljesen felmenni és lemenni egy lépcsőn (kb. 14 lépcsőfokot)	100	100	100	100	100	100	100	100	75	50	25	75	25	75	75	75	50	25	0	0	###
Autót vezetni	100	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100	100	25	75	75	0	100	0	0	0	###
Félig fel- és lemenni egy lépcsőn (kb. 7 lépcsőfokot)	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	25	75	25	100	25	50	25	0	0	0	###
Házimunkát elvégezni (porszívózás, felmosás, vasalás, ablaktisztítás)	100	100	100	100	100	100	50	75	50	75	50	50	75	75	50	50	75	50	0	0	###
Úló helyzetből felállni	100	100	100	100	100	100	100	100	25	50	25	75	75	50	25	50	25	0	0	0	###
Fel- és leszállni egy bicikliről	100	100	100	100	100	100	100	100	75	50	75	75	25	50	50	25	50	0	0	0	###
Felhajtón vagy emelkedőn sétálni	100	100	100	100	100	100	75	50	75	75	75	25	25	50	50	25	50	25	0	0	###
Sportolni	100	100	100	100	50	100	100	75	75	100	75	75	25	50	25	25	75	25	0	0	###
Tömegközlekedéssel utazni	100	100	100	100	100	75	100	75	100	25	25	25	25	50	75	25	75	0	0	0	###
Lehajolni egy földön fekvő tárgyért majd ismét felállni	100	75	100	100	100	100	100	75	75	25	25	75	25	75	25	25	50	0	0	0	###
Kerékpározni	100	100	100	100	100	50	100	75	75	50	75	25	75	0	25	75	0	25	0	0	###
Térdét behajlítani, majd újra felállni	100	75	100	100	100	100	100	100	25	50	50	50	25	50	25	50	50	0	0	0	###
Ház körüli és kerti teendőket ellátni	100	100	100	100	100	100	75	50	25	75	50	25	25	75	25	50	75	25	25	0	###
Sok lépcsőt megmászni	100	100	100	75	100	100	100	75	25	50	75	25	25	25	25	75	50	25	0	0	###
Gyorsan sétálni	100	100	75	100	100	75	75	25	50	75	25	75	25	25	25	25	50	0	0	0	###
Szaladni (pl. hogy elérjen egy vonatot)	100	100	75	75	25	100	25	25	0	25	25	0	25	0	25	25	25	0	0	0	###

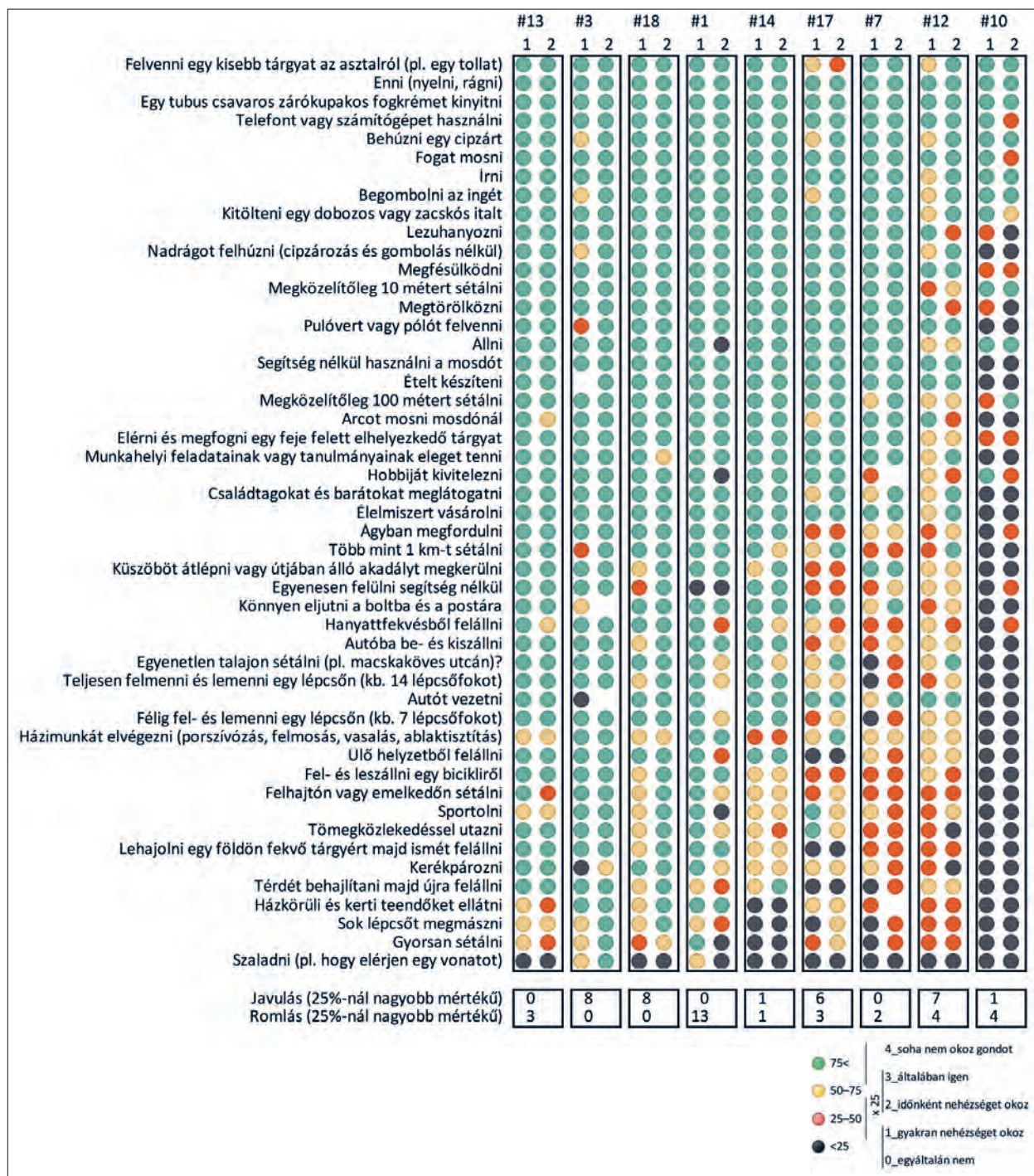
4. ábra. A késői indulású Pompe-kórban betegségsspecifikusan alkalmazható funkcionális skála (R-pact) felvétele

A betegséggel eltérő mértékben érintett és a klinikai lefolyás különböző fázisaiban lévő követett betegek (oszlopokban, összpontszám szerint rendezve) és az egyes funkcionális képességek (sorokban) eloszlása. A résztvevők az „Ön képes-e az alábbi tevékenységek elvégzésére?” kérdésre az „egyáltalán nem”-től a „soha nem okozott gondot”-ig terjedő 5 fokozatú skálán adhat- tak választ; a válaszokat a felmérési időszakban riportált legjobb eredmények figyelembevételével összegeztük.

50%-os vagy annál nagyobb funkcióvesztést jelez- tek az adott kérdések vonatkozásában. Legnehezebb feladatként a futás képességét értékelték.

Azon esetekben, amelyekben rendelkezésre állt mindkét felmérési időpontban kitöltött skála, lehe- tőség volt a funkcionalitás változásának megítélésé- re is. Figyelemre méltó a skála széles dinamikus

tartománya: a legrosszabb állapotú, kerekesszéket használó betegünk, aki csak 18%-osra értékelte funkcióit, egyes képességekben érzékelhető prog- resszióról számolt be. Hatékony áttekintést adhat, ha egy adott mértékű (például 25%-os) változást mutató képesség pozitív és negatív irányú eltérését összegezzük (5. ábra).

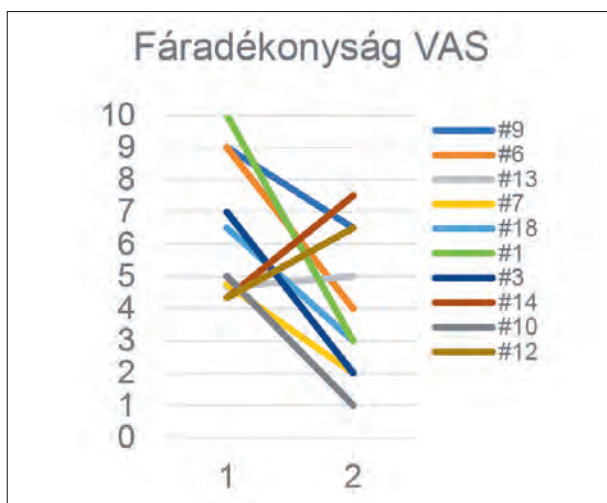


5. ábra. A késői indulású Pompe-kórban betegségsspecifikusan alkalmazható funkcionális skála (R-pact) két időpontban történő felvétele 3 év különbséggel

A funkcionális képességek felvétele során kirajzolódó profil jellemző az egyénre, és a 3 év elteltével mutatkozó különbség egy-egy képességben mutatkozik meg. Reprezentatív esetek, amelyekben a legalább 25%-os mértékű javulást vagy romlást mutató képességek számát összesítettük a két időpont között. Az ábra jelmagyarázata a 0–100%-ra történő átfordítás logikáját demonstrálja.

A fáradékonysági skála meglepő eredményt hozott, ugyanis még abban az esetben is, ha a többi kérdőív alapján nem jeleztek betegségükben progressziót, ez a skála szinte az összes válaszadó-

nál romlást mutatott a 2. kitöltés során (**6. ábra**). A fáradékonyság a betegek elmondása szerint fluktuált, és nem volt mindig összefüggésben az izomerővel.



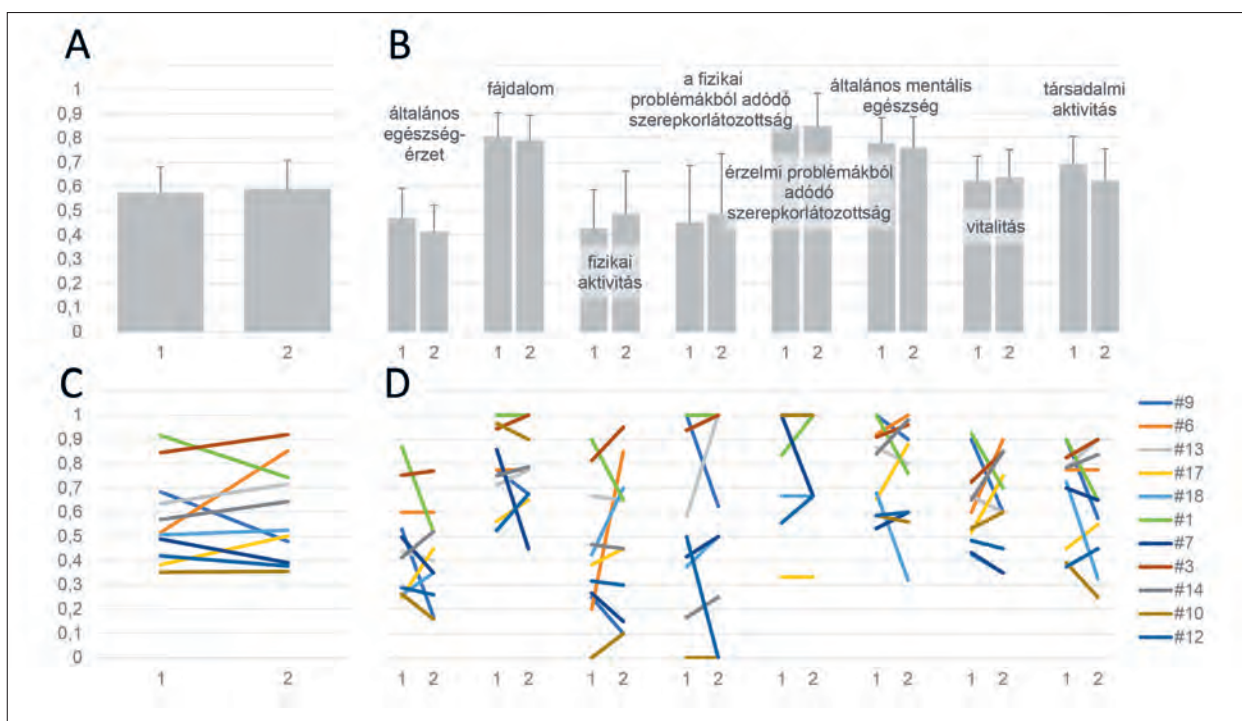
6. ábra. A résztvevők által riportált fáradékonysági pontszámok (VAS: Vizuális Analóg Skálán a 0: elképzelhető legrosszabbtól a 10: tünetmentesig)

Az SF-36 kérdőív nyolc alskálával 36 kérdésbe tömörítve méri fel a betegek egészségi állapotukról alkotott véleményét. A kérdőív nyolc életminőségi kérdéscsoportot tartalmaz a fizikai aktivitás, a fizikai problémákból adódó szerepkorlátozottság, a

testi fájdalom, az általános egészségérzet, a vitalitás, a társadalmi aktivitás, az érzelmi problémákból adódó szerepkorlátozottság és az általános mentális egészség témakörében. Az egyenes és fordított kérdések figyelembevételével az egyes alskálák pontszámait 0-tól 100-ig terjedő skálára konvertáltuk. Így minél magasabb a pontszám, annál kisebb a korlátozottság mértéke, illetve magasabb az egészséggel kapcsolatos életminőség, tehát 0 a legsúlyosabb állapotot, 100 az egészségeset jelzi. A **7. ábrán** látható, hogy az SF-36 összesített átlagérték egyáltalán nem jelezte az életminőség romlását a 3 év alatt. Az egyes alskálák megvizsgálásával ugyan láthatóvá válnak a vizsgált betegségre jellemző, az életminőséget vezérlő alskálák, ugyanakkor az individuális különbségek (az állapotban, és annak változásában is) széles megoszlása csak egyéni szinten válik értelmezhetővé.

Diszkusszió

Közleményünk az első, amely magyar kohorszban, egy ritka, krónikus neuromuscularis betegségben, a Pompe-kórban vizsgálta a betegek által riportált



7. ábra. Az SF-36 pontszámok granularitásának jelentősége. Az SF-36 (36- item Short Form Health Survey) általános életminőséget mérő skála két időpontban, 3 év különbséggel felvett összesített pontszámai igen hasonlóan bizonyultak (**A** panel, az SF-36 kérdőív pontszámainak átlaga $\pm$ 95%-os megbízhatósági tartománnyal). Az egyes alskálákra bontás a betegségre jellemző, súlyosabban érintett domének kiemelésére alkalmas (**B** panel). Az első sorban az összpontszámok (**C** panel), illetve az alskálákra bontott pontszámok egyéni szintű megjelenítése (**D** panel) mutatja be igazán az alskálákig részletezett adatok egyéni változatosságát

kimeneti mutatókat, értékelte a PROM-ok hasznosságát egy hosszú távú innovatív kezelési modalitás, az enzimpótlás vonatkozásában. Vizsgálatunk egyértelműen bizonyította, hogy az éveken át tartó kezelés megítélésében a hagyományos orvosi vizsgálat kiterjesztésével felvett 6 perces járástávolság, az MMT teszttel mért izomerő, a légzésfunkciót rögzítő FEV₁ és FVC, valamint a laboratóriumi paraméterek mellett a PROM-oknak is fontos szerepe van mind a rövid, mind a hosszú távú követésben. Az objektív végpontok mellett ugyanis a PROM-ok segítségével a betegség új aspektusai is felismerhetők, és a betegségteher következtében kialakuló életminőség-romlás is jobban nyomon követhető.

A PROM-oknak köszönhetően derült fény Pompe-betegségben a betegek szokatlan, az objektív izomerő-csökkenés mértékét meghaladó fáradékonyságára, ami vizsgálatunk adatai alapján is látható. Elsőként *Yuan* és munkatársai obszervációs tanulmánya közölte, hogy Pompe-betegeknél a kimerültség az izomgyengeség mellett az első tünetek egyike lehet¹³. Vizsgálatunkban a fáradékonyság a követés 3 éve alatt szinte minden betegnél fokozódott, még abban az esetben is, ha általános izomerejét stagnálóknak minősítette az illető. Egy másik érdekes megfigyelés a fájdalom kérdésköre volt, amelyre nem számítottunk egy tárolási anyagcsere-betegségben. Egy tanulmány a PROM-ok értékelése során azt találta, hogy a Pompe-betegek fájdalma olyan általános tevékenységeket is negatívan befolyásol, mint a séta, a munka, a hangulat, az alvás és az élet élvezete¹⁴. Ebben a vizsgálatban a 124 részt vevő beteg 45%-a számolt be fájdalomról. Az általunk gondozott Pompe-betegek esetében nem jelent meg a fájdalom olyan mértékű tényezőként, ami az életminőséget nagymértékben rontotta volna; nem zárható ki, hogy ennek hátterében a kohorsz mérete áll. A jelen PROM-adatok nagy része jól korrelált a korábbi megfigyeléseinkkel, melyeket a több mint 5 éve ERT-vel kezelt Pompe-betegeink állapotában figyeltünk meg a 6 perces járástávolságok és a légzésfunkciós vizsgálatok követésével¹⁵.

A betegségteher negatív hatását jól tükrözi, hogy a betegek a három év alatt a társadalmi aktivitásukat annak ellenére is romlóknak ítélték meg, hogy fizikai aktivitásuk átlaga javult. Az egyes alskálákra adott válaszok individuális elemzése elengedhetetlen, ugyanis itt fontos kérdésekre kaphatunk választ. A **7. ábrán** az egyes betegek válaszainak vizsgálata kapcsán például feltűnik, hogy a világoskékkel jelölt (#18) beteg a társadalmi aktivitás, a fáradékonyság és az általános mentális egészség tekintetében egyaránt romló pontszámokat adott meg, ezzel szemben fizikai aktivitását és a fizikai állapotát korlátozó

hatásokat javuló pontszámokkal jellemezte. Ennek hátterében nagy valószínűséggel hangulatzavar áll, amit a betegségteher miatti dekompenzáció vagy exogén tényezők okoznak, mindenesetre a mintázat alapján kiszűrésre kerülhet.

Kihívást jelentett, hogy a betegek motivációja nem volt egységes. Az adherenciát a távol eső kitöltési időpontok negatívan befolyásolták, még úgy is, hogy a vizsgálat kezdetén ismeretterjesztő előadásban hívtuk fel a betegek figyelmét visszajelzéseik hasznára, és arra, hogy a PROM-ok kitöltésével ők maguk is aktív részeseivé válnak saját kezelésüknek, mivel az általuk szolgáltatott információk fontos adalékul szolgálnak az alkalmazott terápia hatékonyságának és az életminőségükben bekövetkező pozitív vagy negatív változásoknak a lemerésében. Meggyőződésünk, hogy megfelelően érzékeny, adaptív hozzáállással megtalálható a módja, hogy a betegek passzív szereplők helyett aktív részesei legyenek kezelésüknek. A Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetének munkatársai elkötelezték a betegek ez irányú bevonását illetően, és terveink között szerepel, hogy más ritka betegségcsoportra is kiterjesztjük a betegség-specifikus PROM-ok fejlesztését.

A jövőben a klasszikus kérdőíves PROM-ok mellett további modern technológiai lehetőségek is bevonhatók lesznek az állapot követésére. Ha információs technológiai eszközöket alkalmazunk az egészségi állapot megfigyelésére (például hordozható szenzorok, lépésszámláló, járásgyorsulás-figyelő, elektronikus naplók stb.), megvalósul a folyamatos, valós idejű utánkövetés.

Következtetések

A PROM-adatok a beteg által, az egészségügyi szakemberek és az egészségügyi szolgáltató felé közvetlenül riportált aktuális egészségi állapotot reprezentálják. Lehetőséget nyújtanak a beteg rutinszerű ellátás során megjelenő érzéseinek és állapotának komplex visszajelzésére, a kezelési lehetőségekkel kapcsolatos, a betegek számára is hasznos információ adására. PROM-mérések hiányában adataink nem tükrözik, hogy a betegek hogyan élik meg az egyes terápiás beavatkozásokat a mindennapi életben. Ahhoz, hogy ezek az adatok hasznosak legyenek, elengedhetetlen a PROM-gyűjtés, -elemzés és -jelentés módszereinek egységesítése, valamint a szabványos PROM-adatgyűjtési eszközök elérhetősége. Egyre inkább kíváncsi a valós evidenciák beépítése a szabályozási döntésekbe, a klinikai gyakorlatokra vonatkozó irányelvekbe és az egészségpolitikába.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönjük Pompe-betegeink közreműködését a PROM-ok kitöltése során, valamint kezelő-orvosaik támogatását. A Genomikai Medicina és

Ritka Betegségek Intézete az ERN NMD és ERN Rare Neurological Disorders tagja. A szerzők munkáját az FIKP és a Nemzeti Agykutatási Program 2.0 támogatta.

IRODALOM

1. Kish L. The blockbuster drug of the century: an engaged patient. HL7 Standards. (28 August 2012 accessed 6 July 2015). <http://www.hl7standards.com/blog/2012/08/28/drug-of-the-century/>
2. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. BJA Education 2017;17(4):137-44. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw060>
3. Submitting Documents. Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/media/124795/download>
4. European Medicines Agency (EMA). RSS; "EMA Regulatory Science to 2025". https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/ema-regulatory-science-2025-five-goals_en.pdf
5. European Medicines Agency (EMA). Qualification of novel methodologies for medicine development. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development>
6. Food, U. S., & Administration, D. Patient-focused drug development: Methods to identify what is important to patients: Draft guidance for industry, food and drug administration staff, and other stakeholders. Washington, D.C.: U.S. Food and Drug Administration. Submitting Documents.
7. Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, D'Alessio D, Romano C. A Review of patient-reported outcomes labeling for oncology drugs approved by the FDA and the EMA. (2012-2016) Health Policy Analysis 2019;22(2):203-9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2842>
8. Calvert MJ, O'Connor DJ, Basch EM. Harnessing the patient voice in real-world evidence: the essential role of patient-reported outcomes. Nature Reviews Drug Discovery 2019; 18:731. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00088-7> <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-019-00088-7/d41573-019-00088-7.pdf>
9. Schoser B, Bilder DA, Dimmock D, Gupta D, James ES, Prasad S. The humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. BMC Neurol 2017;17:202. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0983-2>
10. Priya HM, Kishnani S, Krusinska E, Gault J, Sitaraman S, Sowinski A, et al. Use of the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS®) to assess late-onset Pompe disease severity. J Patient Rep Outcomes 2020;4:83. <https://doi.org/10.1186/s41687-020-00245-2>
11. Kenneth I, et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis. J Neurol 2019;266(9):2312-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09401-1>
12. van der Beek NA, et al. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. Neuromuscul Disord 2013 Mar;23(3):256-64. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.024>
13. Yuan M, et al. Positive association between physical outcomes and patient-reported outcomes in late-onset Pompe disease: a cross sectional study. Orphanet J Rare Dis 2020; 15:232. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01469-7>
14. Güngör, et al. Pain in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. Mol Genet Metab 2013;109:371-6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.021>
15. Molnar MJ, et al. The long-term follow-up of enzyme replacement treatment in late onset Pompe disease. Ideggyogy Sz 2020;73(5-6):151-9.

THE EFFECT OF SNIFFING TURKISH COFFEE ON OLFACTORY DISORDERS IN COVID-19 PATIENTS: AN EXPERIMENTAL CLINICAL STUDY

Semra BULBULOGLU¹, Yasar ALTUN²

¹Gaziosmanpasa University, Erbaa Health Sciences Faculty, Nursing Department Tokat, Turkey

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



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0117> | www.elitmed.hu

A TÖRÖK KÁVÉ ILLATÁNAK HATÁSA A COVID-19-BETEGEK SZAGLÁSZAVARAIRA: KÍSÉRLETI KLINIKAI TANULMÁNY

Bulbuloglu S; Altun Y, MD

Ideggyogy Sz 2021;74(3-4):117-123.

Background and purpose – The current study aimed to examine the effect of sniffing Turkish coffee on the sense of smell in COVID-19 patients.

Methods – This study utilized the experiment-control method. Data were collected using a patient and disease information form and the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Test. An experimental group of patients sniffed Turkish coffee, and the coffee's effect on the patients' sense of smell was examined. All data were analyzed using SPSS version 25 (IBM).

Results – Of the patients in the experimental group, 25% had moderate hyposmia, 58.3% had severe hyposmia, and 16.7% had anosmia prior to sniffing Turkish coffee. After sniffing the Turkish coffee, 13.3% of these patients regained their ability to smell normally, while 18.3% had mild hyposmia, 45% had moderate hyposmia, 6.7% had severe hyposmia, and 16.7% had anosmia. There was no difference in the control group between first and second measurement.

Conclusion – COVID-19 patients who sniffed Turkish coffee intermittently regained some of their sense of smell for one hour. Turkish coffee is cheap, fragrant, widely available, and easy to access. Therefore, results of this study suggest that it may be recommended for treating olfactory disorder in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Turkish coffee, smell, olfaction

Háttér és cél – A tanulmány célja a török kávé szippantásának Covid-19-betegek szaglására gyakorolt hatásának vizsgálata volt.

Módszer – A vizsgálat kísérlet-kontroll módszert alkalmazott. Az adatokat egy beteg- és betegséginformációs űrlap, valamint a Connecticut Kemoszenzoros Klinikai Kutatóközpont (CCCRC) Teszt segítségével gyűjtöttük össze. A vizsgálati Covid-19-betegcsoport török kávé illatát szagolta, és megvizsgáltuk ennek hatását a betegek szaglására. Az adatokat az SPSS 25. verziójával (IBM) elemeztük.

Eredmények – A vizsgálati csoportba tartozó betegek 25%-ának mérsékelt, 58,3%-ának súlyos hyposmiája volt, és 16,7%-ára anosmia volt jellemző a török kávé szippantása előtt. A török kávé szippantó betegek 13,3%-a visszanyerte normális szaglási képességét, míg 18,3%-uk enyhe, 45%-uk mérsékelt, 6,7%-uk súlyos hyposmiától szenvedett, 16,7%-uk anosmiás maradt. A kontrollcsoportban nem volt különbség az első és a második mérés között a CCCRC Teszt értékeiben.

Következtetés – Az 1 óra időtartamig török kávé szagoló Covid-19-betegek visszanyerték a szaglásuk egy részét. A török kávé olcsó, illatos, széles körben elérhető és könnyen hozzáférhető. Ennek a tanulmánynak az eredményei azt sugallják, hogy a török kávé szippantása ajánlható a Covid-19-betegek szaglási rendellenességeinek kezelésére.

Kulcsszavak: Covid-19, török kávé, szag, szaglás

Correspondent: Yasar ALTUN, MD, Department of Neurology, Medical Faculty of Adiyaman University, Adiyaman, Turkey.
Phone: +90 505 202 66 78, fax: +90 416 214 55 99. E-mail: yasaraltun02@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7013-0618>

Érkezett: 2020. december 9.

Elfogadva: 2021. február 2.

COVID-19 is a deadly disease that emerged in Wuhan, China in late 2019. This disease caused a global pandemic that continues today¹⁻³. COVID-19 has a lethality rate of 4.6% worldwide².

Peripheral nerve involvement is one of the most common symptom in COVID-19 patients. The nasal cavity is the entrance gate of respiratory viruses, and contains three types of mucosa: squamous,

respiratory, and olfactory. The angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) receptor is especially expressed in the olfactory mucosa⁴.

COVID-19 enters cells through the ACE-2 receptor. The COVID-19 virus attaches itself to the ACE-2 receptor, manages to get in the cell and replicates. The loss of smell is caused either directly by the virus or by a local cytokine storm that develops in the mucosa and olfactory nerve due to inflammation⁵. Olfactory nerve dysfunction can also be caused by mucus accumulation or excessive dryness in the nasal cavity, chemosensory involvement, and nasal obstruction⁶, all of which are common in upper respiratory tract infections. It has been reported that the incidence of smell disturbance in COVID-19 patients varies between 5.4% and 7.5%^{7,8}.

Olfactory training is used to improve the sense of smell in individuals with smell disorders. This technique involves having the affected individual smell multiple or single component smell sets sequentially at certain times. These fragrances can be of rose, eucalyptus, lemon, clove, cinnamon, thyme, chocolate, peach, coffee, lavender, honey, and/or strawberry⁹. In a meta-analysis of olfactory training including 13 studies, it was concluded that odour education has small and medium level effects on smell perception and discrimination¹⁰.

It is thought that there are more than 1,000 ingredients in coffee, most of which have not yet been identified⁶. The most important component of coffee is caffeine. Caffeine acts as a nonspecific stimulus in the brain and has an inhibitory effect on the A1 and A2A adenosine receptors⁶. These effects begin even with low doses of caffeine. Larger doses of caffeine stimulate the release of excitatory transmitters¹¹. Ultimately, caffeine from coffee increases attention, improves alertness, and provides relaxation. In this context, it is thought that coffee has a stimulating effect on the sense of smell and can therefore improve olfactory disorders.

Materials and methods

This study was conducted with the experiment-control method in order to examine the effect of sniffing Turkish coffee on the sense of smell in COVID-19 patients.

RESEARCH DESIGN AND PARTICIPANTS

This study was carried out in the Adiyaman Training and Research Hospital COVID-19 Clinic during November 2020. The study population included patients treated in the COVID-19 clinic. The

research sample was calculated as 80 patients total (40 in each group), with an error margin of 0.05 and a 95% confidence interval after the power analysis. The study was completed using the simple random sampling method for each group. A total of 120 patients who met the inclusion criteria were included in the study. The data were collected by a researcher using face-to-face interviews in the patient rooms. All isolation and protective measures were taken during data collection.

The inclusion criteria were as follows: 1., Having a COVID-19 positive result by Rhino-pharyngeal swab and being treated for COVID-19 in the hospital, 2., Being 18 years old or older, 3., Having no communication problems and no psychiatric illness, 4., Agreeing to participate in this study, 5., The absence of a disease such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that may interfere with odour testing, and 6. Existing at least a moderate degree of olfactory reduction.

The exclusion criteria were as follows: 1., Negative COVID-19 test, 2., The presence of asthma, COPD, and/or similar chronic respiratory diseases prior to the COVID-19 diagnosis, 3., Normal sense of smell, 4., Not willing to participate in the study, 5., Being under the age of 18, and 6., Having communication and psychiatric problems, or language and speech disabilities.

DATA COLLECTION TOOLS

A patient and disease Information Form and the Connecticut Smell Test were used as data collection tools in this study.

Patient and disease information form

The first part of the form contains questions about the patients' socio-demographic information, such as age, gender, occupation, and marital status. The second part of the form contains questions regarding the patients' symptoms and current problems due to the COVID-19 disease.

Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test

Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Test includes both odour detection and identification tests. Perception thresholds are measured with nine separate serial dilutions of butanol diluted with deionized water. Each concentration is presented to the patient in a single-blind manner with the water control. Four correct consecutive responses are taken as the threshold

value. If the patient chooses water among these responses, the test is repeated with a higher concentration of butanol. The results of this test are compared with results from people with normal sense of smell^{12, 13}. Finally, perception threshold and identification scores are combined. Scoring for this test is shown in **Table 1**. *Veyseller et al.*¹⁴ applied the CCCRC Test on 426 healthy volunteers in our country and reported that the fragrances used in the test were known in Turkish society.

PROCEDURE

In this study, threshold values were measured by giving the CCCRC Test and the patient and disease information form to both the experimental and the control groups (both of which tested positive for COVID-19). Patients who scored between 0-60 on the CCCRC Test were included in this study. Those with normal and mild olfactory disorders (scores >60) were not included in this study. The included patients were split equally between the experimental and the control groups (60 patients in each).

In the hospital where this study was conducted, COVID-19 patients undergo breathing exercises and nasal irrigation with 0.9% isotonic sodium chloride (NaCl₂) to relieve nasal congestion, dryness, and secretion accumulation. The patients' teeth are brushed in the morning, at noon, and before going to bed to ensure oral hygiene. Both the experimental and control groups participated in these routine hospital practices.

For each patient in the experimental group, 5 grams of Turkish coffee was packaged in 10x5 cm paper packages under hygienic conditions. Participants were asked to smell the specially prepared coffees from a distance of 3-5 cm without touching their noses to the coffee, and for 1-2 minutes every 10 minutes for a total of 6-12 minutes of sniffing over 1 hour. During the sniffing process, the patient was told to concentrate on the scent of the coffee. It was suggested that the patient's eyes could be closed so that the attention was focused on the smell. The sniffing test was performed in an odourless environment. No smelling application was performed in the control group. After the experimental group sniffed the Turkish coffee, the threshold test was applied to both the experimental and control groups again.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical evaluation of the data was performed in the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 25.0 IBM program. The general and

Table 1. Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test Composite Scoring System

Odour threshold score	Composite score for odour threshold	Odour discrimination score	Composite score for odour discrimination
7-8	50	8-10	50
6	40	6-7	40
5	30	4-5	30
4	20	3	20
2-3	10	1-2	10
0-1	0	0	0
Total composite score (olfactory threshold + odour discrimination)			
0-100 Normal			
70-80 Mild hyposmia			
50-60 Moderate hyposmia			
20-40 Severe hyposmia			
0-10 Anosmia			

clinical characteristics of the patients were analyzed by numbers and percentages, and the arithmetic mean and Chi-square test were used to determine the differences between the groups. The paired samples t-test correlations were used to evaluate the differences between the first and second measurements in the experimental group before and after the application. Post-hoc test was used to determine differences between groups. Results were evaluated at 95% confidence interval, and values of $p < 0.05$ were considered significant.

ETHICAL ASPECT OF THE RESEARCH

Before starting the research, the necessary legal permissions were obtained from Adiyaman Training and Research Hospital management and Gaziosmanpasa University Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 20-KAEK-273). The patients were informed about the study in accordance with the Helsinki Declaration, and then the volunteer information form was read by the researcher. Patients who volunteered to participate in the study provided informed written consent.

Results

GENERAL AND CLINICAL FEATURES

Both groups were found to have similar characteristics in terms of COVID-19 symptoms. The mean age of the control group was 48.43 ± 11.38 years, 53.3% were female. The average number of days after the onset of COVID-19 symptoms was 5.3 ± 3.20 , and the average number of days after a posi-

Table 2. General and clinical characteristics of the control and experimental groups (n=120)

Items	Control (n=60)	Experimental (n=60)	Test and Significance
Age (years)	48.43±11.38 (Range 20-69)	47.53±11.96 (Range 19-68)	$\chi^2=41.402$ p=0.001** t=-0.676 F=9.510 Post hoc 2>1
Gender			
Female	32 (53.3%)	30 (50%)	
Male	28 (46.7%)	30 (50%)	$\chi^2=3.338$ p=0.109
Days after onset of COVID-19 symptoms	5.3±3.20 (Range 1-21)	6.45±2.89 (Range 2-22)	$\chi^2=2.304$ p=0.535 t=0.353
Days after a positive COVID-19 swab	4.53±3.04 (Range 1-20)	5.68±2.62 (Range 2-20)	$\chi^2=5.123$ p=0.925 t=6.692
COVID-19 Symptoms			
Fever	58 (96.7%)	57 (95%)	$\chi^2=3.338$ p=0.502
Cough	54 (90%)	57 (95%)	$\chi^2=2.028$ p=0.498
Nasal congestion	28 (46.7%)	28 (46.7%)	$\chi^2=3.714$ p=0.725
Nose bleeding	14 (23.3%)	14 (23.3%)	$\chi^2=3.283$ p=0.729
Throat ache	24 (40%)	37 (61.7%)	$\chi^2=2.014$ p=0.109
Headache	32 (53.3%)	39 (65%)	$\chi^2=2.314$ p=0.074
Gastrointestinal symptoms	9 (15%) 17	9 (15%)	$\chi^2=?$ p=0.054
Pneumonia	(28.3%) 41	17 (28.3%)	$\chi^2=7.50$ p=0.07
Muscle weakness	(68.3%) 10	32 (53.3%)	$\chi^2=3.114$ p=0.091
Neurological symptoms	(16.7%)	15 (25%)	$\chi^2=2.345$ p=0.003** F=2.154
Chemosensory Dysfunction			
Odour and taste disorders	53 (88.3%)	47 (75.8%)	$\chi^2=1.234$ p=0.03*
Odour disorders only	7 (11.7%)	13 (21%)	
Total	60 (100%)	60 (100%)	

*p<0.05, **p<0.01, χ^2 :Chi Square test, F=One-Way ANOVA

tive swab was 4.53 ± 3.04. COVID-19 symptoms were determined as fever (96.7%), cough (90%), nasal congestion (46.7%), pneumonia (28.3%), and neurological symptoms (16.7%) such as headache (53.3%), muscle weakness (68.3%) (**Table 2**).

The average age of the experimental group was 47.53 ± 11.96 years, 50% were female. The average number of days after the onset of COVID-19 symptoms was 6.45 ± 2.89, and the average number of days after the positive swab was 5.68 ± 2.62. COVID-19 symptoms were determined as fever (95%), muscle weakness (53.3%), sore throat (61.7%), headache (65%), and chemosensory disorder (43.5%) (**Table 2**).

The rate of patients with neurological symptoms was 16.7% for the control group and 25% for the experimental group. Coffee sniffing exercise was not effective in experimental group patients (21%) with both olfactory disorders and neurological symptoms. A one-way analysis of variance (ANOVA) revealed that the mean CCCRC total score was affected by neurological symptoms, and that olfactory disorders were not improved by the

coffee sniffing exercise in patients with post-intervention neurological symptoms ($\chi^2= 2.345$, p = 0.003, F = 2.154). A Post hoc analysis revealed that the prevalence of anosmia in individuals over 55 years old was significantly higher than in other age groups (p = 0.001).

APPLICATION OF ODOUR TEST TO EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS

Table 3 shows the CCCRC Test results of the control and experimental groups. Patients in both groups were required to have at least moderate hyposmia.

In the first measurement, in the control group (60 patients) 45% had moderate hyposmia, 30% had severe hyposmia, and 25% had anosmia. For one hour, the control group underwent nasal irrigation with 0.9% isotonic NaCl₂, breathing exercises, and tooth brushing, which are the routine practices of the clinic. In the second measurement (CCRC performed after routine clinical applications), 3.3% of the control group had mild hyposmia, 46.7% had

Table 3. Connecticut Chemosensory Clinical Research Center test results of the control and experimental groups

Score	Groups	Total composite score (olfactory threshold + scent discrimination)		Test and Significance
	Control (n=60)	1. Measurement	2. Measurement	
70-80	Mild hyposmia	-	2 (3.3%)	t=0.697
50-60	Moderate hyposmia	27 (45%)	28 (46.7%)	p=1.000
20-40	Severe hyposmia	28 (30%)	18 (30%)	
0-10	Anosmia	15 (25%)	12 (20%)	
	Experimental (n=60)	Before	After	
90-100	Normal	-	8 (13.3%)	t=-2.312
70-80	Mild hyposmia	-	11 (18.3%)	p=0.024*
50-60	Moderate hyposmia	15 (25%)	27 (45%)	r=-0.421, p=0.001**
20-40	Severe hyposmia	35 (58.3%)	4 (6.7%)	
0-10	Anosmia	10 (16.7%)	10 (16.7%)	

t: Paired samples test, *p<0.05, r: Paired samples correlations, **p<0.01

moderate hyposmia, 30% had severe hyposmia, and 20% had anosmia.

In the first measurement (prior to sniffing Turkish coffee), 25% of the patients in the experimental group had moderate hyposmia, 58.3% had severe hyposmia, and 16.7% had anosmia. In addition to the routine practices of the clinic, after sniffing Turkish coffee at certain frequencies for 1 hour 13.3% of the experimental group patients regained a normal sense of smell. However, 18.3% of them still had mild hyposmia, 45% had moderate hyposmia, 6.7% had severe hyposmia, and 16.7% had anosmia after the application (**Table 3**).

The Paired samples test revealed that the difference between the experimental group before and after the application was significant (t = -2.312, p = 0.024). Paired samples correlations revealed that there was a moderate, but significant, negative correlation between the Turkish coffee sniffing exercise and olfactory disorders (r = -0.421, p = 0.001).

Table 4 shows the before and after CCCRC mean scores within and between the control and experimental groups. The difference in the CCCRC scores between the control and experimental groups was significant (t = -2.14 p = 0.001). When the two

groups were evaluated separately, the difference between the first and second measurements of the control group was not significant (p> 0.05). However, the difference between the first and second measurements of the experimental group was significant (p = 0.024).

Discussion

Many studies on COVID-19, which has affected the entire world, indicate that the incidence of smell disorders in patients with this disease is high^{15, 16}. Smell disorders are common in the first stage of the disease. Olfactory nerve dysfunction or chemosensory involvement causing olfactory dysfunction should be evaluated quantitatively and qualitatively in COVID-19 patients. In previous studies, olfactory loss/disorder was reported with a qualitative method based on subjective patient evaluations^{7, 8, 17}. The lack of quantitative data is most likely due to the insufficiency of health care, lack of workforce, lack of materials, and heavy workload due to the pandemic. The first study to objectively evaluate olfactory dysfunction using a quantitative method

Table 4. Comparison of the before and after CCCRC mean scores of the control and experimental groups within and between groups

	Control group	Experimental group	Independent sample t test	Effect size of intervention
CCCRC Test				
Before	1.80±0.81	1.91±0.64	t=-1.03 p=0.91	-
After	1.80±0.87	2.48±1.53	t=-2.14 p=0.001**	d=0.389
Paired-sample t test	t=0.697 p=1.000	t=-2.312 p=0.024*		

Statistically significant difference *p<0.05 **p<0.01

CCCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center

was recently published by Vaira et al.¹⁶. Our is the second study to objectively evaluate olfactory dysfunction with a quantitative method.

Vaira et al.¹⁶ reported that 73.6% of 72 patients with COVID-19 had taste and smell disorders. Two other studies reported similar results^{17, 18}. COVID-19 patients with smell disorders were included in the current study. Both smell and taste disorders were detected in 75.8% of the experimental group and 88.3% of the control group. Therefore, the results of the current study support the results of previously published studies.

When the clinical course of COVID-19 disease begins, the loss of taste and smell typically occurs in the first five days, and is considered to be early symptoms. In the current study, the average number of days after the onset of COVID-19 symptoms was 5.3 ± 3.20 in the control group and 6.45 ± 2.89 in the experimental group. One of the causes of olfactory disorders is chemosensory involvement¹⁶. The current study found that all patients of the control and experimental groups had chemosensory involvement. Even mere smell and taste disturbances are considered sufficient for patients to be consulted at the COVID-19 clinic.

The smell disorder in COVID-19 patients can be attributed to nasal congestion, dryness, and mucus accumulation in the nasal cavity. In the clinic where the current study was conducted, patients underwent nasal irrigation with 0.9% isotonic NaCl₂, and patients were allowed to brush their teeth. However, these attempts were not effective in improving the smell disorder. The difference in the experimental group before and after sniffing Turkish coffee was significant ($t = -2.312$, $p = 0.024$). There was a moderate negative correlation between sniffing Turkish coffee and smell disturbance, and this relationship was significant ($r = -0.421$, $p = 0.001$). In addition, the mean CCCRC total score was affected by neurological symptoms, and patients with neurological symptoms, interestingly, did not respond to coffee sniffing exercise ($\chi^2 = 2.345$, $p = 0.003$, $F = 2.154$). Smelling Turkish coffee at regular intervals for one hour caused regression in anosmia and

hyposmia, except for patients with neurological symptoms.

In addition, patients with anosmia and who did not respond to Turkish coffee sniffing were generally over the age of 55 ($p = 0.001$), which may be explained by chemosensitive dysfunctions. The CCCRC score significantly decreased with increasing age in both the control and experimental groups ($p < 0.05$). Therefore, it can be concluded that anosmia is affected by age. It is known that old age physiologically causes a decrease in chemoperception¹⁹. A previous study reported that as the clinical course improves, the olfactory disorder tends to improve as well¹⁶. Results of the current study support that as well.

Conclusion

Smell disorders are a major problem for COVID-19 patients. Smell disorders usually develop due to mucus accumulation, chemosensory disorder, and olfactory nerve involvement. These disorders often begin in the first week of the disease. The inability to smell negatively affects the emotional and psychological state of the patients. Results of the current study indicate that patients with advanced age have a higher risk of anosmia. In addition, individuals with neurological problems did not respond well to sniffing Turkish coffee. However, in other patients, the intermittent sniffing of Turkish coffee for 1 hour caused a regression in odour disorder, and had healing effects. The current study is an important source of information for correcting the olfactory problems of COVID-19 patients. Turkish coffee is cheap, widely available, and fragrant. In future studies, we recommend examining the effects of Turkish coffee's molecular content on the sense of smell.

FUNDING

None.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

REFERENCES

1. Pleasure SJ, Green AJ, Josephson SA. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol* 2020;77(6):679-80. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1065>
2. World Health Organization (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (Accessed July 9, 2020).
3. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun* 2020;87:59-73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046>
4. Das RR, Jaiswal N, Dev N, Jaiswal N, Naik SS, Sankar J. Efficacy and Safety of Anti-malarial Drugs (Chloroquine and Hydroxy-Chloroquine) in Treatment of COVID-19

- Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:482.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00482>
5. Ralli M, Di Stadio A, Greco A, de Vincentiis M, Polimeni A. Defining the burden of olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:3440-1.
 6. Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? *Pract Neurol* 2016;16(2):89-95.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001162>
 7. Karada O, Oztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences* 2020;41(8):1991-5.
<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04547-7>
 8. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
 9. Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. In *Handbook of clinical neurology* 2019;164:455-79.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3>
 10. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55(1):17-26.
<https://doi.org/10.4193/Rhin16.195>
 11. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zavartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its wide spread use. *Pharmacol Rev* 1999;51:83-133. PMID: 10049999.
 12. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J* 1989;68:316.
 13. Kobayashi M, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(4):331-6.
<https://doi.org/10.1001/archotol.133.4.331>
 14. Veyseller B, Özucer B, Karaaltın AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, et al. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;66:31-4.
<https://doi.org/10.1007/s12070-013-0632-z>
 15. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020;58(3):299-301.
<https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
 16. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head & Neck* 2020;42(6):1252-8.
<https://doi.org/10.1002/hed.26204>
 17. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):889-90.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
 18. Lechien JR, Chiesta-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61.
<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
 19. Doty RL. Age-related deficits in taste and smell. *Otolaryngol Clin North Am* 2018;51:815-25.
<https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.014>

SZKIZOFRÉNIÁKUTATÁS

A gondozók legalább fele nehezen viseli az anyagi terheket, 60%-uknak problémája van munkahelyük megtartásával, 50%-uknak nincs kapcsolata más gondozókkal.

A szkizofrénia nem csak a betegek, hanem családjaik számára is súlyos fizikai, társadalmi és mentális terhet jelent. A Richter Gedeon Nyrt. által négy országban (Magyarország, Oroszország, Bulgária, Csehország) készített legfrissebb nemzetközi piackutatás szerint az egyik legnyugtalanítóbb probléma, hogy a családtagok információhiánnyal küzdenek. Tízből 6 önszorgató lehetőségeket keres, 10-ből 5 pedig nagyon szívesen lépne kapcsolatba más gondozókkal. A betegség társadalmi hatásait sem szabad figyelmen kívül hagynunk. A diagnózis kézhezvétele után a családtagok jelentősen megváltozott élethelyzetbe kerülnek: 10 gondozóból 5-6 küszködik azzal, hogy megtartsa munkáját, és közel minden második érintett személy anyagi helyzete jelentősen rosszabbá válik.

A diagnózist közvetlenül követő időszak kritikus!

A családtagok kulcsfontosságú szerepet töltenek be a betegek érzelmi támogatásában; Magyarországon különösen magas arányt kaptunk erre a kérdésre: a válaszadók 94%-a mondta ezt (a négy ország átlaga: 88%). Ráadásul a gondozó családtagok kétharmada biztosít a betegeknek anyagi forrást is, a magyar válaszadók esetében 68%-uk (a négy ország átlaga 67%). A gondozók számára valószínűleg az a legkritikusabb időszak, amikor először szembesülnek a diagnózissal. A kutatás eredményei azt mutatják, hogy ebben az időszakban rendkívül nagy szükség van érzelmi támogatásra és fokozott tudatosságra. A diagnózis kezdeti sokkja idővel enyhülhet, de a szomorúság és a szorongás továbbra is a mindennapi élet része marad. A diagnózis orvosi megerősítésekor a családtagok másik igen frusztráló terhe az információhiány (a négy ország átlagában 48%).

A szkizofrénia megváltoztatja a családtagok életét (is)

A betegség kétségtelenül a gondozók életminőségét is befolyásolja. A szkizofréniában szenvedő beteggel való együttélés mentális és fizikai megterhelést jelent a családtagoknak, akik legtöbbször csak magukra számíthatnak a betegek gondozása során és saját életükben. A gondozók életminőségét nagymértékben befolyásolja korlátozott függetlenségük, anyagi terheik, az aktív szabadidő hiánya, valamint szociális hálójuk jelentős mértékű csökkenése. Az érintett családtag gondozása rengeteg időt és odaadást igényel: a kutatás szerint ez hetente több mint 20 órát vesz igénybe, ami komoly változással jár a munkájukban, azaz 20%-uk

kénytelen részmunkaidőben dolgozni, vagy fel kell adniuk az állásukat.

Mi tudja a legjobban támogatni a családtagok „munkáját”?

A tanulmány megállapításai szerint a gondozó családtagok általában maguk keresik és találják meg a szükséges információkat, és információigényük igen magas. A felmérés szerint legfontosabb igényük az, hogy megbízható és könnyen emészthető információt találjanak a betegségről (a négy ország átlaga 54%, míg a magyar válaszadók 56%-a tartotta ezt fontosnak); a kezelési lehetőségekről is sokan szeretnének többet megtudni (a négy ország átlaga 44%, a magyar adat 40%), beleértve a lehetséges mellékhatásokat és az életmódra vonatkozó tanácsokat. A betegséggel kapcsolatos általános tájékoztató anyagokon túl az önszorgató módszerek elsajátítása és a tapasztalatok más gondozókkal való megosztása segítené legjobban az elszigeteltség érzésének csökkentését.

Következtetés: a gondozó támogatásával a betegnek is segítséget nyújtunk

A gondozó családtagok jelenléte és szerepe gyakorlatilag nélkülözhetetlen. A szkizofréniában szenvedő betegeket gondozó családtagok komoly mértékben járulnak hozzá a betegek életminőségéhez. A betegek az ő folyamatos erőfeszítéseik révén kaphatnak nagyobb esélyt a gyógyulásra. Ugyanakkor maguknak a gondozóknak is nagy szükségük van segítségre ahhoz, hogy leküzdjék saját életük társadalmi és pénzügyi nehézségeit. Azzal, hogy jobban megismerik a betegséget és a megküzdési stratégiákat, komoly segítséget kapnak kaphatnának gondozói szerepükben, ami jelentősen csökkenthetné elszigeteltségüket is.

A piackutatás háttere

A Richter Gedeon Nyrt. egyik megbízható partnere, az Inspira Research révén átfogó piackutatást indított, ami négy országban három célcsoportot (pszichiáterek, szkizofréniában szenvedő betegek és gondozó családtagok) érintett. A projekt összetettségét jelzi, hogy 102 egyéni, kvalitatív mélyinterjú és 675 kvantitatív kérdőív került feldolgozásra. Ez a cikk a kutatás családtagokra vonatkozó legfontosabb megállapításait foglalja össze.

Forrás: Richter Gedeon Nyrt. A szakmai anyag megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta.

SINGLE-HOLE, RUPTURED PARENCHYMAL ARTERIOVENOUS FISTULA OF THE MESENCEPHALON: NOT KNOWN VASCULAR MALFORMATION OF THE BRAIN OR A POSTHEMORRHAGIC ENTITY?

Zsolt KULCSÁR^{1, 2}, Paolo MACHI², Maria Isabel VARGAS², Karl SCHALLER³, Karl Olof LOVBLAD²

¹Department of Neuroradiology, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland

²Neuroradiology Division, Department of Radiology and Medical Informatics, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

³Neurosurgery Division, Department of Clinical Neurosciences, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0126> | www.elitmed.hu

VÉRZETT, KÖZVETLEN ARTERIOVENOSUS FISTULA A KÖZÉPAGYBAN: ISMERETLEN AGYI ÉRMALFORMÁCIÓ VAGY MÁSODLAGOS JELENSÉG?

Kulcsár Zs, MD, PhD; Machi P, MD; Vargas MI, MD; Schaller K, MD; Lovblad KO, MD

Ideggyógy Sz 2021;74(3–4):126–128.

The subtypes of brain arteriovenous malformations, with direct, single-hole fistulas without co-existing nidus are not described as existing entities inside the brain parenchyma but on the pial surface. True parenchymal arteriovenous malformations present with nidal structure, even if they are small, whereas surface lesions may present a direct fistulous configuration. In this case of midbrain haemorrhage a direct arteriovenous fistula was detected at the level of the red nucleus between a paramedian midbrain perforator artery and a paramedian parenchymal vein, with pseudo-aneurysm formation at the fistulous connection, without signs of adjacent nidus structure. The hypothesis whether a pre-existing arteriovenous fistula ruptured or a spontaneous haemorrhage has caused the fistulous connection is discussed.

Keywords: arteriovenous malformation, midbrain haemorrhage, arteriovenous fistula

Az agyi arteriovenosus malformációk (AVM) egyetlen fistulából álló típusai az agy felszínén fordulnak elő, viszont az agy állományában még nem írták le létezésüket. Az állományi AVM-ek úgynevezett nidusszerkezettel rendelkeznek, még akkor is, ha nagyon kis elváltozásról van szó; a pialis felszínen lévő elváltozások viszont állhatnak egy vagy több közvetlen fistulából is. A bemutatott közép-agyi vérzés hátterében egy közvetlen arteriovenosus fistulát találtunk a nucleus ruber magasságában egy paramedián közép-agyi perforátor artéria és véna között, álaneurysmára utaló tágulattal az összeköttetés szintjén, AVM-re jellemző nidus nélkül. Azt a kérdést vizsgáljuk meg, hogy a már korábban létező érmalformáció váltotta ki a vérzést, vagy esetleg egy spontán vérzés okozta az arteriovenosus összeköttetés kialakulását.

Kulcsszavak: arteriovenosus malformáció, közép-agyi vérzés, arteriovenosus fistula

Correspondent: Zsolt KULCSÁR MD, PhD, Department of Neuroradiology, University Hospital of Zurich; Frauenklinikstrasse 10. 8091 Zürich. Phone: +41 44 255 1809, e-mail: kulcsarzsolt22@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-6805-5150>

Érkezett: 2020. március 13. Elfogadva: 2020. április 26.

Direct arterio-venous fistulas on the surface of the spinal cord or brain are well known in the group of cerebral arterio-venous malformations, however intra-parenchymal single-hole shunts have

not been described in the literature. The true parenchymal lesions present with nidal structure, even if they are small, so called micro-AVMs, whereas surface lesions can have a direct fistulous

configuration. We present a case of ponto-mesencephalo-thalamic hemorrhage, in the background of which a midbrain parenchymal single-hole arterio-venous fistula with pseudo-aneurysm formation was detected. The question raised, which came first: the pre-existing fistula ruptured or a spontaneous bleeding was the cause for fistula development.

Case description

A female patient in her fifties, known for systemic sclerosis, was admitted with right-sided hemiplegia, left midriasis, in a worsening comatose state to the emergency unit. Hypertension was not known in her history nor detected during the emergency management. The acute CT and CTA demonstrated a left sided ponto-mesencephalo-thalamic, space occupying hemorrhage with intraventricular components and signs of hydrocephalus (**Figure 1.A**). The CTA showed a vascular structure in the ventral midbrain with a dilated component of less than 1 mm, increasing in size over the next days according to the controls (**Figure 1.B**). The superselective DSA and vaso-CTA one week after event demonstrated a single-hole arterio-venous fistula in the ventral, paramedian left mesencephalon, approxi-

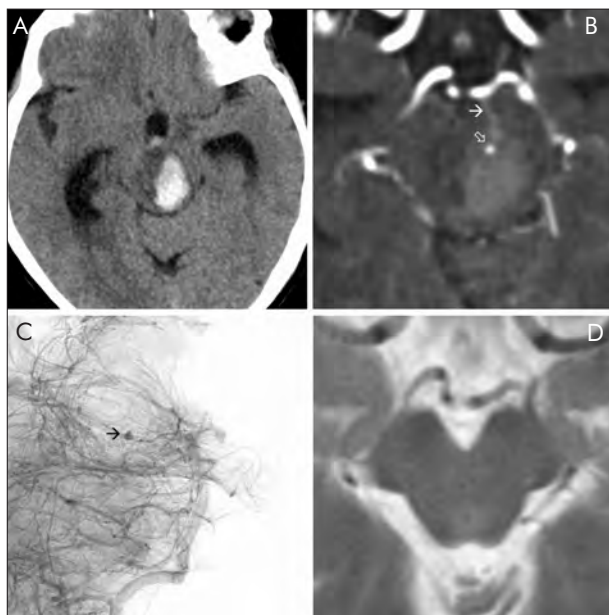


Figure 1. Mesencephalic haemorrhage with perifocal oedema (A), with a paramedian vein (white arrow) and a spot sign (open arrow) on the CTA (B), corresponding to a pseudoaneurysm filling on a lateral view DSA (arrow) (C). T2 weighted image of the brainstem 11 years before rupture, showing no signs of AVM at the later haemorrhagic site (D)

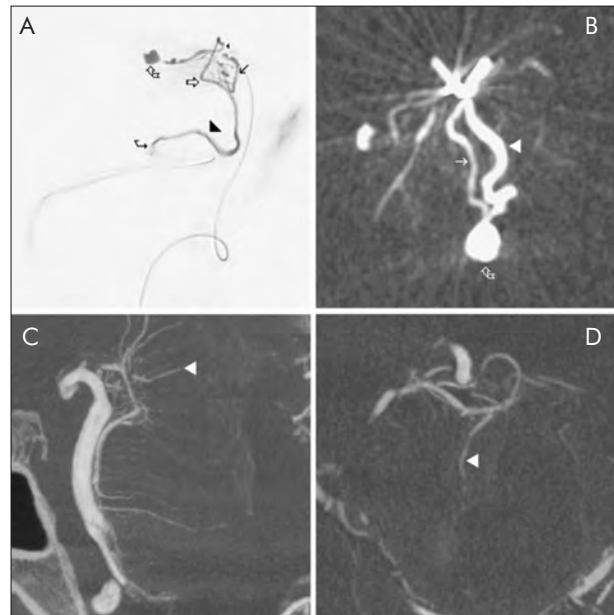


Figure 2. Angioarchitecture before thrombosis (A and B): Superselective injection of the feeding paramedian mesencephalic perforator artery of the left P1 segment (black arrow on figure A, white arrow on B), with filling of the pseudoaneurysm-like dilatation at the fistulous point (curved arrow). The draining paramedian parenchymal vein is enlarged (small black arrowhead on A, white arrowhead on B), draining through the peduncular into the median pontine vein (open arrow on A), then into the transverse pontomedullary (black arrowhead on A) and superior petrosal vein, joining the superior petrosal sinus (broken arrow on A). Intra-arterial contrast enhanced cone-beam CTA of the basilar artery, with the arterial and the paramedian venous anatomy in sagittal and transverse sections (C and D). The somewhat dilated paramedian transmedullary vein is still visible (white arrowhead), however the pseudoaneurysm and the feeding artery have disappeared

mately at the level of the red nucleus, fed by a paramedian mesencephalic branch of the left proximal P1 segment (**Figure 1.C** and **Figure 2.A**). The fistulous point was at a hairpin curve – at this time with an already 2 mm dilatation – and draining transparenchymally parallel to the feeder into the peduncular – median pontine – transverse pontomedullary and superior petrosal vein to finally reach the superior petrosal sinus.

The patient showed improving (**Figure 2.B**) alertness, but still severe right hemiparesis and eye-movement disorder. Due to the growing vascular dilatation at the fistulous point, the risk of re-rupture was considered high and treatment aiming exclusion urged. Because the small size of the perforator and its normal parenchymal branches en passage, a trans-arterial embolization was not con-

sidered. Before considering open surgery, a trans-venous approach was planned to evaluate if the fistula and pseudo-aneurysm occlusion was feasible. Two weeks after bleeding and one week after the diagnostic catheter study, the DSA aiming for trans-venous catheterisation demonstrated the complete disappearance of the fistula and of the pseudo-aneurysm. The patient was managed further conservatively, never re-bled, but due to an unfavorable general evolution she died one month after initial hemorrhage. A written informed consent for patient information and images to be published could not be obtained due to this reason.

Discussion

The so-called parenchymal micro-AVMs are well described types of CNS vascular malformations, which typically show multiple AV-connections in the brain parenchyma, resembling a small AVM nidus. On the other hand, direct, single whole AV-fistulas are well known entities on the pial surface of the brain or spinal cord surface, and are called pial AV-fistulas^{1, 2}. However, the direct, intra-parenchymal single hole arterio-venous fistulas, as illustrated with the above case, have not yet been described as to our knowledge. Concerning the genesis of such a lesion, we may raise two possible

aetiologies. 1: a pre-existing, parenchymal AV-fistula, with rupture and pseudo-aneurysm formation. This theory was not supported by an MR study of the brain 11 years before the event, which showed normal parenchymal structure at the level of the later bleeding, but also not excluding the pre-existence of a small fistula. 2: midbrain bleeding, either spontaneous or from a pre-existing micro aneurysm of the paramedian mesencephalic perforator artery, of type III^{3, 4}, with secondary fistula and pseudo-aneurysm formation. The mechanism of fistula formation could be in this case explained by close anatomical proximity of the paramedian mesencephalic perforator artery and the parallel running paramedian parenchymal vein⁵: the perforator artery bleeding or micro-aneurysm rupture may have damaged the wall of a parenchymal vein, leading to fistula formation. This phenomenon would resemble peripheral secondary AV-fistula formation mechanisms, as seen in femoro-femoral, vertebro-jugular, hepatic or pulmonary AV-fistula formations. This latter theory would be supported by the spontaneous thrombosis of the fistula and of the pseudo-aneurysm, which is rather rare in pre-existing AVMs⁶.

CONFLICT OF INTEREST

The Authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Berenstein A, Lasjaunias P. Surgical neuroangiography: Vol. 2: Clinical and endovascular treatment aspects in adults. Springer Science & Business Media; 2012.
2. Han SJ, Englot DJ, Kim H, Lawton MT. Brainstem arterio-venous malformations: Anatomical subtypes, assessment of "occlusion in situ" technique, and microsurgical results. *J Neurosurg* 2015;122(1):107-17. <https://doi.org/10.3171/2014.8.JNS1483>
3. Vargas J, Walsh K, Turner R, Chaudry I, Turk A, Spiotta A. Lenticulostriate aneurysms: A case series and review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2015;7(3):194-201. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-010969>
4. Satti SR, Vance AZ, Fowler D, Farmah AV, Sivapatham T. Basilar artery perforator aneurysms (bapas): Review of the literature and classification. *J Neurointerv Surg* 2016. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012407>
5. Hassler O. Venous anatomy of human hindbrain. A stereomicroangiographic study of the venous angio-architecture and the venous areas of drainage. *Arch Neurol* 1967;16(4):404-9. <https://doi.org/10.1001/archneur.1967.00470220068007>
6. Patel MC, Hodgson TJ, Kemeny AA, Forster DM. Spontaneous obliteration of pial arteriovenous malformations: A review of 27 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(3):531-6.

SARS-COV-2-FERTŐZÉS SZÖVŐDMÉNYEKÉNT KIALAKULT ENORMIS NAGYSÁGÚ CAROTISTHROMBUS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

KONCZ Júlia¹, OROSZ Viktor², SÜLYOK Zoltán³, ANDRÁS Emőke², KÁDÁR Balázs⁴, OLÁH Csaba^{1, 5}

¹BAZ Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Intervenciós Radiológia Osztály, Miskolc

²Markhot Ferenc Kórház, Neurológia Osztály, Eger

³BAZ Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Neurológia Osztály, Miskolc

⁴BAZ Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Osztály, Miskolc

⁵BAZ Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Idegsebészeti Osztály, Miskolc

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0129> | www.elitmed.hu

TREATMENT OPTIONS FOR ENORMOUS CAROTID THROMBUS AS A COMPLICATION OF SARS-COV-2 INFECTION

Koncz J, MD; Orosz V, MD; Sulyok Z, MD; András E, MD; Kádár B, MD; Oláh Cs, MD

Ideggyógy Sz 2021;74(3–4):129–134.

SARS-CoV-2-pozitív betegeknél megfelelő neurológiai tünetek megjelenése esetén mindig gondolnunk kell carotisbifurcatio-macrothrombusra. Kialakulásában fontos szerepet játszik a vírusos endotheliitis, a szisztémás gyulladás és a citokinvihar által okozott hypercoagulopathiás állapot. Két beteget kezeltünk SARS-CoV-2-fertőzés szövődményeként kialakult carotisbifurcatio-macrothrombus miatt. Eltérő kezelési stratégiát alkalmazva mindkét esetben sikerült a lágy macrothrombust eliminálni és a betegek neurológiai állapotát javítani. Az intravénás thrombolysis, a filteres védelemben végzett akut carotis-stentelés és az aspirációval végzett mechanikus thrombectomia is effektív kezelési lehetőség lehet.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, carotisthrombus, carotisstentelés, mechanikus thrombectomia, akut ischaemiás stroke

In SARS-CoV-2 positive patients with corresponding neurological symptoms the presence of carotid bifurcation macrothrombus should always be considered. Hypercoagulopathy caused by viral endotheliitis, systemic inflammation and cytokine storm play an important role in its development. Here we present two patients treated with different treatment strategies because of carotid bifurcation macrothrombus as a complication of SARS-CoV-2 infection. In both cases, the soft macrothrombus was eliminated and the patients' neurological condition were improved. Intravenous thrombolysis, acute carotid stenting with embolic filter protection device and mechanical thrombectomy with aspiration are effective treatments.

Keywords: SARS-CoV-2, carotid thrombosis, carotid stenting, mechanical thrombectomy, acute ischemic stroke

Levelező szerző (correspondent): Dr. OLÁH Csaba, BAZ Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Idegsebészeti Osztály; 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76. Telefon: +36303706023, e-mail: olahcs@gmail.com

Érkezett: 2020. január 5. Elfogadva: 2021. február 4.

Az új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) által a világon közel 100 millió ember fertőződött meg, és közel 2,2 millió ember halt meg. A Covid-19 betegség legsúlyosabb következménye a halálos kimenetelű kétoldali tüdőgyulladás¹. A SARS-CoV-2 vírus a légzőrendszer mellett számos más szervet is megbetegíthet. A vírus felszínén elhelyezkedő tüskeproteinek a 2-es típusú angiotenzin-

konvertálóenzim- (ACE2-) receptorhoz csatlakoznak². ACE2-receptorok expresszálódnak a légutak epitheliában, a tüdő parenchimájában, a vesesejtekben, a vékonybélben, az erek endotheliában, az izomsejtekben, az astrocytáknak és az oligodendroglia²⁻³. Leggyakoribb idegrendszeri tünetek a szaglás és ízérzés elvesztése, fejfájás, izomfájdalmak, epilepsziás roham, tudatzavar²⁻⁵. A neu-

roinvázió az olfactorius idegen transzszinaptikus terjedéssel, az agyi erek endotheliumán vagy a vér-agy gáton át történő leukocytamigráció által lehetséges meningoencephalitist, metabolikus-toxikus encephalopathiát, vérzéses vagy ischaemiás stroke-ot, sinusthrombosit, myelitist, carotidissectiót, carotis lágy thrombust okozva²⁻⁸.

SARS-Cov-2-fertőzés esetén a betegek 3–5%-ában fordul elő stroke⁸. Covid-19 esetén 7-szer gyakrabban jelentkezik lágyulós stroke, mint influenzafertőzés során⁹. Akut stroke esetén a Covid-19 lefolyása súlyosabb, és fordítva is igaz: a SARS-CoV-2-fertőzötteknél az akut stroke lefolyása súlyosabb⁸. Covid-19 betegség szövődményeként létrejövő stroke kialakulásában fontos szerepe van a coagulopathiának, az agyi erek vírusinváziójának, a centrális cardiovascularis diszregulációnak, a kardiogén embolisatióknak és az atheroscleroticus plakk rupturájának⁸. New York-i, párizsi és egy multicentrikus vizsgálat szerint a Covid-19-fertőzés esetén a nagyérelzáródással járó lágyulós stroke-os betegek átlagéletkora 15 évvel alacsonyabb, mint a SARS-Cov-2-negatív betegeké, illetve a SARS-Cov-2-pozitív stroke- (vérzéses és ischaemiás együtt) betegek 27%-a 50 évesnél fiatalabb volt^{9, 10}. Néhány vizsgálat szerint az akut ischaemiás stroke-ot elszenvedő Covid-19-betegek inkább idősebbek és vascularis rizikófaktorokkal terheltebbek⁸.

A SARS-Cov-2-fertőzés során (véltetően a citokinvihar következtében) rapid módon (néhány óra alatt) alakulhat ki a carotisbifurcatio óriás lágy thrombusa^{7, 9-12}. A macrothrombus rövid időn belül teljes occlusiót okozhat vagy embolusok szakadhatnak le az intracranialis erek irányába. Li és munkatársai szerint a Covid-tünetek megjelenése után a 10. napon a legnagyobb a valószínűsége a carotismacrothrombus kialakulásának¹³. Úgy tűnik, hogy a Covid-19-pneumonia súlyossága és a carotismacrothrombus kialakulása között nincs szoros összefüggés¹³.

A Covid-19-pandémia során 10 napon belül két beteget kezeltünk SARS-Cov-2-fertőzés szövődményeként kialakult enormis nagyságú carotisthrombus miatt. A két betegnél eltérő kezelési stratégiát alkalmaztunk, de mindkét esetben sikerült a lágy macrothrombust eliminálni, és a betegek neurológiai állapotát javítani.

Első beteg

A 61 éves, korábban lényeges betegséggel nem bíró férfi beteget Covid-19-pneumonia miatt kezelték. Tünetkezdet utáni 18. napon hirtelen jobb oldali hemiparesis és szenzomotoros aphasia alakult ki, a



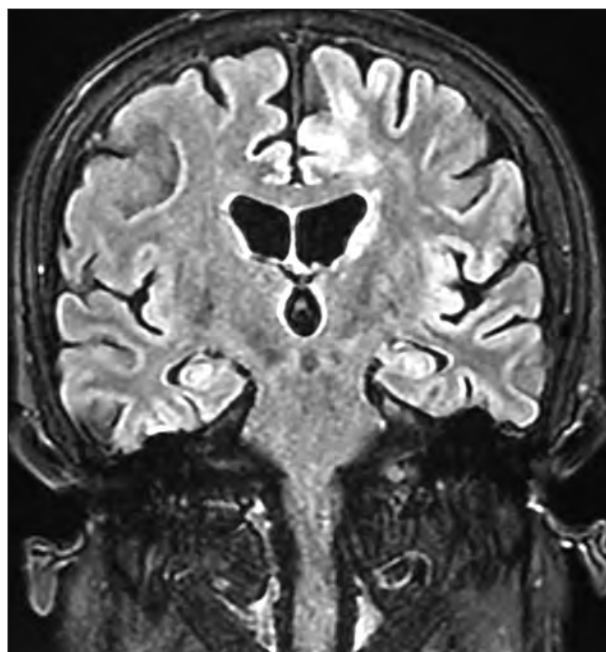
1.A ábra. Első beteg, DSA: bal carotis interna macrothrombus. (A nyilak a thrombus elejét és végét jelzik)

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS-) pontszáma 14 volt. Koponya-CT-n friss ischaemia nem látszott. CT-angiográfiával (CTA) a bal arteria carotis communis (ACC) distalis részén és az arteria carotis interna (ACI) eredésénél szubtotális stenosiszt okozó, hatalmas lágy thrombus igazolódott, emellett a bal arteria cerebri anterior (aca) az eredését követően elzáródott. A beteg thrombocytaszáma 26 000 volt. A katéteres beavatkozást az ictust követő 7. órában kezdtük el. DSA-vizsgálat megerősítette a CTA-n látottakat (**1.A ábra**). A beavatkozás a beteg éber állapotában zajlott. A macrothrombus lágy jellege és jelentős nagysága miatt a mechanikus thrombectomiát még folyamatos aspiráció mellett is kockázatosnak tartottuk a distalis embolisatio veszélye miatt. A thrombus és a legnagyobb rendelkezésre álló stent átmérője közötti jelentős eltérés miatt (6–9,5 mm) kis esélyt láttunk arra, hogy frag-



1.B ábra. Első beteg, DSA: Emboshield filter védelmében történt stentelés utáni állapot. (A nyílak a stent végpontjait mutatják)

mentálódás nélkül, egyben el tudjuk távolítani a thrombust, így filteres védelemben kivitelezett carotisstentelés (zárt cellás carotisstentet alkalmazva) mellett döntöttünk. Intraarteriálisan adott 5000 E heparin, 20 mg eptifibatid, 100 mg acetilszalicilsav és 0,5 mg atropin után Emboshield embólia protekcións filter (Abbott) védelmében, előtágítás nélkül 7 mm átmérőjű, 4 cm hosszú Wallstentet (Boston Scientific) helyeztünk be a thrombusnak megfelelően. A lágy thrombus teljesen az érfalnak préselődött, utótágításra nem volt szükség (**1.B ábra**). Eltávolítását követően a filterben egy kisebb thrombust találtunk. Ezt követően a bal aca-thrombus mechanikus thrombectomiáját és aspirációját végeztük több alkalommal. Kisebb thrombusok ürültek, de az aca rekanalizációját nem sikerült elérnünk. A beavatkozás végére a beteg beszéde kissé



2. ábra. Első beteg, MR, flair – coronalis sík: a hyperintens területek a keringési zavart igazolják

javult, és a jobb végtagok mozgásában is minimális javulás következett be. Kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelést kapott. Állapota tovább javult, NIHSS-értéke 6 pontra csökkent a beavatkozást követő 10. napon. Koponya-MR-vizsgálaton a bal aca- és arteria cerebri media területnek megfelelően kisebb lágyulások igazolódtak (**2. ábra**).

Második beteg

71 éves obes, hypertoniás, ischaemiás szívbeteg férfi ictalis bal oldali hemiparesise, szenzomotoros aphasiája SARS-CoV-2 PCR-tesztel igazolt Covid-19 légúti tüneteinek kezdete után 8 nappal alakult ki. Koponya-CT-vizsgálat akut lágyulást vagy vérzést nem igazolt. CTA a jobb arteria cerebri inferior (aci) eredésénél 4 cm hosszú, szubtotális elzáródást okozó lágy thrombust ábrázolt (**3. ábra**). NIHSS 24 pont mellett a tünetkezdet után 4 órával thrombolysist végeztünk. Intubáció során légúti vérzést észleltünk. Neurológiai állapota nem javult, kétoldali súlyos Covid-19-pneumonia miatt kialakult légzési elégtelenség következményeként lélegeztetésre szorult. Angiográfiás vizsgálat során a jobb aci eredése után 4,5 cm hosszú szakaszon szubtotális elzáródást okozó lágy thrombus töltötte ki a lument (**4.A ábra**). Aspiráció mellett két alkalommal 6 mm-es stentretreiverrel (NeVa, Vesalio) sikeres mechanikus thrombectomiát végeztünk (**4.B, C ábra**). A lágy thrombust teljes mértékben



3. ábra. Második beteg, CTA: Jobb arteria carotis interna macrothrombus intakt intracranialis keringés mellett

sikerült eltávolítani (**5. ábra**), de ettől distalisán egy excentrikus stenosis maradt fenn, ami mellett jó áramlást észleltünk (**4.C ábra**). A visszamaradt súlyos fokú carotisszűkület stentelését és ballonos tágítását a procedúrát követő thrombocytaaggregáció-gátló (TAG-) kezelés magas vérzéses kockázata miatt akutan nem végeztük el. Két nap múlva készült koponya-CT-vizsgálaton friss lágyulás nem igazolódott. A még mindig lélegeztetett beteg a szedáció rövidebb ideig tartó mérséklése során szemét nyitotta, és végtagjait spontán mozgatta.

Megbeszélés

Egy nagyobb egycentrumos tanulmány szerint SARS-Cov-2-pozitív betegek 5%-ánál alakul ki ischaemiás stroke, 0,5%-ánál agyvérzés és 0,5%-ánál sinusthrombosis¹³. Az ischaemiás stroke több mint 40%-a nagyérbetegség, 30%-a kisérbetegség talaján alakul ki, 30%-a cardialis eredetű¹³. A betegek D-dimer-szintje a normális érték 12-szerese volt, ami hypercoagulopathiás állapotra utal¹³.



4.A ábra. Második beteg, DSA: Jobb arteria carotis interna macrothrombus. (A nyilak a thrombus elejét és végét jelzik)



4.B ábra. Második beteg, DSA: Első mechanikus thrombectomia utáni állapot. (A nyilak a thrombus elejét és végét jelzik)



4.C ábra. Második beteg, DSA: A második mechanikus thrombectomia által a lágy thrombust teljesen eltávolítottuk, ettől proximálisan stenosis maradt vissza. (A nyílak a residualis szűkület elejét és végét jelzik)

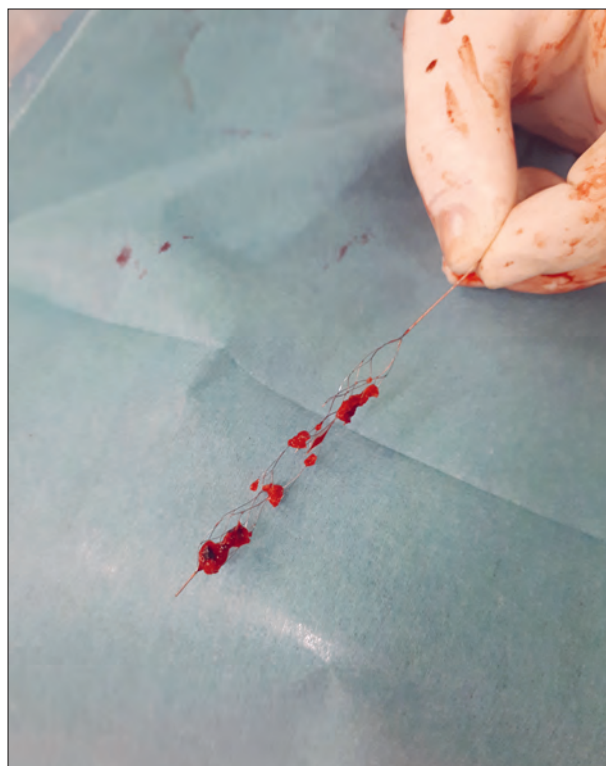
Mohamud és munkatársai hat olyan esetet közöltek, amikor a carotisoszlásban rapid módon macrothrombus alakult ki SARS-Cov-2-pozitív betegeknél¹². Egy betegnél thrombolysist, egy betegnél sürgős endarterectomiát, három betegnél mechanikus thrombectomiát alkalmaztak, egy betegnél semmilyen beavatkozás nem történt¹².

Cappellari 75 olasz stroke-centrum bevonásával Covid-19-fertőzött ischaemiás stroke beteg komplex retrospektív elemzését végezte. A SARS-CoV-2-pozitív stroke-betegek mortalitása és morbiditása rosszabb, mint a Covid-negatív betegeké, de a vérzéses szövődmények aránya nem volt magasabb¹⁴. Hosseini és munkatársai Covid-19-pneumóniás betegnél igazoltak arteria carotis communis és interna lágy macrothrombust. Antikoaguláns kezelést alkalmaztak, melynek hatására a beteg tünetei javultak¹⁵.

SARS-CoV-2-pozitív betegeknél hirtelen neurológiai tünetek kialakulásakor gondolni kell a rapid módon létrejövő carotisbifurcatio-macrothrombusra¹²⁻¹⁵. TAG-kezeléssel SARS-Cov-2-pozitív betegeknél ezen thrombusok kialakulásának kockázata csökkenthető¹²⁻¹⁵. Ezek a thrombusok lágyak, és nagyon hajlamosak az intracranialis embo-

lisatióra^{3, 9, 12-15}. Fontos, hogy gyors diagnózist követően hatékony terápia valósuljon meg, melynek célja a thrombus eliminációja révén a keringés rendezése és az intracranialis embolisatio megakadályozása^{9, 12-15}.

Ezen kórkép kezelésére nemzetközi irányelvek nem állnak rendelkezésre, a legtöbb SARS-CoV-2-pozitív carotisbifurcatio-macrothrombus kezelésére vonatkozó publikáció esetismertetés. A legnagyobb betegszámú közleményben is csak hat beteg esetét mutatják be. Carotisbifurcatio lágy macrothrombus kezelési lehetőségei az intravénás thrombolysis, az antikoaguláció, az endarterectomia, az embolia protektív filteres carotisstentelés és a mechanikus thrombectomia. A nemzetközi irányelvek betartása mellett mindig egyénre szabott kezelést kell alkalmazni. Figyelembe kell venni a thrombus nagyságát, lokalizációját, az intracranialis embolisatio hiányát vagy jelenlétét, a beteg pulmonalis és cardialis állapotát, neurológiai tüneteit és az ictus időpontját. A legújabb nemzetközi irányelv és konszenzus szerint intravénás thrombolysis SARS-CoV-2-pozitív betegeknél is 4,5 órán belül jön szóba¹³. Nem javasolt a thrombolysis, ha Covid-19-endocarditis is fennáll, és nagy körültekintéssel adható hepatopathia esetében. Ha nincs intracranialis embolia, a lágy carotisbifurca-



5. ábra. Második beteg: Az első mechanikus thrombectomia során eltávolított lágy thrombusdarabok

tio-thrombus endarterectomiával is eltávolítható. Hátránya, hogy altatást igényel, és ha embolisatio következik be a beavatkozás során, akkor nem kezelhető érsebészeti módon. Mechanikus thrombectomy alkalmazása során az irányelvek mérvadóak. Fontos, hogy stentretreiveres thrombectomy során effektív aspirációt végezzünk, meg-

akadályozva az instabil és szakadékonny macrothrombus thromboembolisatióját. Filteres védelemben végzett – pre- és poszt dilatáció nélküli – carotisstenózis is jó kezelési stratégia lehet. Fontos, hogy lehetőleg zárt cellás stentet alkalmazzunk. Hátránya, hogy kettős TAG-kezelést igényel, ami növeli a vérzéses szövődmények kockázatát.

IRODALOM

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
2. Divani AA, Andalib S, Napoli M, Lattanzi M, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020;29:104941. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
3. Doo FX, Kassimb G, Leftona DR, Patterson S, Phama H, Belani P. Rare presentations of COVID-19: PRES-like leukoencephalopathy and carotid thrombosis. *Clinical Imaging* 2021;69:94-101. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.07.007>
4. Bereczki D, Stang R, Böjti P, Kovács T. A SARS-CoV-2 koronavírus által okozott Covid-19 járvány neurológiai vonatkozásai. *Ideggyógy Sz* 2020;73:171-5. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0171>
5. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology* 2020;94:809-10. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009455>
6. Szóts M, Péterfi A, Gerőly J, Nagy F. COVID-19-encephalitis-esetünk és a betegség egyéb neurológiai szövődményei. *Ideggyógy Sz* 2020;73:427-30. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0427>
7. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. A review. *JAMA Neurol* 2020;77:1018-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
8. Böjti PP, Bereczki D. COVID-19 és az akut stroke kapcsolata. *Epidemiológia és patofiziológia. Metabolizmus* 2020;18:311-4.
9. Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol* 2020;19:713-15. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30272-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30272-6)
10. Taylor BES, Khandelwal P, Rallo MS, Patel P, Smith L, Sun H, et al. Outcomes and spectrum of major neurovascular events among COVID-19 patients: A 3-center experience. *Neurosurgery Open* 2020;3:okaa008. <https://doi.org/10.1093/neuopn/okaa008>
11. Escalard S, Maier B, Redjem H, Delvoye F, Hébert S, Smajda S. Treatment of acute ischemic stroke due to large vessel occlusion with COVID-19. *Stroke* 2020;51:2540-3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031011>
12. Mohamud AY, Griffith B, Rehman M, Miller D, Chebl A, Patel SC. Intraluminal carotid artery thrombus in COVID-19: another danger of cytokine storm? *AJNR* 2020;74:1-6. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6674>
13. Qureshi AI, Abd-Allah F, Fahmi Senani A, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Internat J of Stroke* 2020;15:540-54. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>
14. Cappellari M, Zinib A, Sangallic D, Cavallinid A, Reggiani M, Sepef FN, et al. Thrombolysis and bridging therapy in patients with acute ischaemic stroke and Covid-19. *Eu J of Neurology* 2020;27:2641-5. <https://doi.org/10.1111/ene.14511>
15. Hosseini M, Sahajwani S, Zhang J, Toursavatkohi S, Ucu-zian A. Delayed stroke after hospitalization for COVID-19 pneumonia from common and internal carotid artery thrombosis. *J of Vasc Surgery Cases and Innov Techniques* 2020;20:30195-7. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.11.001>

CAUSE OF RECURRENT RHABDOMYOLYSIS, CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE II DEFICIENCY AND NOVEL PATHOGENIC MUTATION

Nafiye Emel ÇAKAR¹, Zeynep GÖR¹, Gözde YEŞİL²

¹Department of Pediatric Metabolism, Okmeydanı Training and Research Hospital Istanbul, Turkey

²Department of Medical Genetics, Bezmialem Vakıf University Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0135> | www.elitmed.hu

ÚJ PATOGÉN MUTÁCIÓ KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ KARNITIN-PALMITOIL-TRANSZFERÁZ II-HIÁNNYAL MAGYARÁZHATÓ ISMÉTLŐDŐ RHABDOMYOLYSIS

Çakar NE, MD; Gör Z, MD; Yeşil G, MD

Idégyogy Sz 2021;74(3–4):135–138.

Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency is an autosomal inherited metabolic disorder in which the β -oxidation of the long chain fatty acids is defective. The clinical presentation may be in various forms; it presents itself in the severe form during neonatal and infantile periods and as the less severe myopathic form in the school age and adolescence. While the severity of the rhabdomyolysis attacks varies, occasionally the clinical course may be complicated with acute renal failure. Acylcarnitine analysis may help in the diagnosis of CPT II, but its normality does not indicate the absence of the disease. If there is strong suspicion, genetic analysis should be performed on the cases. In this article, we present a 15-year-old male patient who had two rhabdomyolysis attacks triggered by infection and starvation. Acylcarnitine analysis of the case was normal, CPT II deficiency was considered when the history was evaluated, and CPT II gene c.137A>G (p.Gln46Arg) homozygous novel pathogenic mutation was detected. CPT II deficiency is one of the most common causes of metabolic rhabdomyolysis in patients with recurrent episodes of rhabdomyolysis.

Keywords: carnitine palmitoyltransferase II deficiency, rhabdomyolysis, myalgia

A karnitin-palmitoil-transzferáz II- (CPT II-) hiány egy autoszomálisan öröklődő anyagcsere-rendellenesség, amelyben a hosszú láncú zsírsavak β -oxidációja hiányos. A klinikai megjelenés különféle formában lehetséges; súlyos formájában jelentkezik újszülötkorban és infantilis időszakban, míg iskolás- és serdülőkorban a kevésbé súlyos myopathiás formában jelentkezik. Bár a rhabdomyolysisrohamok súlyossága változó, a klinikai lefolyást esetenként akut veseelégtelenség komplikálhatja. Az acilkarnitin-elemzés segíthet a CPT II diagnosztizálásában, de az eredmény normalitása nem jelzi a betegség hiányát. Erős gyanú esetén genetikai elemzést kell végezni. Ebben a tanulmányban egy 15 éves fiú beteg esetét mutatjuk be, akinek két, fertőzés, illetve éhezés által kiváltott rhabdomyolysisroham volt. Az acilkarnitin-elemzés eredménye normális volt, a kórtörténet értékelésénél figyelembe vettük a CPT II-hiányt, és kimutattuk a CPT II gén c.137A>G (p.Gln46Arg) új patogén homozigóta mutációját. A CPT II-hiány a metabolikus rhabdomyolysis egyik leggyakoribb oka az ismétlődő rhabdomyolysis epizódoktól szenvedő betegek esetén.

Kulcsszavak: karnitin-palmitoil-transzferáz II-hiány, rhabdomyolysis, izomfájás

Correspondent: Nafiye Emel ÇAKAR, MD, Okmeydanı Research and Training Hospital, Department of Pediatric Metabolism; Darulaceze Street No:25 Postal Code: 34382 Okmeydanı Sisli, İstanbul, Turkey. Phone: +905052702923, fax: 0212 221 78 00, e-mail: dremelyaman@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2036-4082>

Érkezett: 2020. március 11. Elfogadva: 2020. június 11.

Rhabdomyolysis is a commonly seen medical condition which presents itself as muscle pain, muscle weakness and darkening of urine color¹. As the detection of myoglobin in serum and urine is

not practical clinically, serum creatine kinase (CK) level is a better marker for the diagnosis and the follow-up². The most important complication of rhabdomyolysis is acute renal failure, which is seen in

7% of the cases³. Rhabdomyolysis may be triggered by many factors such as trauma, exercise, infections, drugs and metabolic disorders.

The most common metabolic cause of recurrent rhabdomyolysis attacks in children is carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency. CPT II deficiency should be considered in the differential diagnosis, especially in the presence of infections and starvation-induced rhabdomyolysis in school childhood and adolescent period. Acylcarnitine analysis may be pathologic or normal. CPT II gene analysis can be performed if the metabolic tests are normal in cases where the disease is considered.

In this article, a pediatric patient who had recurrent rhabdomyolysis attacks and was diagnosed with CPT II deficiency at the age of fifteen, is presented. In the *CPT II* gene analysis of the patient whose acylcarnitine analysis was normal, c.137A>G (p.Gln46Arg) homozygous novel pathogenic mutation was detected.

Methods

We performed whole gene sequencing using Illumina Miseq Next Generation Sequencing platform and found a homozygous A>G change in exon 1 (Chr1(GRCh37):g.53662752A>G by sanger sequencing. The variant was observed in TOPMED database with a minor allele frequency of G=0.00001 however have not been reported as a disease-causing mutation till date. Prediction programs seemed to be agreed about a deleterious affect (SIFT:0.003, Provean: -2.94, mutationtaster:0.99) and revealed high conservation score as well (PhastCONS:1, PhyloP:3.64)⁴.

Case presentation

A fifteen-year-old male patient was presented to our clinic for the complaints of muscle weakness and recurrent muscle pain.

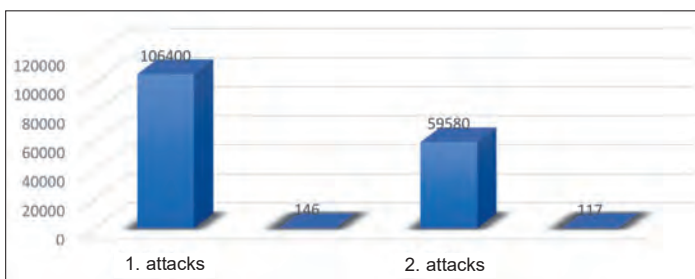


Figure 1. Creatine kinase values (between attacks and during attacks)

The past medical history revealed no illness till the age of six, afterwards he was known to have had two rhabdomyolysis attacks at the age of six and ten.

He was admitted to hospital firstly at the age of six for fever, sore throat, generalized muscle pain and darkening of urine color. During the admittance, his serum creatinine kinase (CK) level was found to be 106400 U/L (55-170 U/L), serum alanine transaminase (ALT) was 720 U/L (0-55 U/L), serum aspartate transaminase (AST) level was 438 U/L (5-34 U/L) and serum lactate dehydrogenase level (LDH) was 1217 U/L (0-248 U/L) (**Figure 1**). The infection markers were found higher than the reference levels and he received intravenous fluid replacement therapy and antibiotic therapy. The abdominal and urinary ultrasonography, echocardiography, viral serology for TORCH, EBV and hepatitis A, B and C were all found to be normal. On the eighth day of admittance the serum CK level was dropped to 146 U/L. The ALT and AST levels were 32 U/L and 35 U/L, respectively and the LDH level was 447 U/L, his fever was regressed, and the urine color turned to normal, so he was discharged and started being followed up as outpatient.

During the follow-up period, the electromyography, the molecular work-up for Duchenne and Becker muscular dystrophies, the enzyme work-up for Pompe disease, the ophthalmologic examination for metabolic disorders were done but none of the results were pathological.

His second admittance was at the age of ten for generalized muscle pain and darkening of urine color, which was seen after a period of prolonged fasting. On the day of admittance, the serum CK level was 59580 U/L, the serum ALT level was 584 U/L, the serum AST level was 414 U/L and the serum LDH level was 1098 U/L (**Figure 1**). The patient received intravenous fluid replacement therapy again, the echocardiography was repeated and normal. The acylcarnitine profile and organic acid analysis in urine showed no pathological results. In the acylcarnitine analysis, C16 (palmitoylcarnitine) 2.59 $\mu\text{mol/L}$ (0.01-7.85 $\mu\text{mol/L}$), C18:1 (oleoylcarnitine) 1.24 $\mu\text{mol/L}$ (0.01-2.00 $\mu\text{mol/L}$) were found. On the fifth day of admittance the serum CK level was dropped to 117 U/L and the urine color turned to normal, so he was discharged again.

On the family history, his two siblings were found to be healthy, the patient was the third child of a second-degree consanguineous marriage. His mother's brother deceased at the age of twenty-two due to an unknown illness causing muscle weakness.

On the physical examination, his height and weight were both on the 90th-97th percentile. His

general appearance was fine and on the neurological examination the muscle strength on the proximal and distal extremities was 4/5 on the upper and lower extremities either. The deep tendon reflexes were normoactive and symmetrical on both the upper and the lower extremities as well. The results of the examination of the other systems were all normal and his intellectual capacity was found to be normal too. On the laboratory work up, the serum CK level was 153 U/L, the serum ALT level was 105 U/L, the serum AST level was 50 U/L and the serum LDH level was 201 U/L. The serum creatinine level (0.56 mg/dL) and the serum blood urea nitrogen level (11 mg/dl) were in the normal range. The repeated acylcarnitine profile and the organic acid analysis in urine revealed no pathology.

Due to the consanguineous marriage of the parents (cousin), the exitus history of the mother's brother, the triggering of the rhabdomyolysis attacks by infection and fasting and the normal laboratory results between attacks, the attacks were thought to be related to a metabolic disorder. The past medical history and the laboratory evaluation were correlated with metabolic myopathy, but no abnormal results suggested CPT II deficiency, which causes recurrent rhabdomyolysis attacks, thus the molecular analysis for CPT II gene was done. A homozygotic c.137A>G (p.Gln46Arg) mutation on CPT II gene was detected. A heterogeneous mutation of c.137A>G (p.Gln46Arg) in the CPT II gene was also detected in the patient's parents (**Figure 2**). The detected mutation and the prediction programs seemed to be agreed about a deleterious effect and revealed high conservation score as well.

Discussion

Rhabdomyolysis during childhood may be seen due to trauma, infections, excessive exercise and metabolic disorders. Among metabolic causes, multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD), mitochondrial disorders, lipid metabolism disorders and glycogen metabolism disorders (McArdle's disease) may lead to rhabdomyolysis attacks.

CPT II deficiency is one of the lipid metabolism disorders and one of the most common metabolic causes of rhabdomyolysis. CPT II enzyme is located on the inner mitochondrial membrane and part of the enzyme complex which takes part in energy production by carrying the long chain fatty acids from the cytosol into the mitochondrial membrane. In CPT II deficiency, energy cannot be generated from long chain fatty acids during catabolic processes⁵.

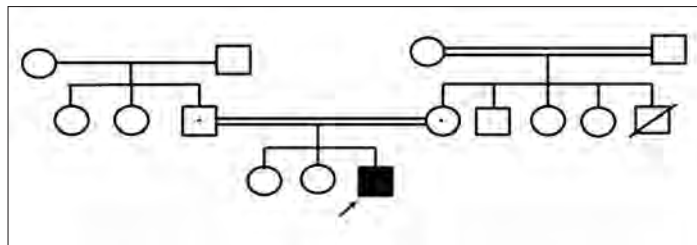


Figure 2. Pedigree analysis of the family. A case of homozygous c.137A>G (p.Gln46Arg) mutation in the CPT II gene, patient's parents have heterozygous c.137A>G (p.Gln46Arg) mutation in the CPT II gene

CPT II deficiency is autosomal recessively inherited and may present itself in various forms. The neonatal and the infantile form progresses severely with hypoglycemia, cardiomyopathy, convulsion and acute liver failure. The classical myopathic form presents itself as muscle pain, muscle weakness and rhabdomyolysis attacks triggered by cold, stress, exercise, fasting, infections and drugs⁶. Although the attacks are mostly benign, occasionally they may cause life threatening rhabdomyolysis⁷. In our case, the recurrent attacks of rhabdomyolysis, which are triggered by fasting and infections, were present as well.

Due to the mostly asymptomatic character of the disorder and the normal laboratory results between the attack periods, diagnosis may be delayed. The acylcarnitine profile in CPT II deficiency may show high acylcarnitine levels but also may be totally normal in repeated work-up, as it was in our case.

In acylcarnitine analysis, C16, C18:1 and C16+ C18:1/C2 ratio increase may support CPT II deficiency, but it may be completely normal too⁸. Thus, the normal acylcarnitine profile does not exclude the diagnosis. The diagnostic workup of tests regarding recurrent rhabdomyolysis frequently includes a muscle biopsy. Muscle biopsies in CPT II deficiency are normal or may show nonspecific myopathic changes⁹. In addition, electromyography may show no specific findings and not diagnostic for CPT II deficiency.

For diagnosis, a CPT II enzyme analysis may be done and genetical analysis is required for the definite diagnosis. When the medical history and clinical findings raise the suspect for the disease, the diagnosis may be confirmed by genetical testing^{10, 11}. The common mutation in the myopathic form of CPT II deficiency is the p.Ser113Leu mutation.

The aim of the therapy for the myopathic form of CPT II deficiency is preventing rhabdomyolysis attacks thus some precautions must be taken, and a specific diet must be initiated. The diet must be re-

gulated with avoiding prolonged fasting and excessive exercise, carbohydrate rich meals before exercise periods, restricting the consumption of long chain fatty acids and increasing the consumption of middle chain fatty acids instead.

Metabolic disorders must be kept in mind for the differential diagnosis of recurrent rhabdomyolysis attacks. The consanguineous marriage of the parents, suspicious cases in the family of the patient and the history of an unknown cause of death among family members must raise the suspicion for the metabolic cause. It must be kept in mind that normal laboratory and metabolic work-up results do not exclude CPT II deficiency. The medical history

and the triggering factors must be evaluated cautiously and in case of any suspicion, the diagnosis of CPT II deficiency must be confirmed by genetic testing. Furthermore, we added the c.137A>G (p.Gln46Arg) homozygous novel pathogenic mutation in the CPT II gene in our patient to the literature.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they have no conflict of interest.

FUNDING

All authors declare that they have no funding.

REFERENCES

1. Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2010;25(1):7-18. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1223-9>
2. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907-12.
3. Topçu Y, Bayram E, Karao lu P, Yi U, Bayram M, Kurul SH. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency in an adolescent presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Pediatr Emerg Care* 2014;30(5):343-4. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000127>
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology *Genet Med* 2015;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
5. Gjorgjievski N, Dzekova-Vidimliski P, Petronijevic Z, Selim G, Dejanov P, Tozija L, et al. Carnitine Palmitoyltransferase II deficiency (CPT II) followed by rhabdomyolysis and acute kidney injury. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6(4):666-8. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.158>
6. Blanc PL, Carrier H, Thomas L, Chavaillon JM, Robert D. Acute rhabdomyolysis with carnitine-palmityl-transferase deficiency. *Intensive Care Med* 1982;8(6):307. <https://doi.org/10.1007/BF01716746>
7. Martín MA, Rubio JC, De Bustos F, Del Hoyo P, Campos Y, García A, et al. Molecular analysis in Spanish patients with muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Muscle Nerve* 1999;22(7):941-3. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199907\)22:7<941::AID-MUS20>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199907)22:7<941::AID-MUS20>3.0.CO;2-Z)
8. Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, et al. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 2017;122(3):67-75. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.011>
9. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005;62(1):37-41. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.1.37>
10. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: genotype-phenotype analysis of 50 patients. *J Neurol Sci* 2014;338(1-2):107-11. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.026>
11. Lehmann D, Motlagh L, Robaa D, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: A review of enzymatic controversy and clinical features. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1). <https://doi.org/10.3390/ijms18010082>

POSSIBLE GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS IN NIEMANN-PICK TYPE C PATIENTS AND MIGLUSTAT TREATMENT

Nafiye Emel ÇAKAR¹, Hasan ÖNAL²

¹Division of Pediatric Metabolism, University of Health Sciences, Okmeydanı Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Division of Pediatric Metabolism, University of Health Sciences, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0139> | www.elitmed.hu

LEHETSÉGES GENOTÍPUS-FENOTÍPUS KORRELÁCIÓK C TÍPUSÚ NIEMANN-PICK-KÓRBAN ÉS A BETEGEK MIGLUSTATKEZELÉSE

Çakar NE, MD; Önal H, MD

Ideggyogy Sz 2021;74(3–4):139–144.

Introduction – Niemann-Pick type C is a rare lysosomal storage disease caused by impaired intracellular cholesterol transport. The autosomal recessive disease is caused by mutations in NPC1 or NPC2 genes.

Methods – Clinical-laboratory features, genotype-phenotype correlation and miglustat treatment response of our patients diagnosed with early infantile Niemann-Pick type C were evaluated.

Results – In this article, four Niemann-Pick type C patients diagnosed in the early infantile period are presented. Common features of our patients were hepatomegaly, splenomegaly, cholestasis and retardation in motor development. Patients 1 and 2 are twins, with homozygous mutation c.2776G>A p.(Ala926Thr) in NPC1 gene and severe lung involvement. Lung involvement, which is mostly associated with NPC2 gene mutation in the literature, was severe in our patients and they died early. In patients 3 and 4, there were respectively c.2972del p.(Gln991Argfs*6) mutation in NPC1 gene and c.133C>T p.(Gln45*) homozygous mutation in NPC2 gene. In these two patients, improvement in neurological findings were observed with treatment of miglustat.

Conclusion – In our twin patients, severe lung involvement was observed. Two of our four early infantile Niemann-Pick type C patients exhibited neurological gains with miglustat treatment.

Keywords: Niemann-Pick type C, NPC1 gene, NPC2 gene, miglustat

Bevezetés – A C típusú Niemann-Pick-kór károsodott intracelluláris koleszterintranszport miatt kialakuló, ritka liszozomális tárolási betegség. Az autoszomális recesszív betegséget az NPC1 vagy NPC2 gén mutációi okozzák.

Módszerek – Értékeljük kora újszülöttkori, C típusú Niemann-Pick-kórral diagnosztizált betegeink klinikai és laboratóriumi tüneteit, a genotípusuk és a fenotípusuk közötti korrelációt és a miglustatkezelésre adott válaszukat.

Eredmények – Tanulmányunkban bemutatjuk négy, C típusú Niemann-Pick-kórral kora újszülöttkorban diagnosztizált beteg esetét. Betegeink közös tünete volt a hepat- és splenomegalia, a cholestasis és a mozgásfejlődés visszamaradása. Az 1-es és a 2-es beteg (ikrek) az NPC1 gén c.2776G>A p.(Ala926Thr) homozigóta mutációjával és súlyos fokú tüdőérintettséggel bírt. A tüdőérintettség, ami a szakirodalom szerint általában az NPC2 gén mutációjával jár együtt, betegeinkben olyan súlyos fokú volt, ami korai halálukat eredményezte. A 3-as és 4-es beteg az NPC1 gén c.2972del p.(Gln991Argfs*6) mutációjával és az NPC2 gén homozigóta c.133C>T p.(Gln45*) mutációjával bír. Ennél a két betegnél miglustatkezelés hatására a neurológiai tünetek javulását figyeltük meg.

Következtetés – Ikerpár betegeinknél súlyos fokú tüdőérintettséget figyeltünk meg. A négy közül kettő, kora újszülöttkori, C típusú Niemann-Pick-kórral diagnosztizált betegünk neurológiai tünetei a miglustatkezelés hatására javultak.

Kulcsszavak: C típusú Niemann-Pick-kór, NPC1 gén, NPC2 gén, miglustat

Correspondent: Dr. Nafiye Emel ÇAKAR, Pediatric Metabolism Department; Kaptan Paşa Mahallesi, Darülaceze Cad. No:25, 34384 Okmeydanı, Şişli, İstanbul, Turkey.

Telephone number: +90 505 2702923, e-mail: dremelyaman@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2036-4082>

Érkezett: 2020. február 21. Elfogadva: 2020. május 24.

Niemann-Pick type C (NP-C) disease is a lysosomal storage disorder with neurovisceral involvement, occurring with a frequency of 1/120.000 and caused by disturbance of intracellular cholesterol transport. The genes in which disease-related mutations occur are NPC1 (95%) or NPC2 (5%)¹.

NP-C is divided into 5 clinical forms according to the age of onset of findings: pre/perinatal (<3 months), early infantile (3 months-<2 years), late infantile (2 years-<6 years), juvenile (classic) (6-15 years), adolescent/ adult form (> 15 years)^{1,2}.

The disease presents with different clinical features at different ages. In the early infantile period, splenomegaly, hepatosplenomegaly, cholestasis and delay of motor development may be seen. Early-onset forms have worse prognosis, with most patients dying before diagnosis. Due to the presence of different clinical findings in patients at different ages, the diagnostic process can be complex and may take a long time¹. Lung involvement has been also described in a few patients with NP-C, mostly with NPC2, in the form of alveolar proteinosis³.

In recent guidelines, the diagnostic steps in suspected NP-C pediatric patients include clinical evaluation, biomarker tests and genetic analysis, respectively. Clinical evaluation of patients is recommended to detect visceral (hepatomegaly, splenomegaly) and neurological abnormalities (developmental delay, vertical supranuclear gaze palsy, ataxia, dystonia). The next steps are biomarker tests (oxysterols, lysosphingomyelin-509) and genetic analysis¹.

Miglustat is a small immunosugar molecule that reversibly inhibits glucosylceramide synthase. It is the only drug approved for the treatment of progressive neurological findings in children and adult patients diagnosed with NP-C⁴.

Diagnosis of NP-C in the early infantile period is difficult, and there is very little literature on the use of miglustat in this period. In this article, four patients diagnosed with NP-C in early infantile period and their responses to miglustat treatment are presented.

Methods

Clinical-laboratory features, genotype-phenotype correlation and miglustat treatment response of our patients diagnosed with NP-C in the early infantile period at two pediatric metabolic clinics were evaluated. Patients were hospitalized after diagnosis. After being discharged, they were taken to the monthly outpatient follow-up.

The NPC1, NPC2 genes were analyzed by an amplicon-based next-generation sequencing (NGS) approach. The amplicons cover the entire coding region and the highly conserved exon-intron splice junctions.

The study was approved by the ethics committee at our hospital (Approval number: 48670771-154.10). The study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice principles, the Declaration of Helsinki, and all the local regulations. The written informed consent was taken from the legal guardian of the patients.

Results

All four reported patients were born after healthy pregnancy with cesarean delivery. The patients' parents have consanguineous marriages and are presented in **Table 1**. The parents and siblings of the patients were healthy and there was no history of neurological or metabolic disease in the families. Patients 1 and 2 were twins (monochorionic).

Patient 1 was admitted to the neonatal intensive care unit with a symptom of postnatal 5-days hypoglycemia. The other three patients did not have neonatal intensive care hospitalization.

All patients had jaundice at the end of the first week and were examined at a mean age of 1.5 months due to prolonged jaundice. Abdominal ultrasonography of the four patients without acholic stool revealed gallbladder and high liver and spleen size.

The common complaints were jaundice and abdominal swelling. Physical examination revealed icteric appearance, varying degrees of hepato-splenomegaly and hypotonia. In addition, patients 1 and 2 had tachypnoe. The results of the examination at 3 months of age of the patients are given in **Table 1**.

As a common feature in the examination of laboratory findings at 3 months of age, serum aspartate aminotransferase (AST-SGOT) and serum alanine aminotransferase (ALT-SGPT) was moderately elevated, hyperbilirubinemia (direct bilirubin dominance), low high density lipoproteins (HDL), and excessive elevation of alpha fetoprotein (AFP) were observed (**Table 1**).

Taken for differential diagnosis in all patients, viral serology, ammonia, lactate, electrolytes, ferritin, alpha-1 antitrypsin levels were normal. In addition the metabolic tests, urinary reductant matter and sugar chromatogram, profile of carnitine-acylcarnitine, quantitative amino acid analysis, urine organic acid analysis, very long chain fatty acids were normal.

Table 1. Consanguineous marriage; physical examination and biochemical tests (at the age of 3rd month) of the patients

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Gender	male	male	female	female
Consanguineous marriage	+ (first cousin)	+ (first cousin)	+ (third degree)	+ (first cousin)
Physical examination (3rd month)	icterus, hypotonia, hepatomegaly, splenomegaly, tachypnea	icterus, hypotonia, hepatomegaly, splenomegaly, tachypnea	icterus, hypotonia, hepatomegaly, splenomegaly	icterus, hypotonia, hepatomegaly, splenomegaly
ALT (SGPT) (0-50 U/L)	64	57	232	105
AST (SGOT) (15-60 U/L)	249	245	33	431
INR	1.37	1.05	1.02	1.21
Total bilirubin (0.3-1.2 mg/dl)	8.7	8.2	12.3	10.1
Direct bilirubin (0-0.2 mg/dl)	4.4	5.0	5.1	5.2
Total cholesterol (< 200 mg/dl)	149	165	166	168
HDL cholesterol (> 50 mg/dl)	25	21	27	24
AFP (1.57-112.7 ng/ml)	522.100	412.350	80.884	100.554

ALT (SGPT): alanine aminotransferase, AST (SGOT): aspartate aminotransferase, HDL: high density lipoprotein, AFP: alpha-fetoprotein

Echocardiography, hearing and fundus evaluations were normal.

The presence of neonatal cholestasis, hepatosplenomegaly, neurological involvement and laboratory findings revealed ALT (SGPT) and AST (SGOT) elevation, low HDL cholesterol levels, and excessive AFP levels suggested NP-C. In differential diagnosis, lysosomal storage diseases with neonatal cholestasis, primarily NP-C were considered. Lysosphingomyelin-509 (lyso-SM-509) level and molecular analysis were studied. The age at diagnosis, lyso-SM-509 level and mutations of the patients are given in **Table 2**.

In patients 1 and 2, the previously reported c.2776G>A p.(Ala926Thr) mutation was found in a homozygous state in the NPC1 gene (at 3.5 months age). In patient 3, the previously reported c.2972 del p. (Gln991Argfs*6) mutation was found in a homozygous state in the NPC1 gene (at 3 months age). In patient 4, the previously reported c.133C>T p.(Gln45*) mutation was found in a homozygous state in the NPC2 gene (at 6 months age). At the age of genetic diagnosis, 100 mg / kg single dose miglu-

stat treatment was started. No side effects were observed.

The persistence of tachypnea of patients 1 and 2 was thought to be related to pulmonary involvement. The patients had chest X-ray and high resolution computer tomography (HRCT) examinations. In HRCT examination, ground glass appearance was present in the bilateral lung. Pulmonary involvement was observed in HRCT, more severe in patient 1 (**Figures 1–2**).

Cholestasis of patients 3 and 4 regressed at the age of 2.5 and 4 months, respectively.

Patient 1 had no decrease in liver and spleen sizes, no decrease in bilirubin levels, and no improvement in neurological findings. He had only a slight decrease in AFP. The patient's respiratory symptoms worsened at 4.5 months of age and the patient required respiratory support and died at 5 months of age.

In patient 2, there was no decrease in liver and spleen sizes, no decrease in bilirubin levels and no improvement in neurological findings, he died at the age of 6 months due to lung infection.

Table 2. Diagnostic age, lyso-SM-509 level and mutation analysis of patients

Patient	Age of diagnosis	Lyso-SM-509 (≤ 0,9) ng/ml	Gene	Exon	Molecular analysis	Type and classification
1	3.5 months	1.7	NPC1	18	c.2776G>A p.(Ala926Thr) homozygous	Missense Pathogenic (class 1)
2	3.5 months	2.6	NPC1	18	c.2776G>A p.(Ala926Thr) homozygous	Missense Pathogenic (class 1)
3	3 months	1.8	NPC1	20	c.2972 del p.(Gln991Argfs*6) homozygous	Frame shift Pathogenic (class 1)
4	6 months	1.1	NPC2	2	c.133C>T p.(Gln45*) homozygous	Stop gain Pathogenic (class 1)

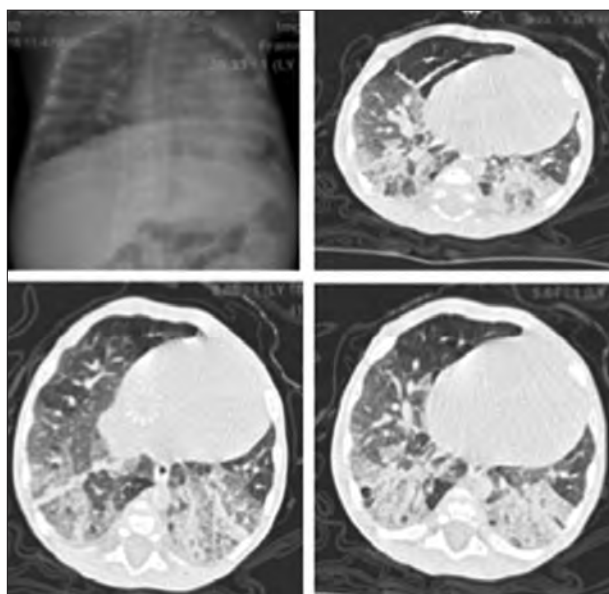


Figure 1. Patient 1, Chest radiography and HRCT, at the age of 4 months old

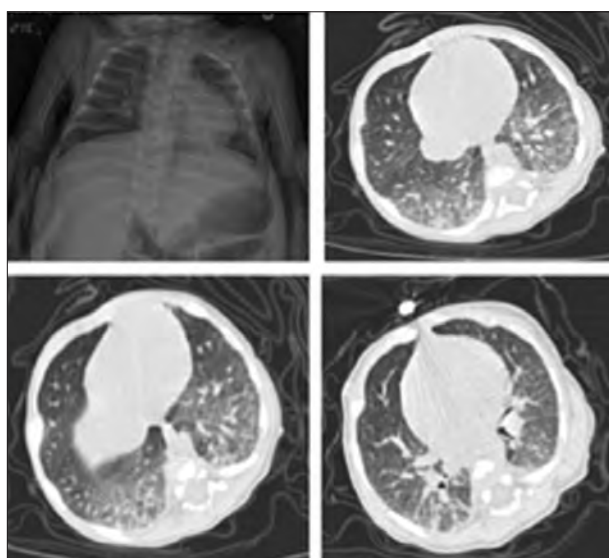


Figure 2. Patient 2, Chest radiography and HRCT, at the age of 4 months old

In patient 3, after the diagnosis was genetically confirmed, there were neurological gains after the miglustat treatment. The patient is 15 months old and she had head-holding at the age of 5 months, assisted sitting at 9 months, and unsupported sitting at the age of 13 months. Over time, there has been a decrease in liver and spleen size.

In patient 4, after the diagnosis was genetically confirmed, there were neurological gains after the miglustat treatment. The patient is 2 years old and she had head-holding at the age of 7 months, assisted sitting at 10 months, sit up at the age of 12

months, crawling at the 20th month. Over time, there has been a decrease in liver and spleen size.

In the follow-up of patients 3 and 4, vertical supranuclear gaze palsy (VSGP) and saccadic eye movement (SEM) were not observed.

Discussion

The classical NP-C clinical presentation is ataxia, cataplexy, VSGP and cognitive disorder (dementia, attention deficit, learning disability, etc.) in childhood. Dystonia, dysarthria and seizures are other common neurological findings.

In the early infantile period NP-C, splenomegaly, hepatosplenomegaly and delay of neuromotor development may be seen. In the late infantile period, splenomegaly, hepatosplenomegaly, ataxia, dystonia, dysarthria, VSGP, cataplexy, seizures may be present. Lung involvement is known to be more common in NP-C, especially in NPC2 gene mutation^{3, 5}.

The NP-C suspicion index criteria used in the diagnosis of NP-C are considered to be less sensitive, especially under 4 years of age⁵. Diagnosis of NP-C in infants before the development of neurological disease in early infantile period is difficult and rare⁶. Therefore, it is necessary to evaluate the clues in physical examination and laboratory tests. Hepatosplenomegaly with splenomegaly in the foreground, was present in the physical examination of all of our patients.

Laboratory findings revealed direct hyperbilirubinemia as well as low HDL cholesterol and very high AFP levels. These clinical and laboratory findings have led to the diagnosis of NP-C.

In the literature review, the number of cases diagnosed with NP-C in the early infantile period and treated with miglustat is very limited.

Although miglustat has been indicated to treat neurological symptoms in patients with NP-C, limited data suggest that it may be effective when used to prevent neurological symptoms before they appear⁷. In the case series of *Di Rocco et al.*, two infantile NP-C patients aged 7 and 19 months were given miglustat before the onset of neurological symptoms. Neither of the patients developed neurological findings at 7 and 5 years follow-up after taking miglustat⁷.

In a study conducted by *Parvaneh Karimzadeh et al* in 2012, an NP-C patient who started treatment at the age of 10 months showed improvement after 6 months of treatment, and an NP-C patient who started treatment at the age of 32 months remained stable after 10 months of treatment⁸.

In 2017, *Miho Usui* et al started treatment for a 4-month old NP-C patient. The neurological findings of the patient with hypotonia and developmental delay remained stable and lung findings improved⁹.

In 2012 *Héron* et al followed 8 infants with early infantile NP-C. The development of neurological findings started between the age of 5-12 months, then miglustat treatment was started between the age of 9 months and 3.5 years. After approximately 18 months miglustat treatment the neurological deterioration continued in all but one patient¹⁰. In this study, treatment delays may be the reason for the poor response of the patients.

Dysphagia is one of the important findings that changes the course of the disease and affects the quality of life². Especially in patient 1, nutrition due to dysphagia was performed with nasogastric tube. Case series have shown that miglustat has beneficial effects on dysphagia in NP-C patients when evaluated using instrumental methods. Swallowing function was generally improved or stabilized during miglustat treatment for up to 4 years in children^{4, 11}.

In 2010 *Pineda* et al. presented their experiences with miglustat treatment in 16 NP-C cases in early and late infantile, and juvenile forms. They reported that patients with neurological regression during treatment were at a more advanced stage of the disease, and that miglustat treatment should start just before the onset of neurological symptoms¹².

The homozygous mutation c.2776G> A p.(Ala926Thr) detected in the NPC1 gene of our twin patients was previously reported in an early-onset NP-C case in a study from Spain in 2005¹³. In the case with this mutation, cholestasis, hepatosplenomegaly and delay in motor development were described. Lung involvement which is mostly associated with the NPC2 gene mutation was not reported with this mutation; our twin cases had severe lung involvement and poor prognosis with the NPC1 gene mutation.

The c.2972 del p.(Gln991Argfs*6) homozygous mutation which we found in patient 3, was defined previously and the cases were late-onset ones¹⁴.

The c.133C>T mutation found in the NPC2 gene in patient 4 was first described in a patient with neonatal cholestasis, hepatosplenomegaly in 2005, followed by regression of motor development at the age of 2.5 years and diagnosed as NP-C at the age of 4.5-year-old¹⁵.

In patients 1 and 2, besides the lung involvement there were other poor prognostic factors as no decrease in liver and spleen sizes and the continuation of hyperbilirubinemia.

The absence of lung involvement in patients 3 and 4, as well as the decreased liver and spleen size contribute to good prognosis. We believe that miglustat treatment provides neurological gains in these patients, albeit late.

Conclusion

Diagnosis of NP-C is difficult in the early infantile period and should be considered during the differential diagnosis in the presence of cholestasis and hepatosplenomegaly. In addition to the difficulty of diagnosis in the early infantile period, there are hesitations in the treatment of the diagnosed patients. Two of our four early infantile NP-C cases exhibited neurological gains with miglustat treatment. We think that miglustat treatment is an option in the presence of neurological findings in the early infantile period. More cases with longer follow-up may be needed to demonstrate that miglustat treatment is definitely effective.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they have no conflict of interest.

FUNDING

All authors declare that they have no funding.

REFERENCES

1. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract* 2017 Dec;7(6):499-511. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000399>
2. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009;98(1-2):152-65. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.06.008>
3. Sheth J, Joseph JJ, Shah K, Muranjan M, Mistri M, Sheth F. Pulmonary manifestations in Niemann-Pick type C disease with mutations in NPC2 gene: case report and review of literature. *BMC Med Genet* 2017;18(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0367-x>
4. Lyseng-Williamson KA. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. *Drugs* 2014;74(1):61-74. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0164-6>
5. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, et al. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool:

- analyses by age and association of manifestations. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Jan;37(1):93-101. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9626-y>
6. Degtyareva AV, Mikhailova SV, Zakharova EY, Tumanova EL, Puchkova AA. Visceral symptoms as a key diagnostic sign for the early infantile form of Niemann-Pick disease type C in a Russian patient: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2016;10(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0925-4>
 7. Di Rocco M, Dardis A, Madeo A, Barone R, Fiumara A. Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol* 2012 Jul;47(1):40-3. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.005>
 8. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, Shafeghati Y, Rezayi A, Salehpour S, et al. Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in Niemann-Pick disease type C: Iranian pediatric case series. *J Child Neurol* 2013; 28(12): 1599-606. <https://doi.org/10.1177/0883073812464526>
 9. Usui M, Miyauchi A, Nakano Y, Nakamura S, Jimbo E, Itamura S, et al. Miglustat therapy in a case of early-infantile Niemann-Pick type C. *Brain and Development* 2017;39(10): 886-90. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.05.006>
 10. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:36. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-36>
 11. Chien YH, Peng SF, Yang CC, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(1):129-37. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9479-9>
 12. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab* 2010;99(4):358-66. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.11.007>
 13. Fernandez-Valero EM, Ballart A, Iturriaga C, Lluch M, Macias J, Vanier MT, et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 2005;68(3):245-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00490.x>
 14. Schicks J, Müller Vom Hagen J, Bauer P, Beck-Wödl S, Biskup S, Krägeloh-Mann I, et al. Niemann-Pick type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy. *Neurology* 2013;80(12):1169-70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828869f9>
 15. Chikh K, Rodriguez C, Vey S, Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick type C disease: subcellular location and functional characterization of NPC2 proteins with naturally occurring missense mutations. *Hum Mutat* 2005;26(1):20-8. <https://doi.org/10.1002/humu.20173>