

# CLINICAL NEUROSCIENCE

75. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2022. JANUÁR 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

**A datolya- és sótartalmú diéta hatása a Covid-19 következtében kialakult ízérzékelési zavarokra (English)**

Yasar Altun, Semra Bulbuloglu

**Neurogén szívizombénulás akut ischaemiás stroke-ban (English)**

Cigdem Ileri, Zekeriya Dogan, Burcu Bulut, Murat Sunbul, Nurten Sayar, Ipek Midi, Beste Ozben

**A mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében (Hungarian)**

Kalmár Péter János, Tárkányi Gábor, Karádi Zsófia Nozomi, Bosnyák Edit, Nagy Csaba Balázs, Csécséi Péter, Lenzsér Gábor, Büki András, Janszky József, Szapáry László

**Balesetben súlyos agysérülést szenvedett betegek rehabilitációjának eredményei (Hungarian)**

Dénes Zoltán, Masát Orsolya

**A pramipexol és a ropinirol összehasonlítása a Parkinson-kór kezelésében (English)**

Onur Serdar Gencler, Nese Oztekin, Mehmet Fevzi Oztekin

**A húgsavnak a Parkinson-kór kórétanában és a diagnózis előrelépésében betöltött szerepe – török populáción alapuló vizsgálat (English)**

Buse Cagla Ari, Esmá Kobak Tur, Fusun Mayda Domac, Gulay Ozgen Kenangil

**Alsó/felső végtagi F-hullám-arány alkalmazása a diabéteses neuropathia korai kimutatására (English)**

Zeynep Ünlütürk, Selma Tekin, Çağdaş Erdoğan

**Mínimálisan invazív és O-arm asszisztált en bloc gerincdaganat-reszekciók (Hungarian)**

Szabó Viktor, Lakosi Ferenc, Nagy Máté, Dóczi Tamás, Büki András, Schwarcz Attila

**The effect of starting a meal with salt and date palm on taste impairment caused by COVID-19 (English)**

Yasar Altun, Semra Bulbuloglu

**Neurogenic stunned myocardium in acute ischemic stroke (English)**

Cigdem Ileri, Zekeriya Dogan, Burcu Bulut, Murat Sunbul, Nurten Sayar, Ipek Midi, Beste Ozben

**The role of intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in the treatment of large vessel occlusion strokes (Hungarian)**

Péter János Kalmár, Gábor Tárkányi, Zsófia Nozomi Karádi, Edit Bosnyák, Csaba Balázs Nagy, Péter Csécséi, Gábor Lenzsér, András Büki, József Janszky, László Szapáry

**Rehabilitation results after severe traumatic brain injury (Hungarian)**

Zoltán Dénes, Orsolya Masát

**Comparison of pramipexole versus ropinirole in the treatment of Parkinson's disease (English)**

Onur Serdar Gencler, Nese Oztekin, Mehmet Fevzi Oztekin

**Uric acid: The role in the pathophysiology and the prediction in the diagnosis of Parkinson's disease: A Turkish-based study (English)**

Buse Cagla Ari, Esmá Kobak Tur, Fusun Mayda Domac, Gulay Ozgen Kenangil

**Lower / upper extremity F-wave ratio for detecting early diabetic neuropathy (English)**

Zeynep Ünlütürk, Selma Tekin, Çağdaş Erdoğan

**Minimally invasive and O-arm assisted en bloc spinal tumor resections (Hungarian)**

Viktor Szabó, Ferenc Lakosi, Máté Nagy, Tamás Dóczi, András Büki, Attila Schwarcz

# CLINICAL NEUROSCIENCE

75. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2022. JANUÁR 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő  
**Tajti János** Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő  
**Kovács Tibor** Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár  
**Hornyák Csilla** Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

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

Tanácsadói szerkesztőség

**Bereczki Dániel** (Budapest)  
**Bodosi Mihály** (Szeged)  
**Büki András** (Pécs)  
**Dóczi Tamás** (Pécs)  
**Freund Tamás** (Budapest)  
**Horváth Szatmár** (Szeged)  
**Janka Zoltán** (Szeged)  
**Janszky József** (Pécs)

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

International Advisory Board •  
Nemzetközi tanácsadó testület

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

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
havonta megjelenő szakfolyóirat  
Impakt faktor: 0,427 (2020)



ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme  
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.  
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD  
Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika/Department of  
Neurology, Semmelweis University  
Telefon: (36-1) 210-0337; fax: (36-1) 210-1368;  
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,  
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

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

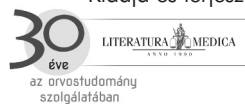
Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év  
Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év  
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár  
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:  
minimum 15 000 Ft + áfa/év

Csak online előfizetés:  
Intézményi 9000 Ft + áfa/év  
Egyéni bruttó 6000 Ft/év

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

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti:



a LifeTime Media egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A  
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,  
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu  
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató

A kiadó munkatársai:  
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita  
Korrektor: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán

Nyomdai munkák:  
Vareg Hungary Kft.  
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató  
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.  
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

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

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

**A datolya- és sótartalmú diéta hatása a Covid-19 következtében kialakult ízérzékelési zavarokra (English) . . . . . 7**  
Yasar Altun, Semra Bulbuloglu

**Neurogén szívizombénulás akut ischaemiás stroke-ban (English) . . . . . 15**  
Cigdem Ileri, Zekeriya Dogan, Burcu Bulut, Murat Sunbul, Nurten Sayar, Ipek Midi, Beste Ozben

**A mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében (Hungarian) . . . . . 23**  
Kalmár Péter János, Tárkányi Gábor, Karádi Zsófia Nozomi, Bosnyák Edit, Nagy Csaba Balázs, Csécsesi Péter, Lenzsér Gábor, Büki András, Janszky József, Szapáry László

**Balesetben súlyos agysérülést szenvedett betegek rehabilitációjának eredményei (Hungarian) . . . . . 31**  
Dénes Zoltán, Masát Orsolya

**A pramipexol és a ropinirol összehasonlítása a Parkinson-kór kezelésében (English) . . . . . 39**  
Onur Serdar Gencler, Nese Oztekin, Mehmet Fevzi Oztekin

**A húgysavnak a Parkinson-kór kórétanában és a diagnózis előrejelzésében betöltött szerepe – török populáción alapuló vizsgálat (English) . . . . . 51**  
Buse Çağla Ari, Esmá Kobak Tur, Fusun Mayda Domac, Gulay Ozgen Kenangil

**Alsó/felső végtagi F-hullám-arány alkalmassága a diabéteses neuropathia korai kimutatására (English) . . . . . 60**  
Zeynep Ünütürk, Selma Tekin, Çağdaş Erdoğan

## ESETISMERTETÉS

**Minimálisan invazív és O-arm asszisztált en bloc gerincdaganat-rezekciók (Hungarian) . . . . . 65**  
Szabó Viktor, Lakosi Ferenc, Nagy Máté, Dóczy Tamás, Büki András, Schwarcz Attila

## ORIGINAL ARTICLES

**The effect of starting a meal with salt and date palm on taste impairment caused by COVID-19 (English) . . . . . 7**  
Yasar Altun, Semra Bulbuloglu

**Neurogenic stunned myocardium in acute ischemic stroke (English) . . . . . 15**  
Cigdem Ileri, Zekeriya Dogan, Burcu Bulut, Murat Sunbul, Nurten Sayar, Ipek Midi, Beste Ozben

**The role of intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in the treatment of large vessel occlusion strokes (Hungarian) . . . . . 23**  
Péter János Kalmár, Gábor Tárkányi, Zsófia Nozomi Karádi, Edit Bosnyák, Csaba Balázs Nagy, Péter Csécsesi, Gábor Lenzsér, András Büki, József Janszky, László Szapáry

**Rehabilitation results after severe traumatic brain injury (Hungarian) . . . . . 31**  
Zoltán Dénes, Orsolya Masát

**Comparison of pramipexole versus ropinirole in the treatment of Parkinson's disease (English) . . . . . 39**  
Onur Serdar Gencler, Nese Oztekin, Mehmet Fevzi Oztekin

**Uric acid: The role in the pathophysiology and the prediction in the diagnosis of Parkinson's disease: A Turkish-based study (English) . . . . . 51**  
Buse Çağla Ari, Esmá Kobak Tur, Fusun Mayda Domac, Gulay Ozgen Kenangil

**Lower / upper extremity F-wave ratio for detecting early diabetic neuropathy (English) . . . . . 60**  
Zeynep Ünütürk, Selma Tekin, Çağdaş Erdoğan

## CASE REPORT

**Minimally invasive and O-arm assisted en bloc spinal tumor resections (Hungarian) . . . . . 65**  
Viktor Szabó, Ferenc Lakosi, Máté Nagy, Tamás Dóczy, András Büki, Attila Schwarcz



**eLitMed.hu**  
A GYÓGYÍTÁS MŰVÉSZE

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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.

### Lapszámunk hirdetői:

Orion Pharma Kft. (2. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (3. oldal), Novartis Hungária Egészségügyi Kft. (4. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (6. oldal), Merck Kft. (30. oldal), Roche Magyarország Kft. (38. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (50. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archíválja.

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

# THE EFFECT OF STARTING A MEAL WITH SALT AND DATE PALM ON TASTE IMPAIRMENT CAUSED BY COVID-19

Yasar ALTUN<sup>1</sup>, Semra BULBULOGLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adiyaman University, Medical Faculty, Department of Neurology, Adiyaman, Turkey  
<sup>2</sup>Istanbul Aydın University, Health Sciences Faculty, Nursing Department, İstanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0007> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A DATOLYA- ÉS SÓTARTALMÚ DIÉTA HATÁSA A COVID-19 KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULT ÍZÉRZÉKELÉSI ZAVAROKRA

Altun Y, MD; Bulbuloglu S

*Ideggyogy Sz* 2022;75(1-2):7-14.

**Background and purpose** – This study was conducted to examine the effect of starting a meal with salt and date palm on the sense of taste in COVID-19 patients.

**Methods** – This study was conducted using a randomized controlled method. Patient and disease information forms and Visual Analog Scale were used for data collection. Salt and date palm were used to stimulate the sense of taste in two different experimental groups. No procedure was made in the control group except for the practice of the clinic. The results were analyzed using SPSS version 25.

**Results** – The mean ages of all groups were between  $43.42 \pm 8.60$  and  $47.22 \pm 12.04$  years. Fever, sore throat, dry mouth, cough, muscle weakness, and similar symptoms were present in all groups. Significant improvements were found in patients with hypoageusia and ageusia after date palm and salt application ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion** – For taste impairment caused by COVID-19, consumption of date palm and tasting very little salt for therapeutic purposes may help to alleviate taste impairment. Based on the data obtained from this study, the pathophysiology of the effects of date palm and salt on taste complications should be investigated.

**Keywords:** *ageusia, COVID-19, date palm, salt, taste impairment*

**Háttér és cél** – Ezt a vizsgálatot azért végezték, hogy megvizsgálják a só- és datolyafogyasztás hatását Covid-19-betegek ízérzékelésére.

**Módszerek** – Ezt a vizsgálatot randomizált, kontrollált módszerrel végezték. Az adatgyűjtéshez beteg- és betegséginformációs lapokat, valamint vizuális analóg skálát használtak. Két különböző kísérleti csoportban só és datolyát használtak az ízérzékelés stimulálására. A kontrollcsoportban a klinikai betegellátás gyakorlatán kívül más eljárást nem végeztek. Az eredményeket az SPSS 25-ös verziójával elemezték.

**Eredmények** – Minden csoport átlagéletkora  $43,42 \pm 8,60$  és  $47,22 \pm 12,04$  év között volt. Láz, torokfájás, szájszárazság, köhögés, izomgyengeség és hasonló tünetek minden csoportban jelen voltak. A hypoageusia és az ageusia a datolya és a só alkalmazása után szignifikánsan javult ( $p < 0,01$ ).

**Következtetés** – Covid-19 okozta ízérzékelési károsodás esetén a datolya és nagyon kevés só terápiás célú fogyasztása segíthet az ízérzés javításában. A tanulmány eredménye arra utal, hogy meg kell vizsgálni a datolya- és a sófogyasztás ízérzékelési komplikációkra gyakorolt hatásának patofiziológiáját.

**Kulcsszavak:** *ageusia, Covid-19, datolyapálma, só, ízkárosodás*

Correspondent: Dr. Yasar ALTUN, Adiyaman University, Medical Faculty, Department of Neurology, 02100 Adiyaman, Turkey.  
Tel.: +90 416 216 1015/2080, fax: +90 416 214 5599. E-mail: yasaraltun02@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7013-0618>

Érkezett: 2021. szeptember 4.

Elfogadva: 2021. december 5.

There are two chemosensors that control salt intake in humans. The first mechanism of these is when the extracellular sodium concentration decreases and this sodium loss is felt with the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS);

the result is the need for salty taste in the sense of taste in order to ensure the stability of blood pressure<sup>1, 2</sup>. In this system, there is a tendency to eat foods with low to moderate sodium concentrations<sup>3</sup>.

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) provides the conversion from angiotensin I to angiotensin II. However, it is known that there are non-ACE pathways and angiotensin II formation continues in tissues despite the use of ACE inhibitors<sup>4</sup>. Additionally, both ACE and angiotensin receptors have effects on plasma renin activity.

Peripheral nerve involvement is common in COVID-19 patients. In the nasal cavity, which is the entrance gate of respiratory viruses, there are three types of mucosa: squamous, respiratory, and olfactory mucosa. The ACE-2 receptor is expressed especially in the olfactory mucosa<sup>5</sup>. The entry of COVID-19 into the cell is through ACE-2 receptors. The virus attaches to the ACE-2 receptor and replicates. ACE-2 receptors are more concentrated in the tongue than in the buccal and gingival mucosa. The virus binds to the receptor, enters the cell, replicates, and causes local inflammation. There are several studies that show that the coronavirus infection results in the loss of the sense of taste<sup>6</sup>. In the literature reviews, it has been reported that the loss of taste varies between 3.4% and 49.8% of COVID-19 patients<sup>7,8</sup>.

The second chemosensory pathway that controls salt intake in humans is the rejection of salt intake behavior in the body with hyperosmotic salt intake, which would challenge the osmolality of the extracellular fluid<sup>1</sup>. Two chemosensors that control sodium intake and withdrawal behaviors constitute two mechanisms that control salt intake into our body. Oral salt supplementation is dissolved by saliva and contacts the taste buds. In this process, taste signals create an action potential towards the brain and sensory transmission is provided through synapses<sup>9,10</sup>.

The perception of salt taste begins with the activation of sodium channels on taste receptors by sodium, and the resulting signals are transmitted to the taste sensation center in the brain<sup>11,12</sup>. At low sodium concentrations, the incoming signal can be very weak and the difference with a similar sodium-free solution may not be noticeable. As the sodium concentration increases, the resulting signal increases and the body is able to distinguish sodium containing solutions from those that do not<sup>1</sup>. This suggests that sodium may have a stimulating effect on the sense of taste.

Date palm plant, which is part of both Christian and Islamic culture in the Middle East and North Africa, is known for its rich nutrient content. In Muslim culture<sup>13,14</sup>, the evening meal starts with date palm after fasting for hours during the holy month of Ramadan. It is thought that the sodium content of date palm, although not salty in taste, has a stimulating effect on the sense of taste. Therefore, both date

palm and salt are likely to be effective in eliminating alkaline taste and deterioration in taste. In this randomized controlled study, the aim was to examine the effect of starting a meal with salt and date palm on the sense of taste in COVID-19 patients.

## Materials and methods

### RESEARCH DESIGN AND PARTICIPANTS

This study was carried out in randomized controlled manner in Adıyaman Training and Research Hospital COVID-19 Clinic between 2-11 December 2020. The population of the study was the patients treated in the COVID-19 clinic. The research sample was calculated as 40 patients for each group, at 0.05 margin of error and 95% confidence interval, after the power analysis. It was completed using the stratified sampling and simple random method for each group with patients who met the inclusion criteria and accepted the study (n=120) (**Figure 1**). The data were collected by the researcher using face-to-face interviews in the patient rooms. During data collection, all isolation, social distance, use of N95 masks and protective measures were taken.

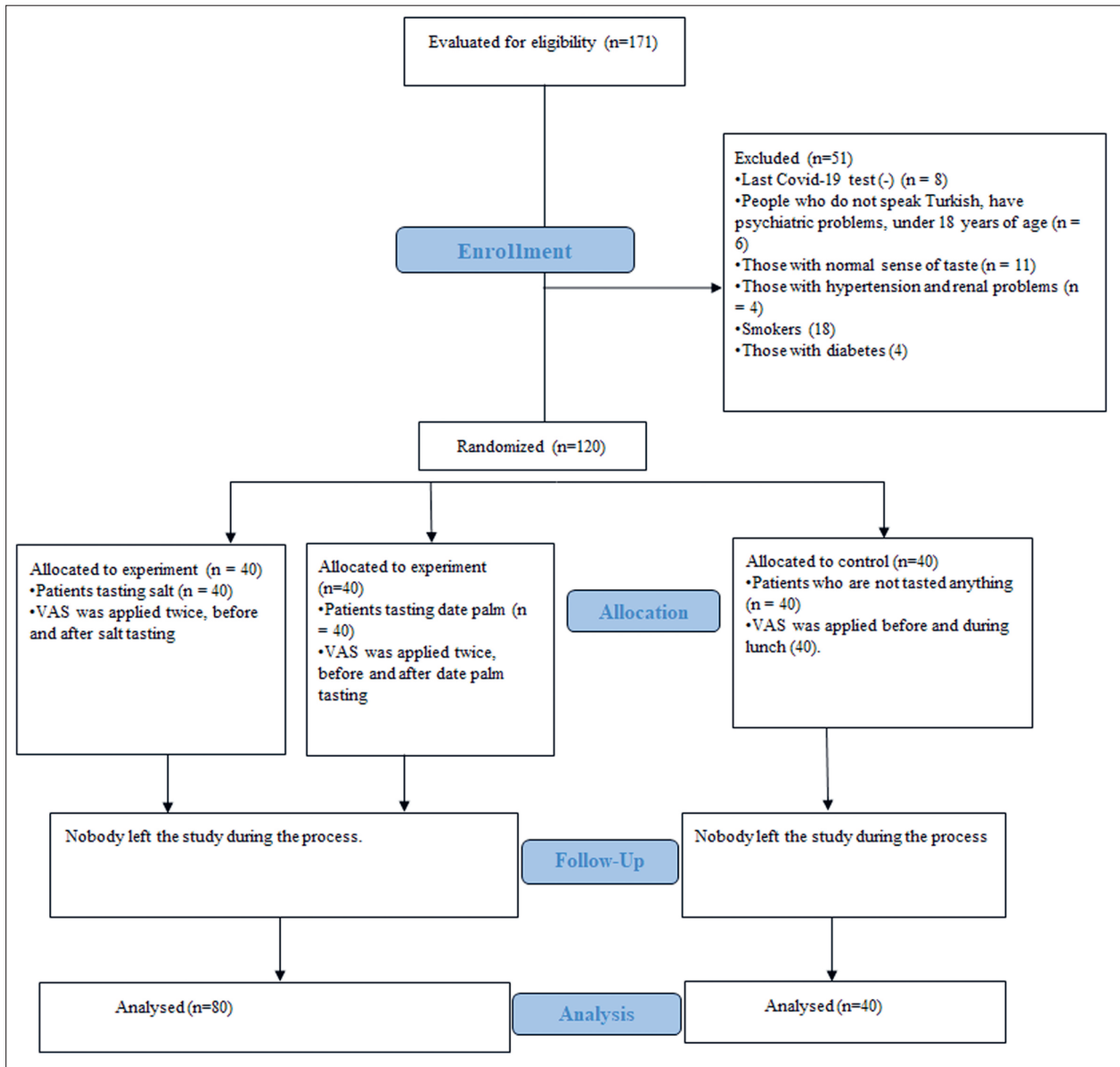
Inclusion criteria were as follows: i. A positive COVID-19 Test and therefore being treated, ii. 18 years old or older, iii. No communication problem and/or no psychiatric illness, iv. Agree to participate in the research, v. No hypertension, renal failure, and/or salt intake problems, vi. No diabetes, vii. Not smoking. Exclusion Criteria were as follows: i. Negative COVID-19 Test, ii. Hypertension, cardiovascular, and/or renal problems, iii. Normal sense of taste, iv. Not volunteering to participate in research, v. Under the age of 18, vi. Diabetes patients, vii. Smokers.

### DATA COLLECTION TOOLS

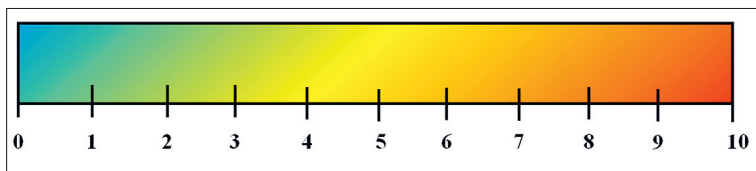
Patient and Disease Information Forms and Visual Analog Scale (VAS), which were created by scanning the literature and obtaining expert opinion, were used as data collection tools in the study. Information on Data Collection Tools is listed below.

#### *Patient and Disease Information Form*

In the first part of the form, there are questions asking patients' sociodemographic information such as age, gender, occupation, and marital status. In the second part, there are items that question the symptoms and current problems of COVID-19.



**Figure 1.** Sample Group and Patient Selection Diagram



**Figure 2.** Visual Analog Scale

### Visual Analog Scale

VAS is a scale that subjective scoring for taste that was used to the method to determine the level of taste sensation impairment. For example, it is applied respectively as interpreting sweet, salty,

sour taste, bitter, and gives points to the ability to taste. The scale consists of one 10 cm continuous horizontal line. The participant chose the most suitable point for himself/herself following the tasting process to evaluate his/her sense of taste. The measurement in millimeters from the last point of the

line to the marked place is determined as follows with VAS (Figure 1)<sup>15</sup>. Choices for VAS to taste are classified as follows: i. Almost no taste (0), ii. Light taste (1-3), iii. Moderate taste (4-5), iv. Good taste (6-7), v. Very good taste (8-9), vi. Excellent taste (10).

**Table 1.** Distribution of patients by sociodemographic characteristics and COVID-19 symptoms (n = 120)

Variables	Control n=40	First experiment n=40	Second experiment n=40	Test of significance
Age (years)	47.22±12.04 (Range 24-66)	43.57±10.82 (Range 26-65)	43.42±8.60 (Range 25-65)	$\chi^2=1.600$ p=0.741 t=1.478
Gender				
Female	21 (52.5%)	21 (52.5%)	19 (47.5%)	$\chi^2= 3.201$ p=0.074
Male	19 (47.5%)	19 (47.5%)	21 (52.5%)	
Days after onset of COVID-19 symptoms	6.27±2.58 (Range 3-14)	5.95±2.24 (Range 3-14)	5.75±1.72 (Range 3-11)	$\chi^2=35.603$ p=0.92 t=44.137
Days after a positive swab COVID-19 Symptoms	5.02±2.29 (Range 2-11)	4.95±2.24 (Range 2-13)	5.02±1.59 (Range 1-10)	$\chi^2=29.700$ p=0.126 t=1.978
Fever	20 (50%)	19 (47.5%)	20 (50%)	$\chi^2=1.133$ p=0.933
Cough	13 (32.5%)	14 (35%)	17 (42.5%)	$\chi^2=1.833$ p=0.40
Dry mouth	10 (25%)	11 (27.5%)	8 (20%)	$\chi^2=1.584$ p=1.453
Nasal congestion	14 (35%)	21 (52.5%)	17 (42.5%)	$\chi^2=3.727$ p=0.15
Nose bleeding	12 (30%)	13 (32.5%)	7 (17.5%)	$\chi^2=6.585$ p=0.37
Throat ache	18 (45%)	19 (47.5%)	19 (47.5%)	$\chi^2=1.684$ p=0.710
Tearing	14 (35%)	12 (30%)	21 (52.5%)	$\chi^2=10.958$ p=0.086
GIS symptoms	9 (22.5%)	8 (20%)	10 (25%)	$\chi^2=1.284$ p=0.807
Pneumonia	8 (20%)	7 (17.5%)	7 (17.5%)	$\chi^2=1.142$ p=0.932
Muscle weakness	22 (55%)	16 (40%)	25 (62.5%)	$\chi^2=3.004$ p=0.083
Neurological symptoms	19 (47.5%)	11 (27.5%)	18 (45%)	$\chi^2=7.405$ p=0.55
KVC symptoms	9 (22.5%)	13 (3.5%)	9 (22.5%)	$\chi^2=2.784$ p=.249
Chemosensory dysfunction				
Odor and taste disorders	22 (55%)	9 (22.5%)	22 (55%)	$\chi^2=2.275$ p=0.131
Taste disturbances only	18 (45%)	31 (77.5%)	18 (45%)	$\chi^2=1.214$ p=0.561
Total	40(100%)	40 (100%)	40 (100%)	
Chemosensory disorder				
Yes	16 (40%)	15 (37.5%)	17 (42.5%)	$\chi^2=1.907$ p=0.16

As an application; date palm was used in first experimental group and salt in second experimental group.  $\chi^2$ : Chi Square test

#### PROCEDURE

In this study, three groups (two experimental and one control group) were formed with patients diagnosed with COVID-19. In the first place, VAS was applied to all groups in order to determine the subjective taste perception levels and the disease information form before one hour to lunch. The eyes of the patients were covered with a black bandage. Later sweet (strawberry juice), salty (cracker, bread), sour (lemon) and bitter (coffee) tastes were tested.

In the hospital where the study was conducted, breathing exercises and nasal irrigation with 0.9% isotonic sodium chloride (NaCl<sub>2</sub>) were applied to

relieve nasal congestion, nasal dryness, and secretion accumulation in the nose of COVID-19 patients. In order to maintain oral hygiene in patients, tooth brushing was performed in the morning, at noon, and before going to bed. Both experimental and control groups were allowed to do the routine practice in the clinic.

The patients in the first group tasted very little salt on the tip of their forefinger before starting their lunch. The patients in the second group ate one date palm before starting their lunch. No application was made for the patients in the control group, except for the routine practices of the clinic. Patients that wanted to drink water were allowed in all three groups. After 15 minutes, VAS was app-



lied to both experimental and control groups during lunch to determine their taste level for a second time.

#### STATISTICAL ANALYSIS

All records were transferred to the computer environment. Statistical Packed for the Social Sciences (SPSS) version 25 was used for statistical evaluations. A 95% confidence interval and p-value of less than 0.05 were taken into account in the evaluation of the obtained results. The general and clinical characteristics of the patients were analyzed by number, percentage, and arithmetic mean and Chi-square test were used to determine the differences between groups. Paired samples t-test and Pearson correlation test were used to evaluate the difference between the first and second measurements in the control group and between the before and after the application in the experimental group.

#### ETHICAL ASPECT OF THE RESEARCH

Before starting the study, necessary legal permissions were obtained from Adıyaman Training and Research Hospital Chief Physician and Gaziosmanpaşa University Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 20-KAEK-272). The volunteer information form was read by the researcher after informing the patients about the study in accordance with the Helsinki declaration. Patients who volunteered to participate in the study were included after obtaining their written consents.

## Results

The distribution of patients according to their sociodemographic characteristics and COVID-19 symptoms is shown in **Table 1**. The average age of the control group was  $47.22 \pm 12.04$  and 52.5% were women. The average number of days following the onset of COVID-19 symptoms was  $6.27 \pm 2.58$  and the average number of days after the positive swab was  $5.02 \pm 2.29$ . COVID-19 symptoms seen in the control group were fever in 50%, cough in 32.5%, sore throat in 45%, and both smell and taste disturbance in 55%.

In the first experimental group using date palm, the average age was  $43.57 \pm 10.82$ , and 52.5 percent were women. The average number of days after the onset of COVID-19 symptoms was  $5.95 \pm 2.24$  and the average number of days after the positive swab was  $4.95 \pm 2.24$ . The COVID-19 symp-

toms observed in the first experimental group were found to be fever in 47.5%, nasal congestion in 52.5%, sore throat in 47.5%, and only taste disturbance in 77.5% without smell disorder. In the second experimental group using salt only, the average age was  $43.42 \pm 8.60$ , 47.5% were women, the average number of days after the onset of COVID-19 symptoms was  $5.75 \pm 1.72$ , and the average number of days after positive swab was  $5.02 \pm 1.59$ . The symptoms of COVID-19 seen in the second experimental group were fever in 50%, nasal congestion in 42.5%, muscle weakness in 62.5%, and chemosensory disorder in 42.5%. The VAS values of the control and experimental groups are shown in **Table 2**. 77.5% of the first experimental group had minimal taste sense and 22.5% of them could not taste at all based on the VAS measurement before lunch. In addition to the routine oral and nasal care of the clinic, they were allowed to eat date palm. This group continued their lunch after eating date palm and VAS was applied to this group again. At the last measurement, percentage of those with mild taste levels decreased to 2.5% and 67.5% of the first experimental group had increased taste levels. In the statistical analysis the difference was found to be statistically significant ( $p < 0.01$ ).

In the second experimental group, 15% of the patients could not taste at all and 85% had mild taste levels in the measurement before lunch. After the first measurement, the patients were asked to lick the iodized salt with the tip of their wet forefinger and distribute the salt to their mouth. Afterwards, this second group continued with lunch and VAS was applied to this group again later. It was determined that 67.5% of the second experimental group could taste very well after the application; the difference between the measurements was statistically significant ( $p < 0.01$ ). There was no significant change after the first and last measurement in the control group, which did not undergo any application other than the routine practice of the clinic.

## Discussion

It has been reported that some patients who experience loss of taste and smell due to COVID-19 experience improvement after 4 weeks. Those patients who were not able to regain their sense of smell and taste during this period were found to have severely damaged olfactory neuroepithelium<sup>16</sup>. In our study, the average number of days following the onset of COVID-19 symptoms ranged from  $5.75 \pm 1.72$  to  $6.27 \pm 2.58$ . Therefore, the improvement of

**Table 2.** Comparison of VAS test results before and after application in control and experimental groups (n = 120)

Variables	Control group (n=40)		First Experimental group (n=40)		Second Experimental Group (n=40)	
VAS Test	Taste	n (%)	Taste	n (%)	Taste	n (%)
Pretest	No	10 (25%)	No	9 (22.5%)	No	6 (15%)
	Light	30 (75%)	Light	31 (77.5%)	Light	34 (85%)
Posttest	No	8 (20%)	Light	1 (2.5%)	Light	-
	Light	32 (80%)	Middle	2 (5%)	Middle	-
			Good	9 (22.5%)	Good	12 (30%)
			Very good	27 (67.5%)	Very good	27 (67.5%)
			Excellent	1 (2.5%)	Excellent	1 (2.5%)
Paired sample t test	t=-1.433 p=0.16		t=-20.185 p=0.000**		t=-32.280 p=0.000**	
Independent sample t test	t=10.817 p=0.71 d=0.42		t=11.590 p=0.000** d=0.422		t=17.041 p=0.000** d=0.205	
Pearson Correlation	r=0.878 p=0.374		r=0.866 p=0.02*		r=0.145 p=0.025*	

Statistically significant difference \*p<0.05, \*\*p<0.01, d=Effect size of intervention. As an application; date palm was used in first experimental group and salt in second experimental group.  $\chi^2$ : Chi Square test

the sense of taste after date palm and salt application can be associated with the interventions we have implemented.

Loss of taste and smell is not found to be significantly related to gender and age<sup>17</sup>. In a systematic review and meta-analysis of 18 studies involving 3,563 patients, the rate of impairment in the sense of smell or taste in COVID-19 patients was found to be 47%. It was found that the rate of severe and mild-moderate symptomatic patients was 31% and 67%, respectively<sup>18</sup>. It was found that 44.16% of the patients in one control and two experimental groups included in this study had both taste and smell disorders, the others had taste impairment. In our study, no relationship was found between the loss of taste and smell and the sociodemographic data. Our study results support the literature.

It has been suggested that in the pathogenesis of the olfactory dysfunction in COVID-19, it may be secondary to mucosal obstruction of the olfactory cleft<sup>16</sup>. The conduction system may be impaired due to obstruction, resulting in direct sensory loss. In addition to olfactory nerve dysfunction, other factors causing olfactory dysfunction are mucus accumulation or excessive dryness in the nasal cavity, chemosensory involvement, and nasal obstruction<sup>19</sup>. Dry mouth, nasal congestion, and cough symptoms were observed in all groups included in our study.

Taste and smell disorders can be caused by anatomical-pathological and neurological-structural changes<sup>20</sup>. As a matter of fact, olfactory nerve dysfunction experienced in the elderly and people

with cognitive disorders can be explained by this<sup>21</sup>. Since this group of diseases is irreversible, it is difficult to correct taste and smell disorders. Although its physiopathology cannot be explained, it is thought that aromatherapy increases sensory stimulation and stimulates the olfactory nerve in elderly patients with dementia and may be relevant as an option in COVID-19 patients<sup>22</sup>.

In the first experimental group, 77.5% had minimal taste and 22.5% could not taste at all at the first VAS measurement before lunch. In addition to the routine oral and nasal care of the clinic, they were allowed to eat date palm and continue their lunch after 15 minutes. The VAS was applied to them again and in the last measurement, patients with mild taste level decreased to 2.5%. In addition, 67.5% of them were able to taste very well. The difference was statistically significant (p<0.01).

Antioxidants are of great importance in minimizing and preventing many diseases<sup>23, 24</sup>. Date palm has a rich (65-80%) simple sugar content (i.e., glucose and fructose), fiber content, and essential minerals as well as low fat and protein content. Date palm also has high amounts of phenolic compounds with antioxidant activity and nutritional value<sup>25</sup>. In a previous study, it was determined that methanolic crude extracts in date palm exhibited an antibacterial effect on three gram positive and two gram negative types of bacteria<sup>26</sup>. In the same study, it was determined that phenolic compounds in date palm altered/disrupted the structural and functional properties of microbes within an average of 15 minutes.

In our study, the antioxidant level of the date

palm may have helped to alleviate the taste complications. In addition, methanolic crude extracts in date palm may have a therapeutic effect on taste function as they have an antiviral effect similar to their antibacterial effect.

The action potential of low-salt foods and the message of very salty foods are not the same. High sodium concentration creates a strong signal. Therefore, salt was tasted straight from the mouth without adding anything in our study. This was to help increase sodium channel signals to the brain taste sensation center. It was concluded that olfactory nerve dysfunction could be relieved by strong stimulation.

It is emphasized that people with impaired salt taste perception may have high salt taste perception thresholds and may recognize salt taste only at higher salt intake<sup>27, 28</sup>. This condition is common in individuals with hypertension, diabetes, and smoking<sup>29</sup>. These factors were among the exclusion criteria in our study; the salt perception of COVID-19 patients who were treated with salt was normal before COVID-19 disease. In conclusion, patients with loss of taste following COVID-19 should try

starting a meal with salt to intensify their sense of taste ( $p < 0.05$ ).

## Conclusion

There are many studies in the literature on smell and taste impairment, which is one of the common findings of COVID-19. However, the number of interventional studies is limited. In our study, two nutritional products that can stimulate the dysfunctional sense of taste were used and pleasing results were obtained. Accordingly, consumption of date palm and salt for therapeutic purposes can relieve taste impairment in COVID-19 patients. We believe that salt tasting increases nerve stimulation. However, we are of the opinion that there is a different mechanism in date palm. This mechanism may be due to the antioxidant/antiviral effect of date palm, which has been reported in the literature from previous research. Future studies should be aimed to determine the effects of date palm and salt on taste impairment on larger populations to validate these findings.

## REFERENCES

1. Bigiani A. Salt taste and nutrition, and health. MDPI 2020; 12(5):1537. <https://doi.org/10.3390/nu12051537>
2. Fournier D, Luft FC, Bader M, Ganten D, Andrade-Navarro MA. Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system. J Mol Med 2012;90:495-508. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0894-z>
3. Lee S, Augustine V, Zhao Y, Ebisu H, Ho B, Kong D, Oka Y. Chemosensory modulation of neural circuits for sodium appetite. Nature 2019;568(7750):93-7. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1053-2>
4. Ecdar T. Renin inhibition and kidney. Arch Turk Soc Cardiol 2009;37:28-31.
5. 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. Frontiers in Medicine 2020;7:482. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00482>
6. Ralli M, DiStadio 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.
7. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease in Wuhan, China. JAMA Neurology 2020; 77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
8. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Taste changes (Dysgeusia) in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020;159(3):1132-3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.003>
9. Bachmanov AA, Bosak NP, Lin C, Matsumoto I, Ohmoto M, Reed DR, et al. Genetics of taste receptors. Curr Pharmaceut Des 2014;20:2669-83. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990566>
10. Töle JC, Beherens M, Meyerhof W. Taste receptor function. Handb Clin Neurol 2019;164:173-85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00011-3>
11. Hughey RP, Carattino MD, Kleyman TR. Role of proteolysis in the activation of epithelial sodium channels. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:444-50. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32821f6072>
12. Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP. ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases. J Biol Chem 2009;284:20447-51. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800083200>
13. El Hadrami A, Al-Khayri JM. Socioeconomic and traditional importance of date palm. Emirates Journal of food and Agriculture 2012;24(5):371.
14. Niazi S, Khan IM, Pasha I, Rasheed S, Ahmad S, Shoaib M. Date palm: composition, health claim and food applications. Int J Pub Health Health Sys 2017;2:9-17.
15. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue

- scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990;13(4):227-36.  
<https://doi.org/10.1002/nur.4770130405>
16. *Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al.* Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2020;146(8):729-32. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1379>
  17. *Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al.* Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2020;323(20):2089-90.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771>
  18. *Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, et al.* Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology* 2020;58(5):430-6. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.185>
  19. *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>
  20. *Lafreniere D, Mann N.* Anosmia: Loss of smell in the elderly. *Otolaryngol Clin N Am* 2009;42:123-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.09.001>
  21. *Wilson DW, Nash P, Buttar HS, Griffiths K, Singh R, De Meester F, et al.* The role of food antioxidants, benefits of functional foods, and influence of feeding habits on the health of the older person: an overview. *Antioxidants* 2017;6(4):81. <https://doi.org/10.3390/antiox6040081>
  22. *Bianchi AJ, Guepet-Sordet H, Manckoundia P.* Changes in olfaction during ageing and in certain neurodegenerative diseases: Up-to-date. *Rev Med Interne* 2015;36:31-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.09.008>
  23. *Benzie IF & Strain JJ.* The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 1996;239:70-6.  
<https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
  24. *Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL.* Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;110:637-41.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137822.39831.F1>
  25. *Allaith AAA.* Antioxidant activity of Bahraini date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruit of various cultivars. *International Journal of Food Science & Technology* 2008;43(6):1033-40.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2007.01558.x>
  26. *Alshweyh HA.* Phenolic profiling and antibacterial potential of Saudi Arabian native date palm (*Phoenix dactylifera*) cultivars. *International Journal of Food Properties* 2020;23(1):627-38.  
<https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1751196>
  27. *Kudo A, Kitamura A, Imano H, Cui R, Umesawa M, Yamagishi K, et al.* Salt taste perception and blood pressure levels in population-based samples: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *British Journal of Nutrition* 2020;20:1-9.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114521000052>
  28. *Yoshinaka M, Ikebe K, Uota M, Ogawa T, Okada T, Inomata C, et al.* Age and sex differences in the taste sensitivity of young adult, young-old and old-old Japanese. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:1281-8.  
<https://doi.org/10.1111/ggi.12638>
  29. *Michikawa T, Nishiwaki Y, Okamura T, Asakura K, Nakano M, Takebayashi T, et al.* The taste of salt measured by a simple test and blood pressure in Japanese women and men. *Hypertens Res* 2009;32:399-403.  
<https://doi.org/10.1038/hr.2009.31>



# NEUROGENIC STUNNED MYOCARDIUM IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Cigdem ILERI<sup>1</sup>, Zekeriya DOGAN<sup>2</sup>, Burcu BULUT<sup>3</sup>, Murat SUNBUL<sup>2</sup>, Nurten SAYAR<sup>2</sup>,  
Ipek MIDI<sup>3</sup>, Beste OZBEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Umraniye Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Marmara University School of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Marmara University School of Medicine, Department of Neurology, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0015> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## NEUROGÉN SZÍVIZOMBÉNULÁS AKUT ISCHAEMIÁS STROKE-BAN

Ileri C, MD; Dogan Z, MD; Bulut B, MD; Sunbul M, MD;  
Sayar N, MD, PhD; Midi I, MD, PhD; Ozben B, MD, PhD  
*Ideggyogy Sz 2022;75(1–2):15–22.*

**Background and purpose** – Neurogenic myocardial injury occurs as a result of dysregulation of autonomic nervous system. The aim of this study was to explore the frequency of elevated troponin and dynamic ST segment/T wave changes and their relation with left ventricular (LV) systolic functions in acute ischemic stroke patients.

**Methods** – One hundred and twenty-five patients (mean age:  $65.1 \pm 15.2$  years, 76 male) presenting with acute ischemic stroke were consecutively included. 12-lead electrocardiogram was taken to assess dynamic ST segment/T wave changes, conventional transthoracic echocardiography to determine LV ejection fraction (LVEF). High-sensitive cardiac troponin I (hs-cTnI) level  $>0.04$  ng/mL was accepted as elevated.

**Results** – Twenty-seven patients (21.6%) had elevated hs-cTnI and 60 patients (48%) had dynamic ST segment/T wave changes. The stroke patients with elevated hs-cTnI had significantly higher NT-proBNP values ( $2302 \pm 3450$  pg/mL vs  $799 \pm 2075$  pg/mL  $p < 0.001$ ) and higher frequency of ST segment/T wave changes (85.2% vs 37.8%  $p < 0.001$ ), and lower LVEF ( $52.2 \pm 13.6\%$  vs  $61.0 \pm 8.5\%$   $p = 0.002$ ) compared to patients with normal troponin levels. The patients with ST segment/T wave changes had significantly higher frequencies of hyperlipidemia (31.7% vs 15.4%  $p = 0.031$ ) and coronary artery disease (CAD) (43.3% vs 13.8%  $p < 0.001$ ), hs-cTnI ( $0.19 \pm 0.55$  ng/mL vs  $0.02 \pm 0.01$  ng/mL  $p < 0.001$ ) and NT-proBNP levels ( $1430 \pm 2564$  pg/mL vs  $842 \pm 2425$  pg/mL  $p = 0.016$ ), and lower LVEF ( $56.1 \pm 11.7\%$  vs  $61.9 \pm 8.3\%$   $p = 0.009$ ). Linear regression analysis revealed presence of CAD, but not ST segment/T wave changes as an independent predictor of hs-cTnI ( $p = 0.034$ ). LVEF was independently associated with hs-cTnI ( $p = 0.003$ ) and presence of CAD ( $p = 0.009$ ) when adjusted by age, sex and presence of ST segment/T wave changes.

**Háttér és cél** – A neurogén szívizombénulás az autonóm idegrendszer diszregulációjának eredményeképpen alakul ki. A jelen vizsgálat célja az volt, hogy feltárja az emelkedett troponinszint és a dinamikus ST-szakasz/T-hullám változások gyakoriságát és ezek összefüggését a bal kamrai szisztolés funkcióval akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek körében.

**Módszerek** – Százhuszonöt akut ischaemiás stroke-kal felvett beteget (átlagos életkor:  $65,1 \pm 15,2$  év,  $n = 76$  férfi) vontunk be a vizsgálatba. 12 elvezetési elektrokar-diogrammal értékeltük a dinamikus ST-szakasz/T-hullám változásokat, és konvencionális transthoracalis szívultra-hang-vizsgálattal határoztuk meg a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF). A nagy érzékenységű cardialis troponin I (hs-cTnI) szintjét akkor értékeltük emelkedettnek, ha meghaladta a  $0,04$  ng/ml értéket.

**Eredmények** – Huszonhét betegnek (21,6%) volt emelkedett hs-cTnI-szintje, és 60 betegnél (48%) figyeltünk meg dinamikus ST-szakasz/T-hullám változásokat. A normál troponinszintű betegekkel összehasonlítva, az emelkedett hs-cTnI-szintű stroke-betegek esetén szignifikánsan magasabbak voltak az NT-proBNP-értékek ( $2302 \pm 3450$  pg/ml vs  $799 \pm 2075$  pg/ml;  $p < 0,001$ ) és nagyobb gyakorisággal fordult elő ST-szakasz/T-hullám változás (85,2% vs. 37,8%;  $p < 0,001$ ), továbbá alacsonyabb volt körükben az LVEF ( $52,2 \pm 13,6\%$  vs.  $61,0 \pm 8,5\%$   $p = 0,002$ ). Az ST-szakasz/T-hullám változással rendelkező betegek körében szignifikánsan gyakrabban fordult elő hyperlipidaemia (31,7% vs. 15,4%;  $p = 0,031$ ) és koszorúér-betegség (CAD) (43,3% vs. 13,8%;  $p < 0,001$ ), emelkedett hs-cTnI-szint ( $0,19 \pm 0,55$  ng/ml vs.  $0,02 \pm 0,01$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) és emelkedett NT-proBNP-érték ( $1430 \pm 2564$  pg/ml vs.  $842 \pm 2425$  pg/ml;  $p = 0,016$ ), valamint alacsonyabb LVEF-érték ( $56,1 \pm 11,7\%$  vs.  $61,9 \pm 8,3\%$ ;  $p = 0,009$ ). A lineáris regresszió-analízis azt

Correspondent: Prof. dr. Beste ÖZBEN, Yildiz Caddesi Konak Apartmani No: 43/2. 34353 Besiktas/Istanbul, Turkey.  
Phone: 90 535 3476231, fax: 90 216 6570695, e-mail: besteozben@yahoo.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3484-6392>

Érkezett: 2020. november 20. Elfogadva: 2021. február 2.

**Conclusion** – Troponin elevation and ST segment/T wave changes occurring in patients suffering acute ischemic stroke, especially in those with CAD, may be a sign of neurogenic stunned myocardium.

**Keywords:** acute ischemic stroke, myocardial stunning, neurogenic cardiac injury, troponin

mutatta, hogy a CAD jelenléte a hs-cTnI-szint független prediktora ( $p = 0,034$ ), az ST-szakasz/T-hullám változás azonban nem. Az életkor, a nem és az ST-szakasz/T-hullám változás illesztése után az LVEF a hs-cTnI ( $p = 0,003$ ) és a CAD ( $p = 0,009$ ) független változójának bizonyult.

**Következtetés** – Az akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegnél, különösen CAD esetén, a troponinszint-növekedés és az ST-szakasz/T-hullám változások neurogén szívizombénulás jelei lehetnek.

**Kulcsszavak:** akut ischaemiás stroke, szívizombénulás, neurogén szívizombénulás, troponin

Stroke is the fifth leading cause of death and the first leading cause of disability<sup>1</sup>. There are two main types of strokes, namely ischemic stroke and hemorrhagic stroke. Ischemic stroke, accounting for 85% of all acute strokes, develops as a result of thrombotic or embolic event that causes partial or complete obstruction of cerebral blood flow and is classified into four groups as large vessel atherosclerosis, small vessel diseases (lacunar infarcts), cardioembolic strokes and cryptogenic strokes according to the TOAST classification<sup>2</sup>.

Neurogenic stunned myocardium (NSM) is a new definition of cardiac injury occurring after various types of central neurological system disorders, at which cardiac complications such as arrhythmias, ventricular dysfunction, myocardial infarction and sudden death were seen<sup>3,4</sup>. It is accepted as subgroup of the stress-related cardiomyopathies such as acute left ventricular failure in the critically ill, pheochromocytoma and exogenous catecholamine administration according to previous studies<sup>5</sup>. NSM met the criteria of myocardial infarction such as electrocardiography (ECG) changes, decreased left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF), high troponin levels and transient regional wall motion abnormalities extending beyond a single epicardial vascular distribution<sup>6,7</sup>.

The majority of data of NSM comes from subarachnoid hemorrhage subgroup of stroke. Diastolic dysfunction was seen more frequently with a prevalence of 71% while a depressed LVEF (<50%) was detected in 15% of the patients suffering acute subarachnoid hemorrhage<sup>8,9</sup>. On the contrary, little is known about NSM developed after acute ischemic stroke<sup>10</sup>.

The aim of this study was to explore the frequen-

cy of elevated troponin and dynamic ST segment or T wave changes and their relation with left ventricular systolic functions in acute ischemic stroke patients.

## Methods

The investigation conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study was approved by local ethics committee. All participants gave written informed consent.

One hundred and fifty consecutive patients aged  $\geq 18$  years admitted with acute ischemic stroke documented by neuroimaging were invited to participate in the study. TOAST classification system was used to define the stroke subtypes. After the exclusion of patients with cancer (9 patients), dementia (5 patients), hemodynamically unstable or disabling stroke (9 patients) and pregnancy (2 patients), the remaining 125 patients with large-artery atherosclerosis (84 patients), small-vessel occlusion (21 patients) and cardioembolic stroke (20 patients) were included. National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) scores of the patients were calculated during neurologic assessment,

All patients underwent a complete cardiac evaluation including patient history, physical examination, and standard 12-lead electrocardiography (ECG). Dynamic ST segment changes and T wave abnormalities were determined by checking both the previous ECGs of the patients and ECGs taken during the hospital stay. Patients were evaluated for the presence of cardiovascular risk factors, including hypertension, hyperlipidemia, diabetes, renal dysfunction, and smoking status. Patients who had do-

cumented ischemia in noninvasive stress tests or coronary stenosis  $\geq 50\%$  in at least one of their coronary arteries were accepted as having coronary artery disease (CAD). Blood samples for plasma glucose, high sensitive (hs) C-reactive protein (CRP), hs-cardiac troponin I (hs-cTnI), creatine kinase-MB (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), creatinine, and hemoglobin levels were noted and repeated as necessary with the highest measure taken into statistical analysis. troponin I tests were repeated when the initial hs-cTnI was elevated or dynamic ST segment/T wave abnormality was noticed. troponin I and NT-proBNP levels were also compared with the available previous laboratory data. Serum troponin I levels was analysed by the Siemens ADVIA Centaur hs-cTnI assay (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) and a hs-cTnI  $>0.04\text{ng/mL}$  was accepted as elevated in our laboratory.

Framingham risk score (FRS) and 10-year risk of myocardial infarction and cardiac death were calculated for each patient<sup>11</sup>. Risk was defined as low ( $<10\%$ ), intermediate (10-20%) or high ( $>20\%$ ) according to FRS.

All patients underwent a transthoracic echocardiographic study by a Philips iE33 echocardiography device (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) by an experienced cardiologist within the first three days following acute ischemic stroke. Conventional echocardiographic measurements were performed in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography guidelines<sup>12</sup>. LVEF was assessed by bi-plane Simpson's method. The regional wall motion abnormalities and LVEF were compared with the available previous echocardiographic examinations in patients with CAD.

Carotid artery intima-media thickness (CIMT) and presence of plaque in carotid arteries were evaluated by carotid ultrasonography by a blinded cardiologist via a commercially available Vivid 7 (GE Healthcare, Horten, Norway) ultrasound system with a 10-MHz linear transducer. Each subject was examined in the supine position in a semi-dark room. The carotid artery was investigated bilaterally and scanned at the level of the bifurcation of common carotid arteries. The image was focused on the far wall of the artery. CIMT was measured on the longitudinal views of the far wall of bilateral distal common carotid arteries (1–3 cm proximal to the carotid bifurcation) at the diastolic phase. CIMT was taken as the distance from the leading edge of first echogenic line to the leading edge of second echogenic line and expressed as the mean of six measurements (three on each side)<sup>13</sup>. Plaque was

defined as an intima-media thickness  $\geq 1.5\text{mm}$  measured from media-adventitia interface to intima-lumen interface or a focal structure protruding into arterial lumen  $\geq 0.5\text{mm}$  or 50% of the adjacent intima-media thickness<sup>14</sup>.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed by statistical software (SPSS 11.0 for windows, Chicago, IL). Distribution of data was assessed by using one-sample Kolmogorov–Smirnov test. Continuous data were expressed as mean  $\pm$  SD, while categorical data were presented as number of patients. Chi-squared test was used for comparison of categorical variables, while Student's t test was used to compare the normally distributed continuous variables and Mann-Whitney U test was used to compare the nonparametric continuous variables. Linear regression analyses were modelled in order to explore the independent predictors of hs-cTnI and LVEF. A p-value of  $<0.05$  was considered as statistically significant.

## Results

One hundred and twenty-five ischemic stroke patients with large-artery atherosclerosis (84 patients), small-vessel occlusion (21 patients) and cardioembolic stroke (20 patients) were included in the study. The mean age of the patients was  $65.1 \pm 15.2$  years and 76 patients were male. Thirty five patients (28%) had CAD and based on the previous echocardiographic and laboratory data, only 3 patients with CAD had regional wall motion abnormality with a LVEF of 45-50% and slightly elevated NT-BNP levels ( $<500\text{pg/mL}$ ) with normal troponin I levels.

Twenty-seven of the patients (21.6%) had elevated hs-cTnI. The general characteristics and laboratory parameters of the patients according to hs-cTnI levels are shown in **Table 1**. Although there were not any significant differences in the general characteristics and NIHSS scores of the patients, the stroke patients with elevated hs-cTnI had significantly higher NT-proBNP and higher frequency of ST segment/T wave changes compared to those with normal hs-cTnI.

Conventional transthoracic echocardiographic and carotid artery ultrasonographic measures of the patients according to hs-cTnI levels are shown in **Table 2**. Stroke patients with elevated hs-cTnI had significantly larger LV and lower LVEF compared to patients with normal hs-cTnI. There was

**Table 1.** The general characteristics and laboratory parameters of the patients according to high sensitive cardiac troponin I levels

	Stroke patients with elevated troponin (n=27)	Stroke patients with normal troponin (n=98)	p
Age (years)	68.7 ± 12.4	64.2 ± 15.8	0.174
Male sex (n – %)	17 (63.0%)	59 (60.2%)	0.795
Hypertension (n – %)	20 (74.1%)	66 (67.3%)	0.504
Diabetes (n – %)	12 (44.4%)	42 (42.9%)	0.883
Hyperlipidemia (n – %)	8 (29.6%)	21 (21.4%)	0.371
Coronary artery disease (n – %)	11 (40.7%)	24 (24.5%)	0.096
Chronic kidney failure (n – %)	5 (18.5%)	9 (9.2%)	0.181
Framingham Risk Score (%)	23.0 ± 8.4	21.2 ± 9.6	0.391
Framingham Risk Score >20% (n–%)	18 (66.7%)	62 (63.3%)	0.744
NIHSS scores	6.1 ± 2.0	5.5 ± 2.7	0.119
Glucose (mg/dL)	130 ± 69	124 ± 56	0.876
Creatinine (mg/dL)	1.18 ± 0.63	0.96 ± 0.52	0.068
Total cholesterol (mg/dL)	197 ± 52	205 ± 50	0.466
LDL cholesterol (mg/dL)	124 ± 48	132 ± 42	0.409
HDL cholesterol (mg/dL)	40 ± 9	43 ± 10	0.171
Triglyceride (mg/dL)	152 ± 45	164 ± 87	0.926
Hemoglobin (g/dL)	13.1 ± 2.2	13.0 ± 1.8	0.851
hs-cTnI (ng/mL)	0.41 ± 0.76	0.02 ± 0.01	<0.001
hs-CRP (mg/L)	22.9 ± 29.0	20.3 ± 26.9	0.235
NT-proBNP (pg/mL)	2302 ± 3450	799 ± 2075	<0.001
ST segment/T wave changes (n–%)	23 (85.2%)	37 (37.8%)	<0.001

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, hs-cTnI: high sensitive cardiac troponin I, hs-CRP: High sensitive C reactive protein, NT-proBNP: N terminal pro-brain natriuretic peptide

not any significant difference in CIMT between the groups.

Sixty of the patients (48%) had dynamic ST segment (ST segment elevation in 6 patients and ST segment depression in 27 patients) and T wave

changes (T wave inversion in 58 patients). The general characteristics, laboratory parameters and conventional transthoracic echocardiographic measures of the patients according to ST segment/T wave changes are shown in **Table 3**. The patients

**Table 2.** Conventional transthoracic echocardiographic and carotid artery ultrasonographic measures of the patients according to hs-cTnI levels

	Stroke patients with elevated troponin (n=27)	Stroke patients with normal troponin (n=98)	p
Left atrium (mm)	40.0 ± 5.3	38.1 ± 5.1	0.091
LVEDD (mm)	49.9 ± 7.3	46.3 ± 5.8	0.024
LVESD (mm)	35.0 ± 8.7	30.7 ± 5.9	0.011
IVS (mm)	13.0 ± 2.6	12.3 ± 1.6	0.621
PW (mm)	10.9 ± 1.2	10.3 ± 1.4	0.024
LVEF (%)	52.2 ± 13.6	61.0 ± 8.5	0.002
Mitral E velocity	0.61 ± 0.18	0.59 ± 0.18	0.622
Mitral A velocity	0.77 ± 0.25	0.80 ± 0.18	0.524
Deceleration time (ms)	168 ± 39	179 ± 27	0.186
Mitral lateral annular e' velocity (cm/s)	7.2 ± 3.2	7.5 ± 2.7	0.445
E/e'	9.7 ± 4.4	8.6 ± 3.1	0.195
CIMT (mm)	0.97 ± 0.16	0.93 ± 0.24	0.184
Carotid plaque (n – %)	19 (70.4%)	55 (56.1%)	0.182

hs-cTnI: high sensitive cardiac troponin I, LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricular end-systolic diameter, IVS: inter-ventricular septum thickness, PW: posterior wall thickness, LVEF: left ventricular ejection fraction, CIMT: carotid artery intima media thickness



**Table 3.** The general characteristics, laboratory parameters and conventional transthoracic echocardiographic measures of the patients according to ST segment/T wave changes

	Stroke patients with ST segment/ T wave changes (n=60)	Stroke patients without ST segment/ T wave changes (n=65)	p
Age (years)	67.2 ± 12.8	63.3 ± 17.0	0.193
Male sex (n – %)	39 (65.0%)	37 (56.9%)	0.355
Hypertension (n – %)	46 (76.7%)	40 (61.5%)	0.068
Diabetes (n – %)	28 (46.7%)	26 (40.0%)	0.452
Hyperlipidemia (n – %)	19 (31.7%)	10 (15.4%)	0.031
Coronary artery disease (n–%)	26 (43.3%)	9 (13.8%)	<0.001
NIHSS scores	5.5 ± 2.4	5.7 ± 2.8	0.765
Glucose (mg/dL)	126 ± 60	125 ± 59	0.876
Creatinine (mg/dL)	1.03 ± 0.52	0.99 ± 0.58	0.612
Total cholesterol (mg/dL)	213 ± 50	194 ± 49	0.015
LDL cholesterol (mg/dL)	139 ± 43	123 ± 43	0.010
HDL cholesterol (mg/dL)	42 ± 9	42 ± 10	0.947
Triglyceride (mg/dL)	164 ± 70	160 ± 88	0.379
Hemoglobin (g/dL)	13.4 ± 1.9	12.8 ± 1.8	0.078
hs-cTnI (ng/mL)	0.19 ± 0.55	0.02 ± 0.01	<0.001
Elevated hs-cTnI (n-%)	23 (38.3%)	4 (6.2%)	<0.001
hs-CRP (mg/L)	23.6 ± 29.6	18.4 ± 24.9	0.070
NT-proBNP (pg/mL)	1430 ± 2564	842 ± 2425	0.016
Left atrium (mm)	39.0 ± 5.0	38.0 ± 5.4	0.257
LVEDD (mm)	48.7 ± 5.9	45.6 ± 6.3	0.001
LVESD (mm)	33.5 ± 6.9	29.9 ± 6.3	<0.001
IVS (mm)	12.8 ± 2.0	12.1 ± 1.6	0.072
PW (mm)	10.5 ± 1.5	10.3 ± 1.3	0.119
LVEF (%)	56.1 ± 11.7	61.9 ± 8.3	0.009
E/e'	9.3 ± 3.7	8.4 ± 3.1	0.177
CIMT (mm)	0.97 ± 0.18	0.90 ± 0.26	0.020
Carotid plaque (n – %)	42 (70.0%)	32 (49.2%)	0.018

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, hs-cTnI: high sensitive cardiac troponin I, hs-CRP: High sensitive C reactive protein, NT-proBNP: N terminal pro-brain natriuretic peptide, LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricular end-systolic diameter, IVS: interventricular septum thickness, PW: posterior wall thickness, LVEF: left ventricular ejection fraction, CIMT: carotid artery intima media thickness

with dynamic ST segment/T wave changes had significantly higher frequencies of hyperlipidemia and CAD, higher total cholesterol, LDL cholesterol, hs-cTnI and NT-proBNP levels compared to those without ST segment/T wave changes. They had also larger LV with lower LVEF and higher CIMT with higher frequencies of carotid plaque.

Linear regression analysis was modelled in order to explore the independent predictors of hs-cTnI (Table 4). Presence of CAD, but not ST segment/T wave changes was found as an independent predictor of hs-cTnI when adjusted by age and sex. LVEF was significantly correlated with hs-cTnI ( $r = -0.367$ ,  $p < 0.001$ ) and NIHSS scores ( $r = -0.211$ ,  $p = 0.019$ ). Linear regression analysis revealed that LVEF was independently associated with hs-cTnI and presence of CAD when adjusted by age, sex and presence of ST segment/T wave changes (Table 5).

## Discussion

Several case series have reported NSM with an incidence of 8–30% in subarachnoid hemorrhage and 1.2% in ischemic stroke<sup>15, 16</sup>. It is a reversible, neurologically mediated cardiac injury characterizes with high troponin levels, new ECG changes, and wall motion abnormalities with a decrease in LVEF. In our study, we explored the frequency of troponin elevation and dynamic ST segment/T wave changes and their relation with LVEF; all of which might be a sign of NSM in acute ischemic stroke patients.

We found that 21.6% of the patients had elevated hs-cTnI, while 48% had dynamic ST segment/T wave changes. Similar to our study, troponin levels are elevated in about one fifth of ischemic stroke patients on admission with a relatively less frequency in ischemic stroke patients without overt ischemic heart

**Table 4.** Linear regression analysis models to explore the independent predictors of hs-cTnI

	Beta	t	p	95% confidence interval
<i>Model 1 (Adjusted R<sup>2</sup>: 0.048 p=0.029)</i>				
ST segment/T wave changes	0.206	2.329	0.022	0.024 – 0.294
Age	0.047	0.535	0.594	-0.003 – 0.006
Male sex	0.136	1.543	0.125	-0.030 – 0.244
<i>Model 2 (Adjusted R<sup>2</sup>: 0.076 p=0.009)</i>				
ST segment/T wave changes	0.142	1.538	0.127	-0.031 – 0.250
Age	0.057	0.650	0.517	-0.003 – 0.006
Male sex	0.114	1.300	0.196	-0.047 – 0.226
Coronary artery disease	0.198	2.150	0.034	0.013 – 0.326

hs-cTnI: high sensitive cardiac troponin I

**Table 5.** Linear regression analysis models to explore the independent predictors of LVEF

	Beta	t	p	95% confidence interval
<i>Model 1 (Adjusted R<sup>2</sup>: 0.172 p&lt;0.001)</i>				
hs-cTnI	-0.298	-3.515	0.001	-12.563 – -3.510
ST segment/T wave changes	-0.193	-2.282	0.024	-7.474 – -0.530
Age	-0.064	-0.777	0.439	-0.156 – 0.068
Male sex	-0.135	-1.623	0.107	-6.350 – 0.629
<i>Model 2 (Adjusted R<sup>2</sup>: 0.211 p&lt;0.001)</i>				
hs-cTnI	-0.255	-3.025	0.003	-11.382 – -2.377
ST segment/T wave changes	-0.127	-1.477	0.142	-6.180 – 0.899
Age	-0.077	-0.955	0.342	-0.163 – 0.057
Male sex	-0.115	-1.411	0.161	-5.858 – 0.984
Coronary artery disease	-0.229	-2.641	0.009	-9.258 – -1.325

LVEF: left ventricular ejection fraction, hs-cTnI: high sensitive cardiac troponin I

disease<sup>17–20</sup>. Abnormal ECG findings including prolonged QT interval, T-wave inversions and ST-depression can be observed in 60–90% of the stroke patients<sup>21, 22</sup>. Murthy et al.<sup>10</sup> noted T-wave inversions and ST-segment elevations in 84.6% and 69.2% of the patients after acute non-hemorrhagic stroke.

Ischemic stroke patients with elevated troponin values were reported to exhibit a significantly increased rate of hypertension, history of stroke, history of CAD, history of myocardial infarction, heart failure and atrial fibrillation<sup>17</sup>. In our study, there were no significant differences in atherosclerotic risk factors and history of CAD between patients with elevated hs-cTnI and those with normal hs-cTnI. However, the patients with dynamic ST segment/T wave changes had significantly higher frequencies of hyperlipidemia, CAD and carotid plaque with higher CIMT.

There are many factors that are independently related to increased troponins in stroke patients. These include age, previous CAD, congestive heart failure, diabetes, hypercholesterolemia, chronic

kidney disease and insular involvement<sup>21</sup>. A recent study showed that ST segment depression and negative T waves on baseline ECG were associated with hsTnT elevation<sup>19</sup>. In our study, the patients with ST segment/T wave changes had significantly higher hs-cTnI. However; multivariate analysis showed that presence of CAD, but not ST segment/T wave changes as an independent predictor of hs-cTnI when adjusted by age and sex.

In our study, both the patients with elevated hs-cTnI and the patients with ST segment/T wave changes had significantly higher NT-proBNP and lower LVEF. The LVEF of the patients in our study were not as low as could be expected in patients with subarachnoid hemorrhage. Maximum hs-cTnI elevation was shown to be lower in ischemic stroke patients with NSM compared to patients with subarachnoid hemorrhage, which suggested milder myocardial injury and relatively higher LVEF in these patients<sup>10</sup>. We found a significant relation between LVEF and hs-cTnI, which persisted when adjusted by age, sex and presence of ST segment/T wave changes. Darki et al.<sup>18</sup> also showed a signifi-

cant association between troponin and brain natriuretic peptide elevation with segmental wall motion abnormality on echocardiogram.

While the pathophysiological mechanism of NSM is still unclear, the most widely accepted theory is metabolic myocardial stunning due to the cardiotoxic effects of high levels of circulating plasma catecholamines in relation to the affected cerebral area<sup>23</sup>. The differential diagnosis of NSM should include acute coronary syndrome (ACS) in most of the cases and no specific factor including troponin elevation and dynamic ECG changes have been found to be helpful to differentiate NSM and ACS in the clinical setting<sup>19</sup>. The observed segmental patterns of LV dysfunction often do not correlate with coronary artery distributions; which may be helpful in differential diagnosis<sup>24</sup>. It is also important to differentiate from type I ST segment elevation myocardial infarction, especially if the patient had ST segment elevation in the ECGs. Acute rise/fall pattern of an elevated troponin and demonstration of regional wall motion abnormalities compatible with the localization of ST segment elevations may help to differentiate from ST segment elevation myocardial infarction.

The most prominent feature of NSM is the reversibility of LV dysfunction, usually within two weeks, if the underlying acute neurological condition improves. Two studies showed 15-18% of the patients had depressed ejection fraction (<50-55%) with wall motion abnormalities in 13-15% of the patients and LV function was recovered in 66% of them<sup>9, 25</sup>. We did not repeat the echocardiography and did not evaluate the recovery of the LV functions in our study, which was a limitation. *Ermis et al.*<sup>26</sup> evaluated myocardial function in the early stages of acute ischemic stroke and they found an LVEF of 53.2%, similar to our study, which increased to 55.8% after 10 days. They also assessed the LV functions with “Speckle tracking” echocardiography and detected a more profound improvement.

Diastolic function is more sensitive to myocardial pathologies than the indicators of systolic function. Echocardiography shows both an impaired LV systolic and diastolic function in patients with NSM<sup>27</sup>. In our study, although the mitral lateral annular e' velocity was lower and E/e' ratio was higher in patients with elevated troponin and in patients with ST segment/T wave changes, the differences were not statistically significant, which might be because of the presence of comorbidities such as hypertension and diabetes in both groups which affect diastolic functions.

Stroke severity and location may be associated with NSM. *Wira et al.*<sup>28</sup> showed that patients with an NIHSS greater than 10 had higher rates of in-hospital mortality, serum troponin elevation, and ischemic changes on ECG compared to those with an NIHSS of 10 or less with a trend toward a higher rate of systolic dysfunction among patients with more severe strokes. *Ermis et al.*<sup>26</sup> evaluated the effects of NIHSS score changes with time on cardiac function and found that during the period in which NIHSS values improved, there were a slight but nonsignificant improvement in LVEF, and a significant improvement in strain variables with a significant negative correlation between NIHSS scores and LV global longitudinal strain values. In our study, patients with elevated troponin or patients with ST segment/T wave changes had similar NIHSS scores compared to those without troponin elevation or ST segment/T wave changes. However, there was a weak correlation between NIHSS scores and LVEF.

#### STUDY LIMITATIONS

The major limitations of our study were the small sample size and that the study was a single-center one. We did not repeat transthoracic echocardiography and did not evaluate reversibility of LV dysfunction or its relation with hs-cTnI and ECG in following of these patients. Furthermore, we did not evaluate LV functions by “Speckle Tracking” echocardiography, which is superior to conventional echocardiography in assessing subclinical LV dysfunction. Finally, coronary angiography was not performed and the diagnosis of ACS might be underestimated.

#### Conclusion

Troponin levels may be elevated and ST segment/T wave changes may develop in acute ischemic stroke, which may accompany LV wall motion abnormalities and decrease in LVEF. These may be a sign of neurogenic stunned myocardium and may be more prominent in patients with concomitant CAD.

#### DECLARATIONS OF INTEREST

*None.*

#### FUNDING STATUS

*This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.*

## REFERENCES

1. Tadi P, Lui F. Acute Stroke (Cerebrovascular Accident). 2020 Feb 21. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369/>
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
3. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. Lancet Neurol 2010;9:105-18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70266-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70266-2)
4. Nguyen H, Zaroff JG. Neurogenic stunned myocardium. Curr Neurol Neurosci Rep 2009;9:486-91. <https://doi.org/10.1007/s11910-009-0071-0>
5. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. Circulation 2008;118:397-409. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677625>
6. Wang TD, Wu CC, Lee YT. Myocardial stunning after cerebral infarction. Int J Cardiol 1997;58:308-11. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(96\)02879-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(96)02879-3)
7. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Am Coll Cardiol 2000;36:1328-35. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00857-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00857-3)
8. Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, et al. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2005;3:132-8. <https://doi.org/10.1385/NCC:3:2:132>
9. Banki N, Kopelnik A, Tung P, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2006;105:15-20. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.1.15>
10. Murthy SB, Shah S, Venkatasubba Rao CP, Suarez JJ, Bershad EM. Clinical characteristics of myocardial stunning in acute stroke. J Clin Neurosci 2014;21:1279-82. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.022>
11. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
13. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. Atherosclerosis 1988;70:253-61. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(88\)90176-1](https://doi.org/10.1016/0021-9150(88)90176-1)
14. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al.; Advisory Board of the 3<sup>rd</sup> Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis 2004;18:346-9. <https://doi.org/10.1159/000081812>
15. Khush K, Kopelnik A, Tung P, et al. Age and aneurysm position predict patterns of left ventricular dysfunction after subarachnoid hemorrhage. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18:168-74. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.08.045>
16. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. Ann Neurol 2008;64: 547-54. <https://doi.org/10.1002/ana.21459>
17. Anders B, Alonso A, Artemis D, et al. What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? Cerebrovasc Dis 2013;36:211-7. <https://doi.org/10.1159/000353875>
18. Darki A, Schneck MJ, Agrawal A, Rupani A, Barron JT. Correlation of elevated troponin and echocardiography in acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22:959-61. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.12.004>
19. Liesirova K, Abela E, Pilgrim T, et al. Baseline Troponin T level in stroke and its association with stress cardiomyopathy. PLoS One 2018;13:e0209764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209764>
20. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Højlund-Carlson PF, Mickley H. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. Am J Cardiol 2007; 99:108-12. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.071>
21. Biso S, Wongrakpanich S, Agrawal A, Yadlapati S, Kishlyansky M, Figueredo V. A review of neurogenic stunned myocardium. Cardiovasc Psychiatry Neurol 2017;2017: 5842182. <https://doi.org/10.1155/2017/5842182>
22. Katsanos AH, Korantzopoulos P, Tsvigoulis G, Kyritsis AP, Kosmidou M, Giannopoulos S. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions. Int J Cardiol 2013;167:328-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.107>
23. Inamasu J, Watanabe E, Okuda K, et al. Are there differences between Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium? A prospective observational study. Int J Cardiol 2014;177:1108-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.084>
24. Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:774-9. <https://doi.org/10.1067/mje.2000.105763>
25. Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, Du R. Neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg 2015;83:880-5. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.013>
26. Ermis E, Demirelli S, Ceylan M, et al. The evaluation of myocardial function of patients in the early stage of acute ischemic stroke by two-dimensional speckle tracking echocardiography. J Clin Ultrasound 2016;44:305-11. <https://doi.org/10.1002/jcu.22332>
27. Mierzewska-Schmidt M, Gawecka A. Neurogenic stunned myocardium - do we consider this diagnosis in patients with acute central nervous system injury and acute heart failure? Anaesthesiol Intensive Ther 2015;47:175-80. <https://doi.org/10.5603/AIT.2015.0017>
28. Wira CR, Rivers E, Martinez-Capolino C, et al. Cardiac complications in acute ischemic stroke. West J Emerg Med 2011;12(4):414-20. <https://doi.org/10.5811/westjem.2011.2.1765>

# A MECHANIKUS THROMBECTOMIÁT MEGELŐZŐ INTRAVÉNÁS THROMBOLYSIS SZEREPE AZ AKUT AGYI NAGYÉRELZÁRÓDÁSOK KEZELÉSÉBEN

KALMÁR Péter János<sup>1</sup>, TÁRKÁNYI Gábor<sup>1</sup>, KARÁDI Zsófia Nozomi<sup>1</sup>, BOSNYÁK Edit<sup>1</sup>, NAGY Csaba Balázs<sup>2</sup>, CSÉCSEI Péter<sup>1</sup>, LENZSÉR Gábor<sup>2</sup>, BÜKI András<sup>2</sup>, JANSZKY József<sup>1</sup>, SZAPÁRY László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs  
<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0023> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## THE ROLE OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS BEFORE MECHANICAL THROMBECTOMY IN THE TREATMENT OF LARGE VESSEL OCCLUSION STROKES

Kalmár PJ, MD; Tárkányi G, MD; Karádi ZsN, MD; Bosnyák E, MD, PhD; Nagy CsB, MD; Csécsesi P, MD, PhD; Lenzsér G, MD; Büki A, MD, PhD; Janszky J, MD, PhD, DSc; Szapáry L, MD, PhD

*Ideggyogy Sz* 2022;75(1–2):23–29.

**Háttér és cél** – Az intravénás thrombolysis (IVT) hatékonysága a nagyérocclusio (NÉO) okozta akut ischaemiás stroke (AIS) ellátásában mérsékelt, szemben a mechanikus thrombectomiával (MT). Az MT-t megelőző IVT kontra-indikációval nem rendelkező betegek esetében jelenleg evidencián alapuló eljárás, melynek szükségességét az elmúlt évek vizsgálatai megkérdőjelezték. Vizsgálatunk célja a centrumunkban akut agyi NÉO miatt végzett direkt mechanikus thrombectomia (dMT) és a kombinált terápia (KT) hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt.

**Módszerek** – Vizsgálatunkba 4,5 órán belüli tünetkezdő, NÉO okozta AIS-os betegeket választottunk be, akik 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n estek át centrumunkban. A betegek adatait stroke-regiszterünkbe rögzítettük. A betegeket két csoportba osztottuk, attól függően, hogy dMT vagy KT került elvégzésre. Elsődleges végpontként a 30. és 90. napon felvett módosított Rankin-skála (mRS) alapján mért funkcionális kimenetelt tekintettük. Másodlagos kimeneti végpontként a 30. és 90. napos mortalitást, a rekanalizáció mértékét és a szimptomás vérzéses transzformációk előfordulását értékeltük.

**Eredmények** – Vizsgálatunkba összesen 142 (életkor: 68,3 ± 12,6 év, 53,5% nő), 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be, közülük 81 (57,0%) esetében dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban részesült. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt

**Background and purpose** – The efficacy of intravenous thrombolysis (IVT) is moderate in the proximal vascular segments of intracranial arteries, as opposed to mechanical thrombectomy (MT). In the management of acute ischemic stroke (AIS) caused by large vessel occlusions (LVO), IVT prior to MT is highly recommended based on the latest guidelines, but the necessity of IVT has been questioned by the latest studies of the past years. The aim of our study was to investigate and compare the efficacy and safety of direct mechanical thrombectomy (dMT) and combined therapy (CT) for patients who suffered an AIS with LVO and were treated in our department.

**Methods** – We investigated patients with AIS caused by LVO who were admitted up to 4.5 hours after symptom onset and underwent MT in our department between November 2017 and August 2019. Patients' data were collected in our stroke register. Patients enrolled in our study were divided into two groups depending on whether dMT or CT was used. Our primary outcome was the 30- and 90- day functional outcome measured by modified Rankin Scale (mRS). Mortality at 30- and 90- day, successful recanalization rates, and symptomatic intracranial hemorrhage were considered as secondary outcomes.

**Results** – A total of 142 patients (age: 68.3 ± 12.6 years, 53.5% female) were enrolled in our study, including 81 (57.0%) dMT cases, and 61 (43.0%) patients who received CT. The vascular risk factors and comorbidities were sig-

Levelező szerző (correspondent): SZAPÁRY László, Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika;  
7624 Pécs, Ifjúság útja 13. Telefon: +36203508815, e-mail: [szapary.laszlo@pte.hu](mailto:szapary.laszlo@pte.hu)  
<https://www.orcid.org/0000-0002-4852-7149>

Érkezett: 2020. november 11. Elfogadva: 2020. december 27.

a vascularis rizikófaktorok és a komorbiditások aránya. A 30. napon a kedvező kimenetek aránya 34,7% volt a dMT-ban, míg 43,6% a KT-ban részesültek körében ( $p = 0,307$ ), a 90. napra 40,8% vs. 46,3%-ra ( $p = 0,542$ ) változott ez az arány. A 30. napon a mortalitások aránya 22,2% és 23,6% ( $p = 0,851$ ), a 90. napon 33,8% és 25,9% ( $p = 0,343$ ) volt. Az eredményes rekanalizáció aránya 94,2% volt a dMT-val kezelt betegekénél, illetve 98,0% a KT-ban részesültekénél ( $p = 0,318$ ). A dMT-val kezelt betegek 2,5%-ánál, míg a KT-ban részesültek 3,4%-ánál ( $p = 0,757$ ) mutatott szimptomás vérzéses transzformációt a 24 órás képkalkító vizsgálat.

**Konklúzió** – Vizsgálatunk eredményei a KT-ban részesült betegek mérsékeltén jobb funkcionális kimenetelére utalnak. Az MT-t megelőzően alkalmazott IVT nem növeli szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések gyakoriságát.

**Kulcsszavak:** stroke, ischaemia, thrombectomy, thrombolysis

A stroke az egyik vezető halálok a világon, emellett a tartós ápolást igénylő rokkantság első számú kiváltója<sup>1</sup>. Az akut stroke 85%-a az agyi erek elzáródása következtében jön létre<sup>2</sup>. Az intravénás thrombolysis (IVT) jelenleg is az egyik leghatékonyabb rekanalizációs módszer az akut ischaemiás stroke (AIS) kezelésére, azonban a proximális érszakaszt érintő nagyérocclusiók (NÉO) esetében hatékonysága mérsékelt<sup>3</sup>. Az IVT hatékonysága fordítottan arányos az elzáródott ér átmérőjével, illetve az elzáródást okozó vérrög hosszával. Míg az arteria cerebri media (ACM) proximális ágainak elzáródásakor az IVT általi megnyílás 30%, addig az arteria carotis interna (ACI) bifurkációjának magasságában csupán 4%, továbbá a 8 mm-nél hosszabb vérrögök esetében az IVT eredményessége kevesebb mint 1%<sup>4, 5</sup>. Az elmúlt években egyre nagyobb teret nyert és rutin klinikai beavatkozássá vált a NÉO-k endovascularis megnyitása, a fent említett esetekben is kiemelkedően magas rekanalizációs arányt biztosító mechanikus thrombectomy (MT)<sup>6</sup>. A jelenleg érvényes első szintű ajánlások szerint azon betegekénél, akiknél NÉO kerül felismerésre, ugyanakkor nem áll fenn az IVT bármilyen ellenjavallata, az ellátást IVT indításával kell megkezdeni, illetve a betegeket késlekedés nélkül MT-ra kell irányítani, azaz ilyen esetekben kombinált terápiát (KT) kell indikálni<sup>7</sup>. Az ajánlást a korábban végzett nagy elemszámú randomizált thrombectomiás vizsgálatok alapozták meg, amelyekben az IVT-re alkalmas NÉO-ban szenvedő betegek MT-ját thrombolysis előzte meg<sup>8</sup>.

Az IVT alkalmazása azonban számos limitáló tényezővel rendelkezik, ezek közé tartozik a terápiás időablakkal arányosan csökkenő thrombolysis-

nificantly higher in the dMT-treated group. At day 30, the rate of favorable functional outcomes was 34.7% in dMT vs. 43.6% among those who received CT ( $p = 0.307$ ), by day 90 this ratio changed to 40.8% vs. 46.3% ( $p = 0.542$ ). Mortality rates at day 30 were 22.2% and 23.6% ( $p = 0.851$ ), and at day 90 33.8% and 25.9% ( $p = 0.343$ ). The rate of effective recanalization was 94.2% for dMT-treated patients and 98.0% for CT-treated patients ( $p = 0.318$ ). Symptomatic intracranial hemorrhage was detected in 2.5% of dMT-treated patients and 3.4% of CT-treated group ( $p = 0.757$ ).

**Conclusion** – Our results suggest that CT is associated with a moderately better outcome compared to dMT. IVT prior to MT did not increase the risk of symptomatic intracranial hemorrhages.

**Keywords:** stroke, ischaemia, thrombectomy, thrombolysis

hatékonyság, az ischaemiás agyszövetben kialakuló vérzéses szövödmények kockázatának növekedése, továbbá az MT-t megelőző IVT okozta fokozott periprocedurális embolisatio<sup>9, 10</sup>. E tényezők is hozzájárultak, hogy a közelmúltban számos vizsgálat történt a KT és a megelőző IVT nélküli direkt mechanikus thrombectomy (dMT) eredményességének és biztonságos alkalmazhatóságának összehasonlítására, és 2017 óta már négy metaanalízis is közöltek ebben a kérdéskörben (**1. táblázat**)<sup>11–14</sup>. A metaanalízisek eredményei viszonylag egységesek, és rámutatnak arra, hogy a KT-ban részesülők esetében magasabb a jó funkcionális kimenet aránya és a megfelelő rekanalizációk száma, emellett a mortalitás is némileg alacsonyabb a dMT-betegcsoportéhoz képest. A legutóbbi és legmagasabb elemszámú metaanalízisben valamennyi fent leírt paraméter tekintetében a KT bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak. Egyik tanulmányban sem mutatkozott lényeges különbség a szimptomás intracranialis vérzések tekintetében.

A kérdéskör jelenleg is intenzíven kutatott terület, 2020-ban került sor a témával kapcsolatos első és ez idáig egyetlen randomizált vizsgálat (DIRECT-MT) elvégzésére Kínában<sup>15</sup>. A vizsgálatba összesen 656 (327 dMT és 329 KT eset), 4,5 órán belüli tünetkezdetű, IVT-re alkalmas NÉO-t szenvedett AIS-os beteget válogattak be. Kiemelendő, hogy a KT-betegcsoport tagjai az európai standardoknak megfelelően 0,9 mg/ttk dózisu intravénás alteplase-ban részesültek. A betegek adatait értékelve nem mutatkozott különbség a jó funkcionális kimenetek arányában és a mortalitás tekintetében, annak ellenére, hogy a KT-val kezelt körében magasabb reperfüziós arányt sikerült elérni.

**1. táblázat.** A direkt MT (dMT) és a kombinált terápia (KT) alkalmazhatóságát vizsgáló metaanalízisek eredményei

Szerzők (közlés éve)	Vizsgál- latok száma	Betegszám (dMT/KT)	Jó funkcionális kimenetel (mRS: 0–2)			Mortalitás			sIKV			Megfelelő reperfúzió (TICI 2b–3)		
			dMT vs. KT	OR (95% CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P
Phan K et al. (2017)	12	1275/1340	44% vs. 48%	1,25 (0,998–1,56)	0,052	20,4% vs. 19,4%	0,84 (0,58–1,20)	0,34	3,7% vs. 3,8%	1,02 (0,68–1,54)	0,91	77,4% vs. 79,7%	1,10 (0,88–1,37)	0,40
Mistry EA et al. (2017)	13	1174/1769	44,3% vs. 48,7%	1,27 (1,05–1,55)	0,02	18,9% vs. 14,8%	0,71 (0,55–0,91)	0,006	3,9% vs. 4,6%	1,11 (0,69–1,77)	0,67	76,2% vs. 79,9%	1,46 (1,09–1,96)	0,01
Kaesmacher J et al. (2018)	20	2399/2880	43,1% vs. 47,1%	1,28 (0,99–1,64)	NA	23,1% vs. 18,2%	0,69 (0,58–0,82)	NA	4,6% vs. 5,3%	1,16 (0,85–1,59)	NA	78,4% vs. 78,0%	1,08 (0,78–1,47)	NA
Katsanos AH et al. (2019)	38	5191/6607	37,9% vs. 46,3%	1,52 (1,32–1,76)	<0,001	22,2% vs. 16,1%	0,64 (0,57–0,73)	<0,001	8,0% vs. 7,4%	0,94 (0,73–1,14)	0,51	76,2% vs. 78,1%	1,22 (1,02–1,46)	0,03

dMT: direkt mechanikus thrombectomia, KT: kombinált terápia, mRS: módosított Rankin-skála, sIKV: szimptomás intracranialis vérzés, TICI: thrombolysis in cerebral infarction, NA: nincs adat, OR: odds ratio, vs.: versus

A jelen tanulmány célja, hogy értékeljük a komprehenzív stroke-centrumunkban akut agyi NÉO miatt végzett dMT és a KT hatékonyságát és biztonságosságát, a két módszert egymással összehasonlítjuk, eredményeinket az irodalmi adatok fényében interpretáljuk.

## Betegek és vizsgálati módszer

A vizsgálati protokollt a Regionális Kutatási Bizottság elfogadta (35403-2/2017/EKU). A vizsgálatba bevont minden beteg esetében írásbeli beleegyezés történt a Good Clinical Practice (GCP) irányelveknek megfelelően.

### VIZSGÁLT POPULÁCIÓ

Vizsgálatunkban a prospektívan gyűjtött STAY ALIVE akut stroke regiszter adatait elemeztük retrospektíven. A tanulmányba olyan 4,5 órán belüli tünetkezdetű NÉO okozta AIS-os betegeket választottunk be, akik 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n estek át a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Idegsebészeti Klinikáján. A felvételkor a demográfiai adatok, a vascularis rizikófaktorok, a klinikai és a laborparaméterek kerültek rögzítésre. A vizsgálatba bevont betegeket két csoportba osztottuk, attól függően, hogy dMT vagy KT került bevezetésre. Azon betegek kerültek a dMT betegcsoportba, akik bármilyen – a hivatalos irányelvekben foglalt – kontraindikációval rendelkeztek az IVT-vel szemben. A thrombectomia rekanalizációs idejének a stroke kezdetétől az angiográfia által megerősített érmegnyílásig eltelt időt tekintettük.

Elsődleges kimeneti végpontként a 30. és 90. napon felvett módosított Rankin-skála (mRS) alapján mért funkcionális kimenetelt vizsgáltuk, jó funkcionális kimenetnek tekintettük a 0–2 mRS-értéket. Másodlagos kimeneti végpontként a 30. és 90. napos mortalitást, az MT során elért rekanalizáció mértékét a Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) skála alapján és a 24 órán belül kialakuló vérzéses transzformációk arányát a 24 órás kontroll képalkotó vizsgálat alapján értékeltük<sup>16</sup>. A vérzéses transzformációk mértékét a European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) klasszifikációjának megfelelően elemeztük<sup>17</sup>. Megfelelő

**2. táblázat.** A demográfiai adatok és a klinikai paraméterek eloszlása a rekanalizációs kezelések szerint csoportosítva

	MT (n = 81)	IVT + MT (n = 61)	p-érték
Életkor, év, átlag ( $\pm$ SD)	69,9 ( $\pm$ 12,1)	66,1 ( $\pm$ 13,1)	0,081
Nem, nő, % (n) 51,9 (42)	55,7 (34)	0,646	
Felvételkor NIHSS, medián (IQR)	12 (9–18)	15 (11–18)	0,248
Tünetkezdet – kórházi felvétel között eltelt idő, perc (IQR)	77 (44–113)	79 (54–111)	0,850
Dohányzás, % (n), 56 HA	36,2 (17)	38,5 (15)	0,827
Hypertonia, % (n), 5 HA	88,5 (69)	74,6 (44)	0,034
Diabetes mellitus, % (n), 12 HA	33,8 (26)	13,2 (7)	0,008
Hyperlipidaemia, % (n), 46 HA	57,1 (32)	65,0 (26)	0,438
Pitvarfibrilláció, % (n), 10 HA	50,0 (37)	32,8 (19)	0,047
Ischaemiás szívbetegség, % (n), 35 HA	48,3 (29)	27,7 (13)	0,030
Krónikus szívelégtelenség, % (n), 29 HA	18,0 (11)	21,2 (11)	0,676
Korábbi stroke/TIA, % (n), 20 HA	33,3 (23)	7,5 (4)	0,001
Szisztolés vérnyomás, Hgmm, medián (IQR)	140 (130–165)	150 (130–170)	0,442
Diasztolés vérnyomás, Hgmm, medián (IQR)	80 (73–90)	82 (80–90)	0,156
BMI, medián (IQR)	25,7 (23,1–32,0)	26,3 (24,8–31,3)	0,362
Glükóz, mmol/l, medián (IQR)	7,1 (6,1–8,1)	6,9 (6,1–8,8)	0,877
Kreatinin, $\mu$ mol/l, medián (IQR)	83 (73–112)	84 (69–100)	0,503
CRP, mg/l, medián (IQR)	5,1 (2,1–14,9)	3,1 (1,0–5,3)	0,002
Fehérvérsejtszám, G/l medián (IQR)	8,8 (7,5–10,9)	9,0 (7,3–11,7)	0,408
Tünetkezdet – IVT kezdeti idő, perc, medián (IQR)	–	135 (110–180)	–
Tünetkezdet – revascularisatiós idő, perc, medián (IQR)	295 (225–372)	297,5 (225–341)	0,851
Primer transzporttal érkező betegek aránya, % (n)	55,6 (45)	63,9 (39)	0,321

SD: standard deviáció, n: elemszám, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, IQR: interkvartilis tartomány, TIA: tranzienis ischaemiás attack, HA: hiányzó adat, BMI: testtömegindex, CRP: C-reaktív protein, IVT: intravénás thrombolysis

rekanalizációnak a TICI 2b és 3 értéket, illetve szimptomás intracranialis vérzésnek az ECASS parenchimalis haematoma 1-es és 2-es típusát tekintettük.

#### STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A statisztikai számításokat SPSS (verzió 26, IBM, New York) program segítségével végeztük. A kvantitatív adatokat átlag  $\pm$  standard deviáció (SD) vagy medián és interkvartilis tartomány formájában fejeztük ki. A különböző betegcsoportok összehasonlításához Fisher egzakt tesztet, Pearson  $\chi^2$ -tesztet, Student t-próbát, illetve Mann–Whitney U-tesztet alkalmaztunk. A normalitást a Kolmogorov–Smirnov-tesztel és hisztogramok segítségével értékeltük. Statisztikailag szignifikáns különbségnek a  $p < 0,05$  értékeket tekintettük.

## Eredmények

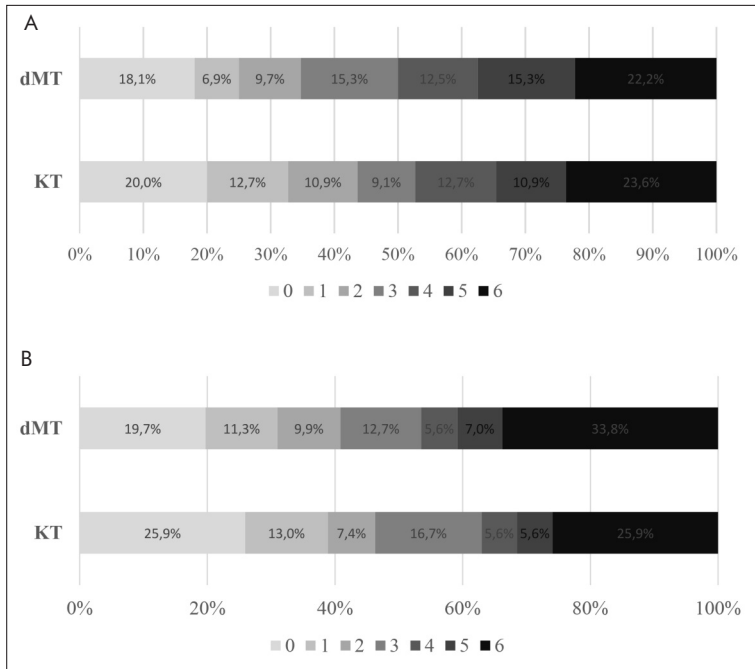
Összesen 142, 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be a vizsgálatba, 81 (57,0%) esetben dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban

részesült. A betegek átlagéletkora  $68,3 \pm 12,6$  év volt (53,5% nő). A két csoport kiindulási klinikai paramétereit mutatja be a **2. táblázat**. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt a vascularis rizikófaktorok és a komorbiditások aránya. A stroke felvételkor mért súlyossága nem különbözött a két csoport között. A 30. napon a beválasztott betegek 89,4%-ánál, a 90. napon pedig 88,0%-ánál tudtunk utánkötési adatokat rögzíteni.

A kedvező kimenetelek aránya 34,7% volt a dMT-val kezelt csoportjában és 43,6% a KT-ban részesültek körében ( $p = 0,307$ ), a mortalitások aránya 22,2% és 23,6% ( $p = 0,851$ ), 30 nappal a stroke-ot követően. A 90. napon a dMT-val kezelt 40,8%-a ért el kedvező kimenetelt, míg a KT-ban részesülteknél ez az arány 46,3% volt ( $p = 0,542$ ), a mortalitás tekintetében 33,8%-os és 25,9%-os arányokat kaptunk ( $p = 0,343$ ). A kedvező kimenetelek és a mortalitás 30 és 90 napos eloszlását a csoportok között az **1. ábra** mutatja be.

A rekanalizáció mértékéről 118 beteg (83,1%) esetében állt rendelkezésre adat. Az eredményes rekanalizáció aránya 94,2% volt a dMT-val kezeltéknél, illetve 98,0% a KT-ban részesülteknél ( $p = 0,318$ ). 24 órás kontroll képalkotó vizsgálat 139





**1. ábra.** A 30 (A) és 90 (B) napos kedvező kimenetelek (mRS) és a mortalitás aránya a vizsgált betegcsoportok között

dMT: direct mechanikus thrombectomia, KT: kombinált terápia, mRS: módosított Rankinn-skála

beteg (97,9%) esetében történt, ami a dMT-val kezelték 2,5%-ánál és a KT-ban részesültek 3,4%-ánál mutatott ki neurológiai tünetekkel járó vérzéses transzformációt ( $p = 0,757$ ).

Az általunk vizsgált kimeneti végpontok és a KT alkalmazása közötti összefüggéseket ábrázolja a **3. táblázat**. A nemre, életkorra és felvételi NIHSS-re történő adjusztálást követően kapott eredmények nem különböztek az adjusztálás nélküliektől.

## Diszkusszió

Az intracranialis nagyérelzáródások 4,5 órán belüli kombinált rekanalizációs kezelését a jelenleg érvényes ajánlások a legmagasabb szintű evidenciával javasolják, amennyiben az IVT-nek ellenjavallata nem áll fenn. Az általunk kezelt, ilyen típusú NÉO-k rekanalizációs eredményei rámutatnak, hogy az MT-t megelőzően IVT-ben részesült, azaz kombináltan kezelt betegek esetében kis mértékben magasabb a jó funkcionális kimenetel aránya, csökken a mortalitás és magasabb a sikeres rekanalizációk hányada is, bár a különbségek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. A kombinált kezelés nem növelte szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések számát. Vizsgálatunk eredményei

korrelálnak a nemzetközi tanulmányokban eddig közölt eredményekkel.

Fontos kiemelni, hogy a dMT-val kezelt betegek csoportjában jelentősen magasabb volt a vasculáris rizikófaktorok és a komorbiditások előfordulásának aránya (hypertonia, diabetes, pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetege és korábbi stroke/TIA). Hasonló különbségeket több korábbi vizsgálatban is leírtak, aminek hátterében a nem randomizált betegbeválasztást jelölték meg, hangsúlyozva, hogy a dMT-kezelés oka sok esetben az IVT kontraindikációjának fennállása volt. A két csoport közötti fenti különbség is hozzájárulhatott a kimenetekben tapasztalt különbségekhez.

Szintén kiemelendő, hogy vizsgálatunkba csak magyarországi betegeket vontunk be; a magyarországi epidemiológiai adatok a rizikófaktorok arányát, illetve a várható élettartamot tekintve némileg különböznek az Európai Unió átlagától<sup>18</sup>.

Az akut agyi érelzáródások esetében alapszabály, hogy a tünetek kialakulásától számítva minél hamarabb történik

meg a rekanalizáció, annál nagyobb lesz a jó funkcionális kimenetel aránya. Hazánk thrombolysis végző stroke-centrumok tekintetében homogéne lefedett, ugyanakkor mechanikus thrombectomiát mindössze 7 komprehenszív centrum végez, közülük is csak 5 esetében tekinthető az eljárás az esetszámok alapján rutinszerűnek<sup>19</sup>. Az országosan végzett MT jelentős része ennek következtében másodlagos betegtranszportot igényel, így ha csak dMT történik, a rekanalizációt jelentős idővesztéssel kezdik. A vizsgálatunkba beválogatott betegek közül 58-an (40,8%) kerültek át szekunder transzporttal komprehenszív centrumunkba MT végzésének céljából, ez az arány az ország többi komprehenszív centrumában is hasonló lehet. A rekanalizációra vonatkozó ajánlások mellett a fenti tények is egyértelművé teszik az IVT-kezelés szükségességét a 4,5 órán belüli NÉO-k esetében. Ezt a gondolatmenetet támogatja Mueller és munkatársainak vizsgálata is, melyben a szekunder transzportban részesült betegek esetén magasabb volt a sikeres rekanalizáció aránya a primer transzporttal ellátottakkal szemben, amit az IVT komplettálásával (teljes dózis felhasználása) magyaráztak<sup>20</sup>.

A korábbi tanulmányokban és saját vizsgálatunkban is tapasztalt magasabb rekanalizáció arány magyarázata lehet a vérrög érfalról történő

**3. táblázat.** A kimeneteli végpontok és a kombinált terápia közti összefüggések a direkt mechanikus thrombectomiához képest

	Nem adjusztált OR (95%-os CI)	Adjusztált* OR (95%-os CI)
30 napos kedvező kimenetel (mRS 0–2)	1,455 (0,708–2,992)	1,362 (0,578–3,209)
90 napos kedvező kimenetel (mRS 0–2)	1,249 (0,611–2,550)	1,150 (0,495–2,670)
30 napos mortalitás	1,083 (0,470–2,495)	1,482 (0,564–3,891)
90 napos mortalitás	0,685 (0,313–1,499)	0,716 (0,283–1,812)
Sikeres rekanalizáció (TICI 2b/3)	2,954 (0,320–27,274)	1,828 (0,177–18,835)
Vérzéses transzformáció	1,739 (0,697–4,340)	1,727 (0,633–4,714)

OR: odds ratio, CI: konfidenciaintervallum, mRS: módosított Rankin-skála, TICI: thrombolysis in cerebral infarction

\*Adjusztálva: nem, életkor, felvételi NIHSS

könnyebb leválása a fokozott fibrinolysis következtében, továbbá a distalis kiserekbe került, katéteres úton nem elérhető vérrögök feloldása<sup>21</sup>. E kedvező effektusok alapján feltételezhető, hogy az előzetes thrombolysis az MT teljes időtartamát, valamint a beavatkozás során felhasznált katéteres eszközök számát is csökkentheti<sup>12, 14</sup>. *Chalos* és munkatársai szintén leírták a kombinált kezeléssel járó rövidebb beavatkozási időt, azonban ők a dMT-csoportban a PF magasabb előfordulásával, ezáltal a vérrögök összetételének különbségeivel magyarázták eredményüket<sup>22</sup>. Vizsgálatunkban szintén magasabb volt a PF-ben szenvedők aránya a dMT-betegcsoportban, azonban az MT rekanalizációs idejében nem mutatkozott statisztikai különbség.

A 4,5 órán belül kezelhető NÉO-k megelőző IVT nélküli dMT-val történő kezelésének kérdésköre további randomizált vizsgálatok elvégzését igényli, melyek engedélyezését a kombinált kezelés jelen irányelvekben megadott első szintű evidenciája kérdéssé teszi.

Vizsgálatunk elsődleges limitációját a csak egy centrumból származó retrospektíven gyűjtött betegellátási adatok elemzése jelenti. Emellett az esetszám, a vizsgált csoportok közti komorbiditási eltérések, valamint a prae-stroke funkcionális állapottal

kapcsolatosan hiányzó adatok jelentősége emelhető ki. A nemzetközi vizsgálatok esetében az összehasonlítást zavaró tényező, hogy a dMT-betegcsoportba az IVT-vel szemben kontraindikációval rendelkező betegek kerültek, ami sokuk esetében a 4,5 órás időablak túllépte volt<sup>14, 21</sup>. Vizsgálatunk direkt thrombectomiával kezelt betegcsoportjába szintén a kontraindikációval rendelkező betegek kerültek, azonban e tényező torzító hatása kevésbé merül fel, mivel mindkét betegcsoportba a 4,5 órán belül rekanalizáltak kerültek.

## Konklúzió

Vizsgálatunk eredményei rámutatnak, hogy a 4,5 órán belüli intracranialis nagyérelzáródások kombinált rekanalizációs kezelése mérsékelten javítja a stroke kimenetelét, nem növeli szignifikánsan a szimptomás állományvérzések gyakoriságát, alátámasztva a nemzetközi és hazai irányelvek témakörrel kapcsolatos ajánlását.

## TÁMOGATÁS

A vizsgálatban a STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter adatait használtuk fel, ami a GINOP 2.3.2-15-2016-00048 Stay Alive pályázat része.

## IRODALOM

1. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15(9):913–24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
2. Pencina MJ, D’Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>
3. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;10:2254–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>
4. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;3:948–54. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257304.21967.ba>

5. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stinge R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775-7.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>
6. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-31.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:344-e418.  
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074>
9. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, et al. Direct mechanical thrombectomy versus combined intravenous and mechanical thrombectomy in large-artery anterior circulation stroke: A topical review. *Stroke* 2017;48:2912-8.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017208>
10. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, Maegerlein C, Kleine JF, Zimmer C, et al. Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(5):991-8.  
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A5105>
11. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg*. 2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.040>
12. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke* 2017;48(9):2450-6.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017320>
13. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, Boeckh-Behrens T, et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019;11:20-7.  
<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-013834>
14. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol* 2019;86(3):395-406.  
<https://doi.org/10.1002/ana.25544>
15. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. DIRECT-MT Investigators. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020;382(21):1981-93.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001123>
16. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A Consensus Statement. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 2013;44(9):2650-63.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001972>
17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245-51.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9)
18. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/355983/Health-Profile-Hungary-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/355983/Health-Profile-Hungary-Eng.pdf)
19. 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;72:407-12.  
<https://doi.org/10.18071/isz.72.0407>
20. Mueller L, Pult F, Meisterernst J, Heldner MR, Mono ML, Kurmann R, et al. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy. *Eur J Neurol* 2017;24:1016-21.  
<https://doi.org/10.1111/ene.13330>
21. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, et al. Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke. *Stroke* 2015;46:3241-8.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010721>
22. Chalos V, LeCouffe NE, Uyttenboogaart M, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, et al; MR CLEAN Registry Investigators. Endovascular treatment with or without prior intravenous alteplase for acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2019;8(11):e011592.

# BALESETBEN SÚLYOS AGYSÉRÜLÉST SZENVEDETT BETEGEK REHABILITÁCIÓJÁNAK EREDMÉNYEI

DÉNES Zoltán<sup>1,2</sup>, MASÁT Orsolya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Agysérültek Rehabilitációs Osztálya, Budapest  
<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Rehabilitációs Medicina Tanszék, Budapest



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0031> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## REHABILITATION RESULTS AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Dénes Z, MD PhD; Masát O, MD

*Ideggyogy Sz* 2022;75(1-2):31-37.

**Háttér és cél** – Balesetes súlyos agysérült betegek rehabilitációs eredményének vizsgálata az osztályos kibocsátást követően, majd 5 évvel később.

**Módszerek** – Retrospektív leíró vizsgálat a kórházi rehabilitáció után, majd prospektív vizsgálat 5 évvel később.

**A vizsgálat alanyai** – 2013-ban az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet Agysérültek Rehabilitációs Osztályán kezelt balesetes súlyos agysérült betegek.

**Eredmények** – A vizsgált időszakban 232 esetet kezelték, ebből 99 volt a baleset következtében súlyos agysérült, melyből 66 beteg adatait sikerült feldolgozni. Az utánkövetés 50 esetben volt eredményes, 37 férfi és 13 nőbeteg sikerült elérni, megvizsgálni, 3 beteg elhunyt. A betegek átlagéletkora 42 év (22–72) volt. A betegek többsége (36/50) közlekedési balesetben sérült. A kómás állapot átlagos ideje 19 nap (1–90), a poszttraumás amnézia átlagos ideje 45 nap (5–150) volt. A páciensek a balesettől számolva a 44. (11–111.) napon kerültek át rehabilitációra, amely 95 napig (10–335) tartott. Az első kórházi rehabilitáció során önellátóvá 38 beteg vált, és az utánkövetés idején változatlanul 38 beteg volt önellátó, 2 páciens közepes, egy kis segítséget igényelt. Az utánvizsgálat idején négyen felsőfokú tanulmányokat folytattak, 24-en dolgoztak (6 védett, 6 a baleset előtti munkakörben, 12-en másik munkahelyen). Nem dolgozott 22 korábbi páciensünk, közülük kettő nyugdíjas volt.

**Következtetések** – Vizsgálatunk alapján súlyos agysérülést követően a betegek kórházi rehabilitációja eredményes volt, többségük sikeresen visszailleszkedett családjába és a munka világába. Kiemelkedően jó rehabilitációs eredménynek tartjuk, hogy a sikeresen rehabilitált páciensek közel fele dolgozott, és négyen továbbtanultak. Az eredményes rehabilitáció a közel 40 éves tapasztalatnak és a sikeres multidiszciplináris csapatmunkának köszönhető.

**Kulcsszavak:** baleset, súlyos agysérülés, rehabilitáció, neurorehabilitáció, munkaképesség

**Background and purpose** – To assess the rehabilitation outcome after severe traumatic brain injury.

**Methods** – Retrospective evaluation of the rehabilitation process and prospective follow-up five years after discharge.

**Patients** – Patients treated in 2013 at the Traumatic Brain Injury Unit, National Institute for Medical Rehabilitation were included in the study (n = 232).

**Results** – Ninety-nine of 232 patients were treated with severe traumatic brain injury. Data were available for 66/99 patients (67%). Fifty patients (13 women and 37 men) were successfully contacted for follow-up (51%), three patients deceased. The mean age of the patients was 42 years (range: 22-72). The majority of them (36/50) was injured in traffic accidents. The mean duration of coma and post-traumatic amnesia were 19 (1-90) and 45 days (5-150), respectively. Patients were admitted for rehabilitation on the 44th (11-111) day after the injury and were rehabilitated for 95 days (10-335). Thirty-eight patients became independent at daily living activity during the rehabilitation period, and none during the follow-up. Two patients needed moderate and one a little help for the daily life. After successful rehabilitation 4 patients continued their higher education, 24 patients worked (six in sheltered, six in the original, 12 in other workplaces). Twenty-two patients did not have permanent jobs, two of whom were retired.

**Conclusion** – The majority of the patients were successfully reintegrated into society. More than half of the patients returned to work or continued their studies. These successes were greatly facilitated by the 40 years of experience and the multidisciplinary team working in the National Institute for Medical Rehabilitation.

**Keywords:** trauma, acquired brain injury, rehabilitation, neurorehabilitation, ability to work

Levelező szerző (correspondent): Dr. DÉNES Zoltán, Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet;  
1528 Budapest, Szanatórium u. 19. Telefon: 30 270 7565, e-mail: z.denes@rehabint.hu  
<https://orcid.org/0000-0003-3479-9159>

Érkezett: 2020. november 3. Elfogadva: 2021. január 4.

A baleset következtében súlyos agysérülést szenvedett betegek rehabilitációja a neurorehabilitáción belül szűkebb szakterület. A rehabilitációs ellátás eseteinek 23%-a neurorehabilitáció, a balesetes agysérültek aránya 0,3%. Magyarországon a fekvőbeteg-ellátás keretében az összes éves rehabilitációs eset száma közel 100 000. A betegszámot tekintve a súlyos agysérültek száma évente közel 1000, ebből közel 300-an balesetben sérültek<sup>1</sup>. A balesetes agysérülés leggyakrabban közlekedési baleset következtében jön létre, jóval kisebb számban találunk egyéb okokat (magasból esés, elesés, erőszakos bűncselekmény, sportbaleset, lövés, robbanás). A fejlett országokban a 45 év alatti korosztály halálozási statisztikájában a baleset a vezető halálok; a férfiak kétszer gyakrabban sérülnek meg, mint a nők. Az életkori megoszlás is jellegzetes a traumás agysérülések előfordulási gyakoriságában: a 15–24 éves korosztályban a leggyakoribb, valamint egy-egy kiugrás látszik a 75 év feletti és az 5 év alatti korcsoportban is. A gyermekeknél inkább a különféle balesetek, míg időseknél az elesések játszanak döntő szerepet. Az elmúlt húsz évben a motorizáció jelentősen fejlődött Magyarországon, de örömteli, hogy a közlekedési balesetek halálos áldozatainak száma és a balesetben súlyos agysérülést elszenvedők száma nem növekedett<sup>2</sup>. Sőt, ha az elmúlt húsz év adatait áttekintjük, a közlekedési balesetben elhunytak és a közlekedési balesetben súlyos agysérülést szenvedettek száma csökkenést mutat (**1. ábra**). Ennek biztosan több oka van, ebből néhány: a gépjárművek biztonsági eszközei (biztonsági öv, légzsákok, karosszériaelemek, veszélyt jelző rendszerek), úthálózat, autópályarendszer fejlődése, sebességkorlátozások, zéró tolerancia az alkohol területén stb.

A primer prevenció kiemelten fontos tevékenysége a baleset-megelőzés, aminek jogalkotási vonatkozásai is vannak. Napjaink közlekedésében például a kerékpározás előretörését figyelhetjük meg, viszont a kerékpárosok sisakhasználatát ezt nem követi. A sisak használatának kötelezővé tétele segítené a koponya, az agy védelemét. A szülők példamutatása még hatásosabb lehet, a gyermekek első biciklire ülésekor a sisak viselése egész életre szóló szemléletet adhat. A kötelező biztonságiöv-használat ellenére sok súlyos sérültet kezelünk, akik nem tartották be a szabályt, itt a szabálykövetés segíthetne. Magyarországon évente közel 300 balesetes agysérült beteget gyógyítanak a rehabilitációs osztályokon, de gyakran még az enyhe agysé-

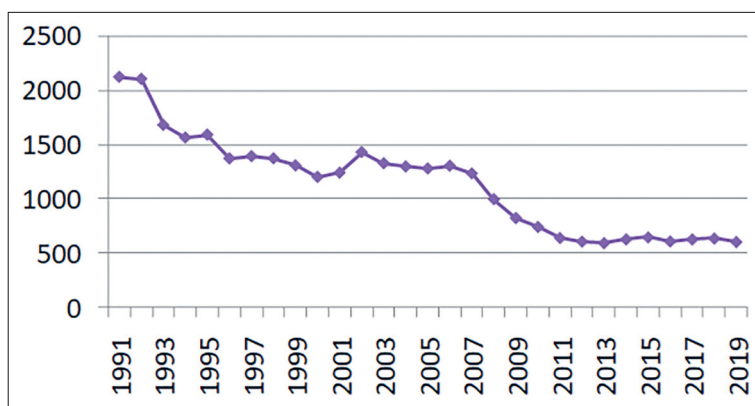
rültek is kezelést igényelnek. Az agysérülés mind a betegnek, mind a családjának súlyos traumát jelent. A sérülés pillanatában, illetve közvetlen utána még sem a beteg, sem családja nem sejtje a következményeket. A sérült várhatóan fél/egy évig, vagy tovább is munkaképtelen lesz, gyakran élethosszig tartó hatásokkal (maradandó károsodás, testi tünetek, kognitív diszfunkciók) kell számolni. Mindemellet az agysérülés ténye olyan hosszú távú stigmatizációt is jelent, ami sokkal inkább hátráltatja a társadalomba való visszailleszkedést, mint a szívinfarktus vagy a stroke esetében.

A viszonylag kis betegcsoport rehabilitációját azért tartjuk kiemelten fontosnak, mert a döntően fiatal páciensek (20-30 évesek) sikeres rehabilitáció esetén önellátóvá, munkaképesé válva teljes értékű életet élhetnek, a társadalmi integráció, illetve a funkciózavarok csökkentése révén a későbbi gondoskodás kevesebb terhet jelent majd családjuknak. Súlyos agysérült páciensek eredményes rehabilitációja után lehetséges az eredeti munkához való visszatérés (mérnökként, informatikusként, asztalosként) vagy védett munkahelyen dolgozás, családalapítás, visszatérés a társadalomba. Maradandó súlyos fogyatékoság esetén azonban a következő 20-40 évben az egész családnak az ápolásra, a páciens ellátására, segítségére kell berendezkednie.

A közlemény célja a 2013. évben baleset következtében súlyos agykárosodást szenvedett betegek első kibocsátási rehabilitációs eredményeinek ismertetése mellett az ötéves utánkövetési állapot, a munkavégzési és a családi állapot vizsgálata volt.

## Módszer, betegek

Vizsgálatunk egyrészt retrospektív leíró vizsgálat az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet Agysérültek Rehabilitációs Osztályán az elsőbbségi, kór-



**1. ábra.** Közúti balesetek halálos áldozatainak száma Magyarországon (a KSH adatai alapján)

házi osztályos rehabilitációs eredmények feldolgozása érdekében. Ezt követően prospektív, leíró vizsgálatot végeztünk telefonos megkeresés, majd ambuláns vizsgálat alapján, öt évvel a baleset után.

2013-ban az osztályon 232 beteget kezeltek, ebből 99 szenvedett baleset következtében súlyos agysérülést. A többi beteg stroke (112) vagy egyéb neurológiai károsodás következtében kialakult funkcióvesztés miatt került rehabilitáció céljából az osztályra. Az átvétel után a páciensek komplex rehabilitációs programban vettek részt a többi, egyéb eredetű heveny agykárosodást szenvedett beteggel együtt. Az osztályon a rehabilitáció rehabilitációs szakorvos vezetésével, multidiszciplináris csapatmunka keretében történt, ápoló, ergoterapeuta, gyógytornász, konduktor, logopédus, neuropszichológus, pszichológus, szociális munkás, szomatopedagógus és zeneterapeuta együttműködésével. A betegek 2/3-a az ország középső, míg harmada az ország többi részéből érkezett. A kórházi osztályos rehabilitáció befejezését követően a baleset következtében súlyos agykárosodást szenvedett betegekről az adatokat retrospektíven gyűjtöttük össze („Adatlap a súlyos balesetes agysérültek ellátásáról” kitöltése). Az adatlapot az American Congress of Rehabilitation Medicine ajánlásaival összhangban a magyarországi gyakorlatunknak megfelelően állítottuk össze<sup>3</sup>. A 99 balesetes beteg közül csak azoknak (66 beteg) az adatait tudtuk értékelni, akik elsődleges ellátását olyan kórházban végezték, ahol a dokumentáció teljes mértékben megfelelő volt, és rendelkezésünkre állt, az agysérülés súlyosságát a Glasgow Coma Skála alapján sorolták be, és az ellátás részleteit a zárójelentésben megfelelően rögzítették. Öt évvel az első rehabilitációt követően 50 páciens sikerült felkeresnünk, megvizsgáljunk. Ezek az eredmények már igazi rehabilitációs eredménynek tekinthetők, hiszen a családi visszailleszkedést és a munkába való visszatérést is tekintetbe veszik.

## Eredmények

A vizsgálat során a betegek és a hozzátartozók egyaránt örömmel vették állapotuk iránti érdeklődésünket. A vizsgált egyéves időszakban a fekvőbetegosztályon rehabilitációs kezelésben részesült 66 balesetes súlyos agysérült beteg (20 nő és 46 férfi) átlagéletkora 36 év (17–72) volt. A betegek többsége (47/66) közlekedési balesetben sérült (gépjármű: 20, motorkerékpár: 11, kerékpár: 6, vonat: 2, gyalogos: 8), a többiek pedig magasból esés (6), lépcsőről esés (2), esés azonos szinten (7), verekedés (2), egyéb: 1 lovasbaleset, 1 vasrúd általi sé-

rülés. A balesettől számolva átlagosan a 48. (9–111.) napon kerültek rehabilitációra a betegek, 51 beteg ellátása volt elsőbbségi rehabilitáció. A nem elsőbbségi ellátott esetek kezelési indokai a következők voltak: műtéti beavatkozás 3 (kontraktúra miatt, járásjavítás céljából), neuropszichológiai felmérés, kognitív fejlesztés 4, rehabilitáció folytatása adaptáció után 3, rehabilitáció megkísérlése 2, szociális probléma, foglalkozási rehabilitáció, spaszticitás csökkentése, botoxprogram 1-1 esetben. A betegek közül 43 budapesti kórházból (Országos Baleseti Intézet, Honvéd Kórház, Szent János Kórház, Merényi Gusztáv Kórház, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet) és az ország középső részéből, 21 az ország különböző térségeiből (Győr, Miskolc, Szeged, Zalaegerszeg, Kaposvár, Debrecen, Szekszárd, Szombathely), 2 magyar állampolgár pedig külföldről érkezett. Felvételkor 34 beteg hemipareticus, 12 tetrapareticus volt, míg 20 betegnél nem észleltünk paresist. Három beteget vegetatív állapotban vettünk fel, 10 páciens pedig minimális tudatosság állapotában. Felvételkor 20 esetben poszttraumás amnézia (PTA), 8 esetben afázia nehezítette a kezelést. Mesterséges táplálásra 19 beteg szorult percutan endoszkóposan behelyezett gastrostomával (PEG). Tracheostomával 8, állandó hólyagkatéterrel 19 páciens érkezett. Az ápolási idő átlagosan 82 nap (7–240) volt. Nem tervezett áthelyezésre 20 alkalommal került sor. A betegek kómás állapotának átlagos ideje 25 nap (1–90) volt, míg a PTA átlagosan 51 napig (5–160) tartott. A rehabilitáció során kezelt súlyosabb szövődmények a következők voltak: tracheopulmonalis infekció 20, húgyúti infekció 10, sepsis 2, súlyos malnutrició 2, decubitus 14, kontraktúra 21, heterotop ossificatio 12, poszttraumás epilepszia 11, poszttraumás hydrocephalus 5, diabetes insipidus 2. Jelentősebb koponyaacsonthiány 12 páciensnél fordult elő, közülük 5 esetében a rekonstrukció még az első rehabilitáció alatt, az idegsebészeti osztályon elvégzésre került. Otthonába bocsátottunk 58, ápolási osztályra 4, további akut ellátásra 3 beteget, míg egy esetben a rehabilitáció másik rehabilitációs osztályon folytatódott egyidejű gerincvelő-sérülés okozta paraplegia miatt. Kibocsátáskor a 66 betegből 50 volt járóképes. Teljes ellátásra szoruló páciens 12 maradt, incontines 13. A kommunikáció területén felvételkor 20 páciens volt teljes függőség állapotában, távozáskor mindössze 5, segítségre nem szorult 49. A szociális és kognitív képességekben (együttműködés, viselkedés, emlékezet, problémamegoldás) felvételkor 28 páciens volt függő, távozáskor mindössze 9. Önellátóvá vált (önálló étkezés, mosakodás, személyes higiéné, öltözködés) a kórházi rehabilitáció során 50 beteg, a többiek ki-

**1. táblázat.** Az önellátás mértéke, continencia és járóképesség FIM- (Functional Independence Measure) skálával mérve a 66 súlyos agysérült beteg esetében a rehabilitációra felvételkor és távozáskor

Önellátás (étkezés, személyes toalett és higiéné, fürdés, mosakodás, öltözködés)	Felvételkor betegek száma	Távozáskor betegek száma
6–12 pont, teljes függőség	30	12
13–23 pont, mérsékelt segítség szükséges	14	2
24–29 pont, kis segítség igénye	5	1
30–35 pont, felügyelet, irányítás szükséges	4	1
36–42 pont, önálló, önellátó	13	50
<i>Continencia</i>		
incontinens	36	13
részlegesen continens	4	1
continens	26	52
<i>Járóképeség</i>		
járóképes 10–14 pont	19	50
önálló járásra nem képes 2–9 pont	47	16

bocsátáskor még külső segítségre szorultak. A részletes adatok a Functional Independence Measure (FIM) skála besorolásának megfelelően az **1. és 2. táblázatban** vannak felsorolva<sup>4</sup>.

Öt évvel az első rehabilitációt követően 50 páciens (37 férfi és 13 nő) sikerült felkeresnünk, megvizsgálunk. Átlagéletkoruk 42 (22–72) év volt. Többségük közlekedési balesetben sérült (36/50), a politraumatizáltak száma: 35. Az 50 beteg agysérülésének súlyosságát jelzi, hogy a kómás állapot ideje átlagosan 19 (1–90) nap, míg a PTA ideje átlagosan 45 (5–150) nap volt. A balesettől számítva átlagosan a 44. napon (11–111) kerültek át rehabilitációs osztályra, és kórházi rehabilitációs osztályos kezelésük átlagosan 95 (10–335) napig tartott. Az 5 év alatt 3 beteg hunyt el. Az utánkövetés során 38 betegünk önellátó volt (a FIM-skála első 6 pontja alapján 38 feletti érték), 2 páciens közepes, 1 kis segítségre szorult. Járóképes volt 41 páciens. Poszttraumás epilepszia kialakulását a baleset után 5 évvel 6/50 esetben észleltük. Iskolai végzettség a baleset idején: tanuló: 2, alacsony: 8, középfokú: 23, felsőfokú: 13 (5 főiskola, 8 egyetem), 4 nem ismert. Munkavégzés az utánvizsgálat idején: felsőfokú tanulmányokat folytatott 4, dolgozott 24, ebből 6 védett munkakörben, 6 korábbi munkahelyén, 12 másik munkahelyen. Nem dolgozott 22 korábbi páciensünk, közülük kettő már nyugdíjas volt. A családi háttér csak kis mértékben változott az öt év során, ugyanabban a családi környezetben 32-en, másik családban öten éltek. Ápolási otthonba hárman, idősotthonba ketten kerültek, nyolcan éltek egyedül.

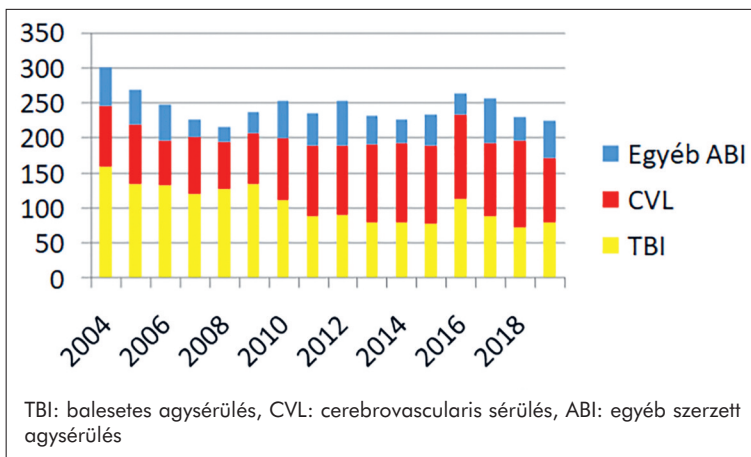
**2. táblázat.** Kommunikáció és szociális képességek (együttműködés, problémamegoldás, emlékezet) FIM-skálával mérve a 66 súlyos agysérült beteg esetében a rehabilitációra felvételkor és távozáskor

	Felvételkor páciensek száma	Kibocsátáskor páciensek száma
<i>Kommunikáció</i>		
Teljes függőség 2–4 pont	20	5
Részleges függőség 5–11 pont	23	12
Segítségre nem szorul 12–14 pont	23	49
<i>Szociális képességek</i>		
Függő állapotú 3–6 pont	28	9
Kis segítséget igényel 7–12 pont	15	6
Sok segítséget igényel 13–17 pont	13	15
Önálló 18–21	10	36

## Megbeszélés

A baleset következtében súlyos agykárosodást szenvedettek rehabilitációja a neurorehabilitáció speciális területe. A súlyos agysérültek akut ellátása, majd rehabilitációja az 1970-es években fejlődött jelentősebben<sup>5</sup>. Az akut ellátás fejlődése, a fogyatékos fiatal emberek számának növekedése rehabilitációs szükséglettel járt, ezt észlelve az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetben 1979-ben külön osztályt alakítottak ki a többszörös funkciókárosodással rendelkező súlyos agysérültek rehabilitációja érdekében<sup>6</sup>. Kezdetben a balesetes agysérült betegek voltak többségben, de egyéb eredetű súlyos agysérülteket is ellátott az osztály. Országos centrumként az ország valamennyi kórházából átvettek balesetes és egyéb súlyos agysérülteket. A folyamatos fejlődés szakmai színvonalát jelzi, hogy 2006-ban az Európai Szakorvos Szövetség Rehabilitációs Szekciója (UEMS PMR Section and

Board) az osztály tevékenységét akkreditálta, Magyarországon ez volt az első ilyen minősítés<sup>7</sup>. A tapasztalatok azonban azt mutatták, hogy a súlyos agysérültek rehabilitációja több okból sem végezhető egyetlen országos centrumban. Az egyik tényező a kórházi kezelés hossza: míg az akut ellátóknál törekvés a néhány napos vagy maximum 1-2 hetes kórházi ellátás, addig Magyarországon átlagosan 3 hétig tart a kórházi osztályon végzett rehabilitációs tevékenység. A súlyos idegrendszeri károsodás következtében kialakult funkciózavarok miatti rehabilitáció viszont ennél sokkal hosszabb ideig tart. Az általunk vizsgált betegcsoportban is hosszabb volt 3 hónapnál az első rehabilitációs kórházi benntartózkodás, de a beteg állapotától függően az is előfordult, hogy közel fél évig is eltartott. Ezt a hosszú kórházi időszakot adaptációkkal próbáljuk megszakítani, ami rövidebb/hosszabb ideig tartó otthonlétet (először csak egy nap, egy hétvége, majd néhány hét) jelent, és az otthoni visszaailleszkedést segíti, előkészíti<sup>8</sup>. Másik tényező az agysérülés következtében kialakult agyi működési zavar. A néhány napos vagy hetes kóma után a minimálisan tudatos állapotú vagy PTA-s páciens nem tudja, hogy mi történt vele, miért van az idegen környezetben (kórházban), miért nem mozog a keze vagy lába, vagy miért nem tud beszélni. Ebben az állapotban a család rendszeres jelenléte nélkülözhetetlen, hiszen ők az egyetlen ismert, biztos pont az új helyzetben, a családtagok nyújthatják a kapaszkodót a visszaailleszkedéshez. A rendszeres napi/heti látogatás hónapokon, néha fél éven keresztül, több száz km távolságból nem oldható meg könnyen, és óriási terhet jelent a családnak. Mindezek miatt szükségesnek láttuk, hogy a budapesti centrum (OORI) mellett legyen az országban több, súlyos agysérültek rehabilitációját is felvállaló területi központ. Az elmúlt években megtörtént az új ellátóhelyek szakmai kijelölése, így az országot lefedő rehabilitációs hálózat mellett a súlyos agysérültek rehabilitációja is biztosított a 4 orvosegyetemmel rendelkező városban (Budapesten az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetben, Debrecenben, Pécsen, Szegeden az egyetemi klinikákon). A jelenlegi ellátórendszer kialakulása közel 40 éves fejlődés eredménye<sup>9</sup>. Véleményünk szerint az akut ellátáshoz hasonlóan, a súlyos központi idegrendszeri sérültek ellátását és rehabilitációját is csak olyan központokban szabad végezni, ahol ebből a betegcsoportból évente több mint 50 esetet kezelnek, így megfelelő rutinnal és tapasztalattal rendelkeznek.



2. ábra. Az Agysérültek Rehabilitációs Osztályán kezelt agysérült betegek megoszlása

A traumás súlyos agysérült betegek száma enyhén csökkent, de az egyéb okok (stroke, anoxia, műtéti beavatkozások) miatt létrejövő súlyos agykárosodott páciensek száma viszont növekedést mutat (2. ábra). A súlyos agykárosodás és a fizikális, kognitív és pszichoszociális funkciózavarok következményeként élethosszig tartó fogyatékoság jöhet létre. A rehabilitáció kimenetelét, eredményességét több tényező befolyásolja. A baleset idején a beteg általános állapota, egyéb betegségei és az életkora a lényeges tényezők. A helyreállás szempontjából természetesen a primer károsodás mértéke, jellege (traumás, anoxiás, ischaemiás, vérzéses eredetű), de elsősorban az idegrendszer sérülésének nagysága a meghatározó. Mindezek mellett az egészségügyi ellátás (infrastruktúra, szak tudás) fejlettsége, a másodlagos károsodások (szövődmények) és a páciens társadalmi-gazdasági helyzete is befolyásolja a rehabilitáció sikerességét<sup>10-12</sup>. Az akut ellátóhelyek érdeke, törekvése, hogy a súlyos agysérült betegek mielőbb átkerüljenek – akár az intenzív osztályról egyenesen – a rehabilitációs osztályra, és ez a másodlagos károsodások kialakulásának lehetőségét is csökkentené<sup>13, 14</sup>. Ehhez viszont a rehabilitációs osztályok diagnosztikai és kezelési (finanszírozási) lehetőségeinek megerősítése szükséges, hiszen az instabil betegek követése alapvetően nem a rehabilitációban megszokott feladat, mert rehabilitációs kezelés stabil, terhelhető betegekkel végezhető a protokoll szerint. Ennek a problémának a kezelésére az OORI-ban külön részleget hoztunk létre, ahol intenzív szakképesítésű orvosok is dolgoznak, akik menedzselni tudják az akut beavatkozást igénylő diagnosztikai helyzeteket, szükség esetén megoldják a lélegeztető gépek átmeneti használatát is. A korán átvett és még állandó megfigyelést igénylő betegek a korai részlegre kerülnek, és csak



a stabil állapot elérése után kerülnek az osztályos kórtermekbe. Az egyik legnagyobb nehézség az intenzív osztályokról érkező, multirezisztens kórokozókat hordozó betegek kezelése, infekciókontrollja<sup>15</sup>. A rehabilitációra érkező súlyos agysérültek a balesettől számítva több mint egy hónap után kerültek át rehabilitációs osztályra. Ezt az időtartamot az eset súlyossága és az akut ellátás során felépő és kezelt szövődmények befolyásolják leginkább. Ez az időtartam az elmúlt 15 évben csak kevéssé csökkent (53 napról 44 napra), igaz, ezt az is befolyásolja, hogy az országból a legsúlyosabb betegek kerülnek át a rehabilitáció megkísérlése céljából<sup>16</sup>. Jól mutatja ezt a problémát a nem tervezett áthelyezések arányának magas száma (20 eset). A posztakut rehabilitációs osztályokon ez az indikátor 5–8% között van, míg korai részlegünkön még a 30%-os arány is előfordult<sup>17</sup>. A korai rehabilitációs kezelés segítségével a szövődmények száma, az akut kórházi kezelés időtartama csökkenthető. A leggyakoribb szövődmények a következők: immobilizáció, ízületi kontaktúra, decubitus, légúti és húgyúti infekció, valamint alultápláltság<sup>10</sup>. Az equinuskontraktúra, ami a beteg felállítását és járását is akadályozza, műtéti beavatkozást igényel, ami legalább egy hónappal, míg egy térdkontraktúra minimum 2 hónappal hosszabbítja meg a beteg rehabilitációját<sup>10</sup>.

Vizsgálatunk korlátjának tekinthető, hogy nem tudtuk az egy év alatt kezelt valamennyi (99) balesetes súlyos agysérült betegünk adatait feldolgozni, aminek több oka is volt. Ezek közül a leggyakoribb, hogy nem volt teljes a súlyos agysérült beteg primer ellátási dokumentációja, vagy a beteget szövődmény miatt el kellett helyeznünk, valamint egyéb beavatkozások után máshová került. Az utánkövetés során sem tudtuk valamennyi (66) betegünket elérni vagy nem mindenki jött/nem tudott eljönni ambuláns kontrollra, csak ötvenen. Vizsgálatunk összegzése viszont azt mutatta, hogy a betegek döntő többségét az elsőbbségi rehabilitációt követően jó funkcionális eredménnyel sikerült otthonába bocsátani (58/66). A pácienseknek csak kisebb része nem lett önellátó (20%), holott a felvételkor a sérültek több mint a fele teljes ellátásra szorult. A családok részéről az egyik legjelentősebb félelem a maradandó fogyatékoság (főleg a mentális képességek területén), de ez csak eseteink kis részében következett be. A rehabilitáció befejeztével 15% volt a teljes függőség aránya a szociális és kognitív képességek területén, és 10% a kommunikáció vonatkozásában. Az önellátásra képtelen, mozgásfunkciókban jelentősen elmaradó páciensek kezelése általában a kórházban, bentfekvéses for-

mában történik. Ha a kezdeti PTA megszűnik, a beteg együttműködő és belátása is van, akkor a rehabilitáció jó munkakapcsolatban folytatható. Együttműködés vagy a belátás hiányában viszont rehabilitációs tevékenység nem végezhető, legfeljebb a családi környezetben való spontán fejlődésben bizakodhatunk. A rehabilitációs osztályról történő kibocsátás után általában a kognitív és szociális képességek területén a fejlődés/fejlesztés még hónapokon át folytatódik, de ilyenkor már ambuláns formában segítjük a pácienseket és gyakran családjukat is. A döntően fiatal páciensek (20-30 évesek) a sikeres rehabilitáció révén önellátóvá, munkaképesé válva teljes értékű életet élhetnek a társadalomba integrálódva. Akinél az önellátás nem sikerül elérni, a rehabilitációval a funkciózavarok csökkentése, az ápolhatóság megkönnyítése a célunk, hogy a családnak kevesebb terhet jelentsen a fogyatékos családtag ellátása. Eredményes rehabilitációt követően vizsgált eseteink több mint felénél volt sikeres az eredeti munkához való visszatérés vagy a védett munkakörben dolgozás. Korábbi családi környezetébe betegeink közel 2/3-a tért vissza, ezt és a családalapítást is jelentős sikernek tartjuk. Ápolási vagy idősoththonba mindössze öten kerültek, ami szintén jó eredmény.

Az első osztályos kibocsátási rehabilitációs eredmények, valamint az utánkövetéskor tapasztalt eredmények azt mutatták, hogy súlyos agysérülést követően a betegeink többsége sikeresen visszailleszkedett családjába és a munka világába. A kiemelkedően jó rehabilitációs eredményeket az intézetben kialakított ellátási struktúra (40 év tapasztalata) és az összehangolt, sikeres csoportmunka biztosította.

Eredményeinket magyarországi adatokkal nem tudjuk összehasonlítani, mert hasonló, bár ágyszámukban kisebb osztályok csak az elmúlt években alakultak<sup>9</sup>. *Sveen* és munkatársai 163 súlyos agysérült páciens rehabilitációs eredményét vizsgálták, és egy évvel a sérülés után 71%-uk volt önellátó, 90% otthonában élt. Norvégiában a szociális háló, az otthoni segítő szolgáltatások még uniós szinten is kiemelkedők<sup>18</sup>. Ausztrál kutatók, *Ponsford* és munkatársai a baleset után 2, 5 és 10 évvel vizsgálták meg 141 páciensüket strukturált kérdőív segítségével. Pácienseik 40%-a igényelt több támogatást, mint a sérülés előtt, fele tért vissza korábbi szabadidős tevékenységéhez, ennél kevesebb a korábbi munkájához. Habár a házasságukat stabilnak ítélték, közel 30%-uk nehézséget jelzett a személyes kapcsolatok terén. Önállóságuk a mindennapi tevékenységek területén magas szintű volt, mozgáskészségét több mint 75%-uk jónak ítélte, és

70% újra vezethetett gépjárművet. Az egyensúlyzavar és a fáradékonyság viszont egyaránt gyakori panasz volt<sup>19</sup>. *Katz* és munkatársai (USA) speciális rehabilitációs programjuk keretében 36 vegetatív és minimális tudatosság állapotában felvett beteg helyreállítását vizsgálták 1–4 éves utánkövetéssel. Betegek közel fele egy évvel a baleset után nappal otthonában független volt, 22% tért vissza munkájához vagy iskolába, 17% a sérülés előtti szinten funkcionált. Tapasztalatuk szerint, ha a vegetatív állapotból 8 héten belül észlelik a minimális tudatosság kialakulását, akkor jobb a helyreállítás esélye, különösen a balesetes agysérültek esetében (az egyéb eredetű agykárosodott betegekkel összehasonlítva). A balesetes agysérültek esetében különösen javasolják a néhány hét alatt a minimális tudatosság állapotába eljutó páciensek bevonását speciális rehabilitációs programba<sup>20</sup>. A magunk gyakorlatában mi is így gondoljuk és tesszük, a fiatal (15–30 éves) traumás vegetatív állapotú betegeket az egész ország területéről átvesszük korai részlegünkre, és a minimális tudatosság állapotának elérése esetén rehabilitációs programba vonásukat megkíséreljük.

lye, különösen a balesetes agysérültek esetében (az egyéb eredetű agykárosodott betegekkel összehasonlítva). A balesetes agysérültek esetében különösen javasolják a néhány hét alatt a minimális tudatosság állapotába eljutó páciensek bevonását speciális rehabilitációs programba<sup>20</sup>. A magunk gyakorlatában mi is így gondoljuk és tesszük, a fiatal (15–30 éves) traumás vegetatív állapotú betegeket az egész ország területéről átvesszük korai részlegünkre, és a minimális tudatosság állapotának elérése esetén rehabilitációs programba vonásukat megkíséreljük.

## IRODALOM

- Dénes Z, Kémenczy J.-né, Németh J. Rehabilitációs tevékenység Magyarországon az OSAP adatok tükrében. *Data of medical rehabilitation in Hungary*. *Rehabilitáció* 2017; 27(4):163-6.
- [https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_ods002.html](https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_ods002.html)
- A National Information System for Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78 Suppl 4:S1-S38. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(97\)90148-9](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(97)90148-9)
- Granger CV. Health accounting-functional assessment of the long-term patient 12th in Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation 4th Ed. 1990 W.B. Saunders.
- Fazekas G, Dénes Z, Fáy V, Urbán E, Szél I. A neurológiai alapbetegség miatt fogyatékosná vált emberek rehabilitációjának szervezése Magyarországon. (Organization of rehabilitation of people with disabilities as a consequence of neurological conditions in Hungary). *Ideggyogy Sz* 2011; 64(1-2):67-70.
- Fehér M. Megszületésétől fiatal felnőtt koráig (Huszonöt éve alakult meg az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet Koponya-agysérültek Rehabilitációs Osztálya). *Rehabilitáció* 2004;14:2-5.
- Dénes Z. PRM and people with neurological disorders - programme No 8. *J Rehabilitation Medicine* 2008;Suppl 47:48.
- Dénes Z, Urbanics I, Verseghi A. A súlyos agysérült betegek kórházi rehabilitációs idejének hossza, problémái. Length of stay and problems at a brain injury rehabilitation unit. *Rehabilitáció* 2014;24(2):58-64.
- Dénes Z. A súlyos agysérült betegek rehabilitációs lehetőségei Magyarországon. *Rehabilitáció* 2015;25(3):97.
- Dénes Z. A másodlagos károsodások jelentősége a súlyos agykárosodást szenvedett betegek akut ellátása és rehabilitációja során. Consequence of secondary complications during the acute care and rehabilitation of patients with severe brain injury. *Orvosi Hetilap* 2009;4:256-9. <https://doi.org/10.1556/oh.2009.28357>
- Dénes Z. The influence of severe malnutrition on rehabilitation in patients with severe head injury. *Disability and Rehabilitation* 2004;(26)19:1163-5. <https://doi.org/10.1080/09638280412331270380>
- Dénes Z, Barsi P, Szél I, Boros E, Fazekas G. Complication during post-acute rehabilitation: patients with post-traumatic hydrocephalus. *Int J Rehabil Res* 2011 Sep;34(3):222-6. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328346e87d>
- Formisano R, Azicnuda E, Sefid MK, Zampolino M, Scarponi F, Avesani R. Early rehabilitation: benefits in patients with severe acquired brain injury. *Neurol Sci* Published online: 01 Oct 2016. <https://www.researchgate.net/publication/308993860> <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2724-5>
- Bartolo M, Bargellesi S, Castioni CA, Bonaiuti D. Early rehabilitation for severe acquired brain injury in intensive care unit: multicenter observational study. *Eur J of Physical and Rehab MED* 2016;52(1):90-100.
- Dénes Z, Belinszkaja G, Nagy H, Tarjányi Sz. Súlyos agysérült betegek korai rehabilitációs kezelésére létrehozott új részleg működésének első tapasztalatai. *Rehabilitáció* 2014;24(2-3):119-20.
- Dénes Z. Baleset következtében súlyos agykárosodást szenvedett betegek rehabilitációjának eredményei. Rehabilitation results of persons with severe traumatic brain injury. *Orvosi Hetilap* 2005;47:2403-6.
- Dénes Z. Minőségi indikátorok alkalmazásával szerzett tapasztalatok a rehabilitációban. A nem tervezett áthelyezések vizsgálata. Experiences with quality indicators in medical rehabilitation - unplanned transmissions. *Rehabilitáció* 2004;14(3):15-8.
- Sveen U, Røe C, Sigurdardottir S, Skandsen T, Anđelic N, et al. Rehabilitation pathways and functional independence one year after severe traumatic brain injury. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52(5):650-61. PMID: 27050083.
- Ponsford JL, Downing MG, Olver J, et al. Longitudinal follow-up of patients with traumatic brain injury: outcome at two, five, and ten years post-injury. *J Neurotrauma* 2014 Jan 1;31(1):64-7. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2997>
- Katz DI, Polyak M, Coughlan D. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. *Prog Brain Res* 2009;177:73-88. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17707-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17707-5)



# COMPARISON OF PRAMIPEXOLE VERSUS ROPINIROLE IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Onur Serdar GENCLER<sup>1</sup>, Nese OZTEKIN<sup>2</sup>, Mehmet Fevzi OZTEKIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Medical Park Ankara Hospital, Yuksek Ihtisas University, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Neurology, Ministry of Health Ankara Numune Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department of Neurology, Ministry of Health Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

| English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0039> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A PRAMIPEXOL ÉS A ROPINIROL ÖSSZEHASONLÍTÁSA A PARKINSON-KÓR KEZELÉSÉBEN

Gencler OS, MD, PhD; Oztekin N, MD, PhD; Oztekin MF, MD, PhD

*Ideggogy Sz* 2022;75(1–2):39–49.

**Background and purpose** – Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease characterized by motor and non-motor symptoms. Levodopa is the most effective drug in the symptomatic treatment of the disease. Dopamine receptor agonists provide sustained dopaminergic stimulation and have been found to delay the initiation of levodopa treatment and reduce the frequency of various motor complications due to the long-term use of levodopa. The primary aim of this study was to compare the efficacy of potent nonergoline dopamine agonists pramipexole and ropinirole in both "dopamine agonist monotherapy group" and "levodopa add-on therapy group" in Parkinson's disease. The secondary aims were to evaluate the effects of these agents on depression and the safety of pramipexole and ropinirole.

**Methods** – A total of 44 patients aged between 36 and 80 years who were presented to the neurology clinic at Ministry of Health Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turkey and were diagnosed with idiopathic Parkinson's disease, were included into this randomized parallel-group clinical study. Dopamine agonist monotherapy and levodopa add-on therapy patients were randomized into two groups to receive either pramipexole or ropinirole. The maximum daily dosages of pramipexole and ropinirole were 4.5 mg and 24 mg respectively. Patients were followed for 6 months and changes on Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Clinical Global Impression-severity of illness, Clinical Global Impression-improvement, Beck Depression Inventory scores, and additionally in advanced stages, changes in levodopa dosages were evaluated. Drug associated side effects were noted and compared.

**Háttér és cél** – A Parkinson-kór motoros és nem motoros tünetekkel járó, progresszív neurodegeneratív betegség. A betegség tünete kezelésében a levodopa a leghatékonyabb gyógyszer. A dopaminreceptor-agonisták tartós dopaminerg stimulációt biztosítanak, és a tapasztalatok szerint késleltetik a levodopakezelés bevezetésének szükségességét, valamint csökkentik a hosszú távú levodopakezelés következtében kialakuló motoros mellékhatások gyakoriságát. A jelen vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy összehasonlítsa két potens nem ergolin dopaminagonista, a pramipexol és a ropinirol hatékonyságát dopaminagonista monoterápiás csoportokban, valamint hozzáadott levodopa terápiás csoportokban. A másodlagos cél a pramipexol és a ropinirol depresszióra gyakorolt hatékonyságának és biztonságosságának megállapítása volt.

**Módszerek** – A randomizált, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálatba 44, 36 és 80 éves kor közötti, idiopátiás Parkinson-kórral diagnosztizált beteget vontunk be a török egészségügyi minisztérium ankarai Diskapi Yildirim Beyazit Oktató- és Kutatókórház neurológiai klinikáján. A betegek két csoportba randomizálva dopaminagonista pramipexol- vagy ropinirol-monoterápiában, vagy hozzáadott levodopa terápiában is részesültek. A pramipexol, illetve a ropinirol maximális napi dózisa 4,5 mg, illetve 24 mg volt. A betegek utánkövetése 6 hónapig tartott, ezalatt rögzítésre kerültek az Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála, a Betegsúlyosságra Vonatkozó Klinikai Összbenyomás és a Klinikai Összbenyomás javulása értékeiben történő változások, valamint az előrehaladott állapotú betegeknél a levodopadózisokban történő változások. Rögzítésre és összehasonlításra kerültek a gyógyszeralkalmazással összefüggő nemkívánatos események is.

Correspondent: Prof. dr. Onur Serdar GENCLER, Department of Neurology, Medical Park Ankara Hospital, Kent Koop quarter, 1868 street, Batikent Road. No: 15, 06680 Yenimahalle, Ankara. Yuksek Ihtisas University, Ankara, Turkey. Phone number: +905057992975. E-mail: [serdargencler@gmail.com](mailto:serdargencler@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-1907-892X>

Érkezett: 2020. augusztus 17. Elfogadva: 2021. január 30.

**Results** – In dopamine agonist monotherapy group all of the subsections and total scores of Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Clinical Global Impression-severity of illness of the pramipexole subgroup showed significant improvement particularly at the end of the sixth month. In the pramipexole subgroup of levodopa add-on therapy group, there were significant improvements on Clinical Global Impression-severity of illness and Beck Depression Inventory scores, but we found significant improvement on Clinical Global Impression-severity of illness score at the end of the sixth month in ropinirole subgroup too. The efficacy of pramipexole and ropinirole as antiparkinsonian drugs for monotherapy and levodopa add-on therapy in Parkinson's disease and their effects on motor complications when used with levodopa treatment for add-on therapy have been demonstrated in several previous studies.

**Conclusion** – This study supports the effectiveness and safety of pramipexole and ropinirole in the monotherapy and levodopa add-on therapy in the treatment of Parkinson's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, pramipexole, ropinirole, levodopa, depression

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by motor and non-motor symptoms with loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta<sup>1</sup>. Its cardinal motor symptoms are bradykinesia, rest tremor, rigidity, and postural instability. Among the non-motor symptoms, neuropsychiatric symptoms that cause severe disability have an important role in the PD phenomenology<sup>2</sup>.

Although there are many treatment options for the treatment of dopamine deficiency and for the improvement of motor symptoms in PD, no medications have been found yet to reduce the rate of dopaminergic cell loss<sup>1</sup>. Levodopa (L-DOPA or LD) is the most effective drug in the symptomatic treatment of PD<sup>3</sup>. However, the long-term use of LD leads to motor complications due to the pulsatile stimulation of the dopamine receptors<sup>4</sup>. Dopamine receptor agonists (DA) provide sustained dopaminergic stimulation because of their long half-lives<sup>5</sup>. DAs have been found to delay the initiation of LD treatment and reduce the frequency of various motor complications such as wearing off and dyskinesia due to LD usage<sup>6, 7</sup>. Accordingly, DAs are used in monotherapy for the treatment of the early stage of PD and they are used adjunctively to the LD treatment in the advanced stage of PD<sup>8, 9</sup>.

Pramipexole is a second-generation non-ergot derivative of synthetic amino-benzothiazole with

**Eredmények** – A dopaminagonista monoterápiás csoportban szignifikánsan javult az Egységesített Parkinson-kór Pontozó Skála összes alcsoportjának pontszáma és összpontszáma, szignifikánsan javult továbbá a pramipexolcsoportban a Betegsúlyosságra Vonatkozó Klinikai Összbenyomás, különösen a hatodik hónap végére.

A hozzáadott levodopa- és pramipexolkezelésben részesülő csoportban szignifikáns mértékben növekedett a Betegsúlyosságra Vonatkozó Klinikai Összbenyomás- és a Beck Depresszió Kérdőív-pontszám, továbbá a 6. hónap végén szignifikáns javulás volt kimutatható a ropinirolkezelésben részesülő alcsoport Betegsúlyosságra Vonatkozó Klinikai Összbenyomás-pontszámában is. Számos korábbi vizsgálat demonstrálta már a pramipexol és a ropinirol Parkinson-kór elleni hatékonyságát monoterápiában és hozzáadott levodopa kezeléssel, továbbá a hozzáadott levodopa kezelés hatékonyságát a motoros komplikációkkal kapcsolatban.

**Következtetés** – A vizsgálat támogatja a pramipexol- és a ropinirol-monoterápiát, valamint a hozzáadott levodopa kezelés hatékonyságát és biztonságosságát Parkinson-kórban.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, pramipexol, ropinirol, levodopa, depresszió

strong agonistic activity on the D2, D3 and D4 dopamine receptors. Its affinity for the D3 receptor is higher than for the D2 receptor<sup>10</sup>. Ropinirole is a second-generation, non-ergot, indole-derivative dopamine receptor agonist, selective for the D2 receptor family, in the order of decreasing affinity as D3>D2>D4<sup>11, 12</sup>.

There are not many head-to-head studies comparing the efficacy and safety of pramipexole and ropinirole. In addition, to our knowledge, previous studies have not evaluated them in a manner covering both monotherapy and levodopa add-on therapy in PD. Therefore, the primary aim of this study was to compare the efficacy of pramipexole and ropinirole in monotherapy and in levodopa add-on therapy of PD. The second aim was to evaluate the safety of these drugs through a head-to-head comparison of their side effects, as well as, of their effects on depression.

## Methods

### PATIENTS AND STUDY DESIGN

In this open-label, parallel-group, randomized study a total of 44 patients aged from 36 to 80 years, who were admitted to the Neurology Clinic at Ministry of Health Diskapi Yildirim Beyazit

Training and Research Hospital, Ankara, Turkey with the diagnosis of idiopathic PD according to the “UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria” were included. A total of 24 patients in the dopamine agonist monotherapy group (DAMG) and 20 patients in the levodopa add-on therapy group (LAG) were followed up for 6 months. This study was conducted in compliance with the principles of Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki and its amendments. The study protocol was approved by the local Institutional Review Board and the Independent Ethics Committee. Written informed consent was obtained from each patient prior to the start of the study. Patients with severe dementia, epilepsy, serious psychiatric symptoms, symptomatic orthostatic hypotension, or severe cardiac, hepatic, or renal diseases; patients who used antipsychotic, anticholinergic, or MAO-B inhibitor medications, or amantadine; patients who had undergone surgical treatment for PD, and patients suspected of having secondary parkinsonism were excluded from the study.

Patients were divided into DAMG (Groups 1 or 2) and LAG (Groups 3 or 4) groups. The LAG patients had started levodopa/benserazide (LD/B) treatment prior to the study. Patients with a history of DA use underwent a one-month washout period and then were randomized to either pramipexole or ropinirole groups. Extended-release formulations were not used. 1 mg dihydrochloride monohydrate form of pramipexole equivalent to 0.7 milligram base was used. Levodopa Equivalent dose (LED) (mg/100 mg L-dopa) was determined to 1 for pramipexole and 4 for ropinirole. The randomization of the patients was performed by clinic nurses through simple randomization method using a 1:1 allocation scheme. The patients in Group 1 were started pramipexole 0.375 mg/day and the dose was increased to 0.750 mg/day in the second week, to 1.5 mg/day in the third week, and to 2.25 mg/day in the fourth week. Before each dose was increased, the patients attended a control visit. After the first month, the doses were adjusted based on the patients’ scores of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) and the Clinical Global Impression (CGI) Scales and on their tolerance to the medication and its side effects. The dose of the medication was increased to a maximum of 4.5 mg/day. The patients in Group 2 were started ropinirole 1.5 mg/day and the dose was increased to 3 mg/day in the second week, to 6 mg/day in the third week, and to 9 mg/day in the fourth week each time after the con-

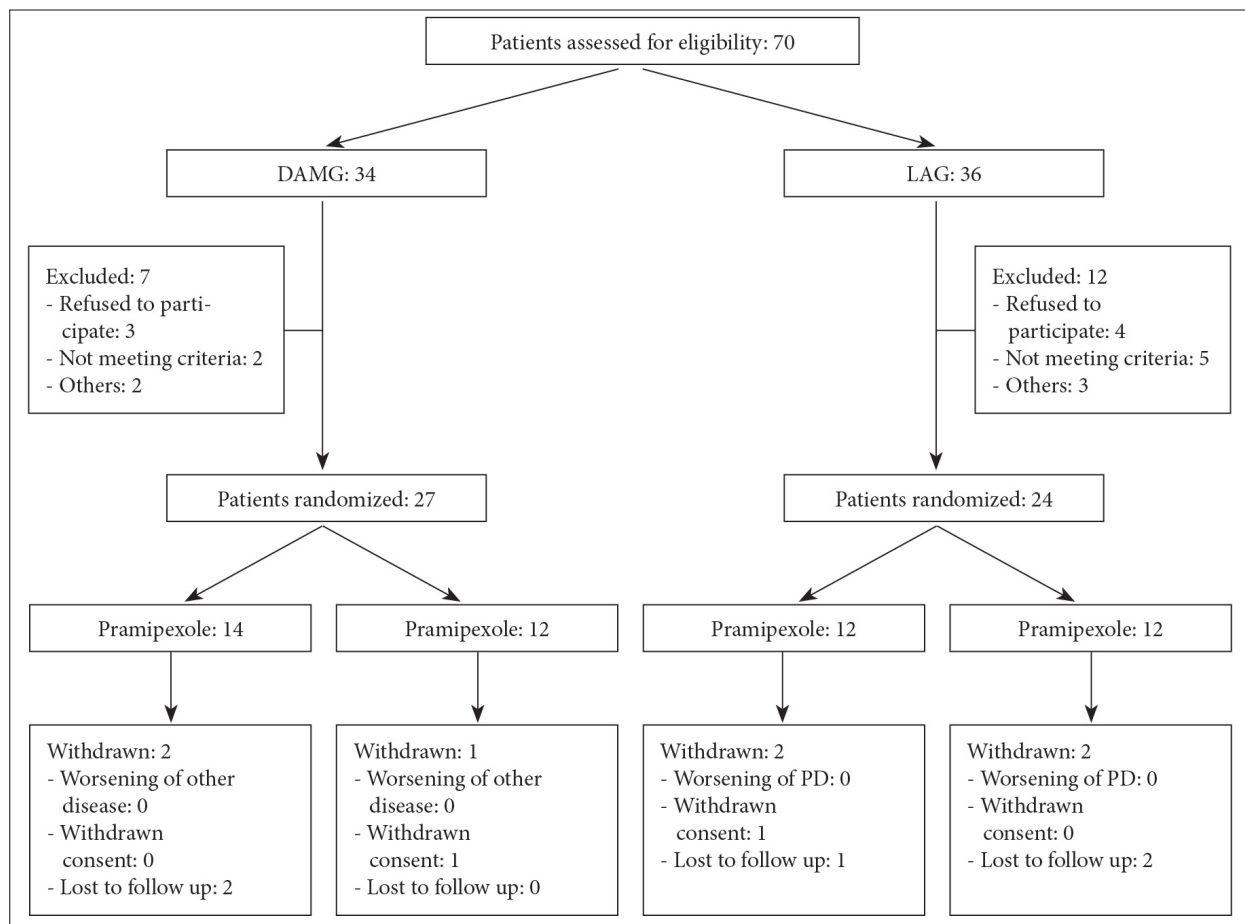
trol visits. After the first month, the dose was increased to a maximum of 24 mg/day based on the patient outcomes. LAG patients were randomized to Group 3, who received pramipexole with the same dose scheme as Group 1, and to Group 4, who received ropinirole with the same dose scheme as Group 2. For these patients, the LD/B dosage was adjusted as needed. The DA dose of the patients was adjusted in the period from month 1 to month 3 and the patients received the maintenance dose in the period from the 4<sup>th</sup> to 6<sup>th</sup> months.

#### PATIENT MONITORING

Medical and family histories of all patients were examined before starting the treatments. They undergone detailed physical and neurological examinations. All patients undergone routine blood tests, electrocardiograms, and echocardiography before and after the six-month treatment and follow-up period; they undergone cranial MRI to exclude the causes of secondary parkinsonism. Patient follow-ups were performed once a week for the first month, every two weeks in the period from the 2<sup>nd</sup> to the 4<sup>th</sup> month, and once a month in the 4<sup>th</sup> month and afterwards.

#### STUDY VARIABLES

The primary outcome variables of the study were the changes in the total and the section II, III, II+III scores of UPDRS from the beginning to the end of the study. Secondary outcomes were the changes in BECK Depression Inventory (BDI), the severity of illness (CGI-S) and global improvement (CGI-I) subscales of CGI, and the changes in LD/B doses in the levodopa add-on therapy subgroups. All patients were assessed for these variables at the end of the first, third, and sixth months. The median scores and the changes in the median scores of the scales were compared within and between the groups. Reliability and tolerability were assessed according to emergent side effects, vital signs (pulse and blood pressure/BP measurements), laboratory test results, and the evaluation of patients’ electrocardiograms and echocardiography results. Patients underwent electrocardiography and echocardiography at the beginning and end of the study to evaluate valvular heart disease or fibrosis or heart failure that can be developed due to DAs. In order to detect any orthostatic hypotension due to drugs used in the study, BP was measured in the supine position and one minute after standing upright. Decreases of  $\geq 20$  mmHg systolic BP and of  $\geq 10$  mmHg in diastolic BP were accepted as ortho-



**Figure 1.** Patient study flow diagram

static hypotension. As laboratory tests, we examined complete blood count, creatinine, blood urea nitrogen, alanine transaminase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase, sodium, potassium, calcium levels and thyroid function tests in blood.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Analysis of the data was done with the SPSS package for Windows (version 11.5). Shapiro-Wilk test was used to determine whether the distribution of continuous variables was normal. Descriptive statistics were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation or median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles) for continuous variables or as the number of cases and percentages for the categorical variables. The significance of the differences between the groups was investigated by the Student's *t*-test or by the Mann-Whitney U test based on the normality of distribution. Categorical variables were assessed with

Pearson's Chi or Fisher's Exact Chi-Square test. Wilcoxon Signed-Rank Test was used to determine if there was any significant change in clinical measurements within the groups over time. Results were considered statistically significant at a *p*-value <0.05. Bonferroni correction was used in all multiple comparisons to control possible Type I errors.

#### Results

A total of 70 patients were enrolled in our study (34 for DAMG and 36 for LAG). Seven DAMG and 12 LAG patients were ineligible, so we randomized a total number of 51 patients (27 DAMG and 24 LAG patients) into groups. After the assignment, three patients with DAMG and four patients with LAG were withdrawn. Twenty-four and 20 patients were able to complete the study in the DAMG and LAG, respectively (**Figure 1**).

**Table 1A.** Demographic characteristics of the dopamine agonist monotherapy group

Variables	Group 1 (n=12)	Group 2 (n=12)	P-value
Age (mean±SD)	60.9±13.7	62.6±11.5	0.750 <sup>a</sup>
Gender (male/female)	3/9	6/6	0.400 <sup>b</sup>
Duration of disease (month)	24.5 (7-104)	14.5 (3-48)	0.410 <sup>c</sup>
Side (right/left)	7/5	8/4	1.000 <sup>b</sup>
Family history	4 (33.3%)	3 (25.0%)	1.000 <sup>b</sup>
Initial mH&Y	2 (1-2)	2 (1-2)	0.713 <sup>c</sup>
DA dose (mg/day)	4.5 (1.5-4.5)	14.25 (6-24)	-

The results were considered statistically significant when  $P < 0.05$ . <sup>a</sup>Student's t test, <sup>b</sup>Fisher's exact test, <sup>c</sup>Mann-Whitney U test. Side: The side of the body where illness began. Initial mH&Y: Modified Hoehn & Yahr stage at day 0. DA dose: the median dose of dopamine agonist given during the study. Initial LD dose: the median dose of levodopa patients have been taking at day 0.

SD: standard deviation

**Table 1B.** Demographic characteristics of the levodopa add-on group

Variables	Group 3 (n=10)	Group 4 (n=10)	P-value
Age (mean±SD)	69.8±5.9	66.0±10.6	0.335 <sup>a</sup>
Gender (male/female)	4/6	7/3	0.370 <sup>b</sup>
Duration of disease (month)	84.5 (60-218)	74.0 (31-214)	0.481 <sup>c</sup>
Side (right/left)	0/10	2/8	0.474 <sup>b</sup>
Family history	3 (30.0%)	2 (20.0%)	1.000 <sup>b</sup>
Initial mH&Y	3 (2.5-4)	3.5 (2.5-4)	0.579 <sup>c</sup>
DA dose (mg/day)	4.5 (3-4.5)	24 (6-24)	-
Initial LD dose (mg/day)	593.7 (375-875)	562.5 (375-875)	0.796 <sup>c</sup>

The results were considered statistically significant when  $P < 0.05$ . <sup>a</sup>Student's t test, <sup>b</sup>Fisher's exact test, <sup>c</sup>Mann-Whitney U test. Side: The side of the body where illness began. Initial mH&Y: Modified Hoehn & Yahr stage at day 0. DA dose: the median dose of dopamine agonist given during the study. Initial LD dose: the median dose of levodopa patients have been taking at day 0.

SD: standard deviation

## FINDINGS FOR DAMGS

### Baseline and Demographic Data

The study included a total of 24 DAMG patients: 9 (37.5%) males and 15 (62.5%) females. The patients were in the age range 36-80 years old, and the mean age was  $61.75 \pm 12.4$  years. The patients were randomized to Group 1 and 2, each group consisting of 12 patients. The patients in Group 1 were in the age range 36-80 years and the mean age was  $60.9 \pm 13.7$  years. The patients in Group 1 received a median pramipexole dose of 4.5 mg/day (1.5-4.5 mg/day). The patients in Group 2 were in the age range 44-77 years and the mean age was  $62.6 \pm 11.5$  years. The median ropinirole dose in Group 2 was 14.25 mg/day (6-24 mg/day). No significant differences were found in the demographic characteristics between the two groups (Table 1A).

### Efficacy

#### Primary endpoints

The baseline median UPDRS II score of the patients in Group 1 was 9, which improved to 7 at

the end of the study ( $p=0.003$ ). The median UPDRS III score decreased from 23 at baseline to 18 at the end of the 6-month period ( $p=0.002$ ). The median UPDRS II+III score was 32 at baseline, 30 at the end of the third month, and 25.5 at the end of the study ( $p=0.002$  compared to baseline). An improvement was found in the median UPDRS total scores at the end of the study ( $p=0.002$  compared to baseline). The UPDRS II, III, II+III scores and the total scores in Group 2 improved, but these changes were not significant (Table 2A). There were no differences in the UPDRS scores between the two groups (data not shown).

#### Secondary Endpoints

The median CGI-S score of the patients in Group 1 was 4 at the beginning of the study and 3 at the end of the study; the difference was statistically significant ( $p=0.011$ ). The median CGI-S score of the patients in Group 2 was 3.5 at baseline and 3 at the 6th month ( $p=0.157$ ). The median BDI score of the patients in Group 1 was 11 at baseline and 9 at the end of 6 months ( $p=0.126$ ), in Group 2 it was 12 at baseline and 1 at the end of the

**Table 2A.** Total and subscale UPDRS scores of the dopamine agonist monotherapy groups

Variables [median (25th-75th) percentiles]	Month 0	Month 1	Month 3	Month 6
UPDRS II				
Group 1	9 (5.5-10) <sup>a</sup>	7.5 (4.25-9.50)	7.5 (4.25-9)	7 (4.25-8) <sup>a</sup>
Group 2	8.5 (4.25-10)	7 (4.25-9.75)	6.5 (4.25-8)	5.5 (4.25-8)
UPDRS III				
Group 1	23 (12-33.75) <sup>a</sup>	21 (11.25-30)	20.5 (11.25-28.75)	18 (9.50-28) <sup>a</sup>
Group 2	24 (20.50-26.75)	21.5 (18.25-26)	20.5 (16.25-26)	19 (16-24)
UPDRS II+III				
Group 1	32 (17.50-43.50) <sup>a, b</sup>	29 (16-41.75)	30 (15.50-36.75) <sup>b</sup>	25.5 (13.75-35.25) <sup>a</sup>
Group 2	30.5 (29-35.75)	29 (26-31)	26.5 (23-30.75)	24.5 (22.25-31.50)
UPDRS total				
Group 1	33.5 (18.75-46.50) <sup>a</sup>	31 (18.25-44)	33.5 (17.50-37.75)	28 (14.75-36.25) <sup>a</sup>
Group 2	33 (29-38.25)	30.5 (27-33.75)	28.5 (24-33.50)	26.5 (23.25-32.75)

Multiple comparisons between the time points within groups were done with Wilcoxon signed-rank test. The results were considered statistically significant at  $p < 0.0042$  after Bonferroni correction. <sup>a</sup>The difference between months 0 and 6 was statistically significant ( $P < 0.0042$ ). <sup>b</sup>The difference between months 0 and 6 was statistically significant ( $P < 0.0042$ ).

**Table 2B.** Total and subscale UPDRS scores of the levodopa add-on groups

Variables [median (25th-75th) percentiles]	Month 0	Month 1	Month 3	Month 6
UPDRS II				
Group 3	17.75 (15.25-20.125)	15.75 (12.75-20)	13.5 (10.50-17.25)	13 (10.75-15.625)
Group 4	16.5 (14.25-21)	16 (12.75-19.25)	13 (11.50-14.50)	12.5 (9.75-14.50)
UPDRS III				
Group 3	42.65 (39.875-48.875)	42 (36.50-46.125)	37.5 (32-45.25)	35.5 (29.75-39.50)
Group 4	45.5 (37.25-49)	39.5 (35.50-48.50)	36 (27-39.50)	32 (25.75-40.25)
UPDRS II+III				
Group 3	62 (56.25-69.25)	58.75 (48.75-66)	51 (42.50-60.25)	48.5 (39.50-57.375)
Group 4	63 (51.50-72)	55.5 (48.25-66.25)	48.5 (38.50-55)	44.5 (35.50-56.25)
UPDRS total				
Group 3	67.25 (61-75.125)	64.75 (53.125-71.625)	55.25 (47-65)	52.25 (42.50-63.50)
Group 4	64 (52.25-76)	57 (51.25-68.75)	50.5 (38.75-57)	48 (35.50-57.25)

Multiple comparisons between the time points within groups were done with Wilcoxon signed-rank test. The results were considered statistically significant at  $p < 0.0042$  after Bonferroni correction.

study ( $p=0.107$ ). There were no significant differences in these variables between the groups (**Table 3A**). According to the CGI-I scale scores, the number of patients with significant clinical improvements in the 6th month was 5 (41.7%) in Group 1 and 3 (25.0%) in Group 2. The number of patients with mild improvement or no change was 7 (58.3%) in Group 1 and 7 (58.3%) in Group 2. The clinical condition was not worsened in any of the patients in Group 1. In Group 2, however, the clinical condition of 2 (16.7%) patients worsened. Seven (58.3%) patients in Group 1 and 10 (83.3%) in Group 2 developed medication side effects.

### Safety

The most common side effects in the patients in Group 1 and 2 were nausea and/or vomiting (**Table 4A**).

### FINDINGS FOR LAGS

#### Baseline and demographic data

The study included a total of 20 LAG patients: 11 (55%) males and 9 (45%) females. The patients were in the age range of 42-80 years, and the mean age was  $67.9 \pm 8.6$  years. The patients were ran-



**Table 3A.** Changes in some of the study variables over time in the dopamine agonist monotherapy groups

Variables [median (25th-75th) percentiles]	Initial (month 0)	Final (month 6)	p-value <sup>a</sup>	Change	P-value <sup>b</sup>
CGIs score					0.443
Group 1	4 (3-4)	3 (3-3)	0.011 <sup>c</sup>	-1 (-1 – 0)	
Group 2	3.5 (3-4)	3 (3-4)	0.157	-0.5 (-1 – 0)	
BDI score					0.755
Group 1	11 (8.25-18.75)	9 (4-16.50)	0.126	-1.5 (-7.75 – 0.75)	
Group 2	12 (9.25-20.75)	11 (8.50-15)	0.107	0 (-5.5 – 0.75)	

<sup>a</sup>Intra-group comparisons were done with Wilcoxon signed-rank test. The results were considered statistically significant at  $p < 0.025$  after Bonferroni correction. <sup>b</sup>Inter-group comparisons were done with the Mann-Whitney U test. The results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . <sup>c</sup> $p < 0.025$ .

CGIs: Clinical Global Impression - Severity of Illness, BDI: BECK Depression Inventory, LD: levodopa

**Table 3B.** Changes in some of the study variables over time in the levodopa add-on groups

Variables [median (25th-75th) percentiles]	Initial (month 0)	Final (month 6)	p-value <sup>a</sup>	Change	P-value <sup>b</sup>
LD dose (mg/day)					0.684
Group 3	593.75 (468.75-656.25)	500 (359.375-625)	0.105	-62.5 (-140.625 – 0)	
Group 4	562.5 (421.875-656.25)	500 (375-750)	0.194	-31.25 (-125 – 0)	
CGIs score					0.684
Group 3	5.5 (5-6.25)	4 (4-5.25)	0.006 <sup>c</sup>	-1 (-2 – -1)	
Group 4	5 (4.75-6)	4 (3.75-4.25)	0.016 <sup>c</sup>	-1 (-2 – 0)	
BDI score					0.123
Group 3	24 (14-26.75)	16 (7.75-21)	0.012 <sup>c</sup>	-3.5 (-10.25 – -0.75)	
Group 4	11 (5.25-23.50)	9 (4-12.75)	0.672	0 (-6.25 – 2.25)	

<sup>a</sup>Intra-group comparisons were done with Wilcoxon signed-rank test. The results were considered statistically significant at  $p < 0.025$  after Bonferroni correction. <sup>b</sup>Inter-group comparisons were done with the Mann-Whitney U test. The results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . <sup>c</sup> $p < 0.025$ .

CGIs: Clinical Global Impression - Severity of Illness, BDI: BECK Depression Inventory, LD: levodopa

domized to Group 3 and 4, each consisting of 10 patients. The patients in Group 3 were in the age range of 63-80 years, and the mean age was  $69.8 \pm 5.9$  years. The median pramipexole dose was 4.5 (3-4.5) mg/day. The median LD dose at the beginning of the study was 593.7 (375-875) mg/day. The patients in Group 4 were in the age range of 42-77 years and the mean age was  $66.0 \pm 10.6$  years. The median ropinirole dose given to the patients was 24 (6-24) mg/day; the median LD dose at the beginning of the study was 562.5 (375-875) mg/day. No significant differences were found in the demographic characteristics between the two groups (Table 1B).

### Efficacy

#### Primary endpoints

Although improvements were found in the median UPDRS II, III, II+III scores and in the total UPDRS

scores compared to the baseline in Group 3 and Group 4, these improvements were not statistically significant (Table 2B). There were no differences in the UPDRS scores between the groups (data not shown).

#### Secondary endpoints

The median LD dose decreased by 93.7 mg/day in Group 3, and by 62.5 mg/day in Group 4. Four patients in Group 3 had Levodopa-related motor complications at the beginning of the study, and an increase in dyskinesia was observed in one of these patients during the sixth-month follow-up. In group 4, only two patients had motor complications and no change was observed during their follow-up. The median CGI-S score of the patients in Group 3 was 5.5 at the beginning of the study and 4 at the end of the 6<sup>th</sup> month; the difference was statistically significant ( $p=0.006$ ). The median CGI-S score of the patients in Group 4 was 5 at baseline

**Table 4A.** Drug side effects in the dopamine agonist monotherapy groups

Variables	Group 1 (n=12)	Group 2 (n=12)	P-value <sup>a</sup>
Nausea / vomiting	4 (33.3%)	6 (50.0%)	0.680
Increased daytime sleep	3 (25.0%)	4 (33.3%)	1.000
Decreased night sleep	-	1 (8.3%)	1.000
Pretibial edema	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1.000
Severe throat pain <sup>b</sup>	-	1 (8.3%)	1.000
Orthostatic hypotension	-	2 (16.7%)	0.478
Increased sexual activity <sup>b</sup>	2 (16.7%)	1 (8.3%)	1.000
Increased interest in gambling <sup>b</sup>	-	1 (8.3%)	1.000

<sup>a</sup>Fisher's Exact Chi-Square test, P<0.05 was considered statistically significant. <sup>b</sup>Side effect that caused lowering to the previous dose.

and 4 at the end of the 6<sup>th</sup> month; the improvement was statistically significant (p=0.016). The median BDI score of the patients in Group 3 was 24 at baseline and 16 (6-26) at the end of the 6th month; the improvement was statistically significant (p=0.012). In Group 4, the improvement in the median BDI score was not significant (p=0.672). There were no significant differences in these variables between the groups (p=0.123, **Table 3B**). According to the CGI-I scale, the number of patients with significant clinical improvements at the end of the study compared to the baseline was 4 (40%) in Group 3 and in Group 4. The number of patients with mild improvement or no change was 6 (60%) in Group 3 and in Group 4. None of the patients in Group 3 or Group 4 had a worsened clinical condition. Eight (80%) of the patients in Group 3 and 6 (60%) in Group 4 developed medication side effects.

### Safety

There were no significant differences in the medication side effects between the two groups. Pretibial oedema was the most common side effect in Group 3 and 4 (**Table 4B**).

## Discussion

In this study, at the end of the 6-month period, we found significant improvements in the scores of UPDRS II, III, II+III, and in the total UPDRS scores in Group 1. Although there was clinical improvement in the patients in Group 2, the results were not significant. In Group 1, we observed significant improvements in the CGI-S scores at the end of the sixth month (p=0.011).

The antiparkinsonian efficacy of these drugs was shown in previous monotherapy studies<sup>13-16</sup>. In a placebo-controlled study conducted by Shannon et

al.<sup>13</sup>, the mean UPDRS III score in the pramipexole group was 18.8 at the beginning, however, it was reported to decrease to 14.1 at the end of the follow-up period (p<0.0001). Parkinson's Disease Study Group<sup>14</sup> compared 213 patients with early PD receiving four separate fixed-dose pramipexole treatments with 51 patients with early PD receiving placebo. A significant improvement was observed in total UPDRS scores in pramipexole groups compared to the placebo group (p<0.005). Korczyn et al.<sup>15</sup> found a decrease in UPDRS III scores of the ropinirole group by 35% and in the bromocriptine group by 27%. The difference between the groups was found to be statistically significant. In a study by Singer et al.<sup>16</sup> sumanirole and ropinirole were compared in patients with early PD. Change in the UPDRS II + III score in the ropinirole group (-5.20) was found to be significant compared to the placebo group (p<0.001). We, too, have observed in our study that their efficacy was similar in DAMG patients. The fact that the improvement in the activity variables over time was not statistically significant in the ropinirole group might be attributed to the low number of patients included in the study. In addition, it is difficult to predict how long the two drugs will delay the need for LD since the study period covers 6 months.

In the second stage of our study, we found that changes in the median UPDRS II, III, II+III scores and in the total UPDRS scores were clinically significant but pramipexole and ropinirole were not superior to each other in LAG patients. In Groups 3 and 4, we have found significant improvements in the CGI-S scores at the end of the sixth month compared to baseline (p=0.006 and p=0.016, respectively). The improvement in these scores reflects the clinical improvement and supports the efficacy of both drugs in the treatment of advanced PD, as demonstrated by Mizuno et al.<sup>11,17</sup> The fact that the effects of two drugs on the CGI-S scores are not superior to each other suggests that their clinical effects are comparable. In the study by Lieberman

**Table 4B.** Drug side effects in the levodopa add-on groups

Variables	Group 3 (n=10)	Group 4 (n=10)	P-value <sup>a</sup>
Nausea / vomiting	3 (30%)	1 (10%)	0.582
Increased daytime sleep	1 (10%)	2 (20%)	1.000
Pretibial edema	4 (40%)	3 (30%)	1.000
Orthostatic hypotension	2 (20%)	1 (10%)	1.000
Dyskinesia <sup>b</sup>	1 (10%)	1 (10%)	1.000
Visual hallucination <sup>b</sup>	1 (10%)	2 (20%)	1.000
Nightmares	1 (10%)	-	1.000
Chest pain <sup>b</sup>	-	1 (10%)	1.000
Dizziness	1 (10%)	-	1.000

<sup>a</sup>Fisher's Exact Chi-Square test,  $P < 0.05$  was considered statistically significant. <sup>b</sup>Side effect that caused lowering to the previous dose.

et al.<sup>18</sup> the daily LD dose was decreased by 27% in the pramipexole group at the end of week 32. In the study by Im et al.<sup>19</sup> the LD dose was decreased from  $711.1 \pm 239.2$  mg/day to  $548.0 \pm 216.3$  mg/day in the ropinirole group at the end of 16 weeks. In our study, the LD dose was decreased from 593.7 mg/day to 500 mg/day in Group 3 and from 562.5 mg/day to 500 mg/day in Group 4. The decreases in the LD doses were quite similar in both groups ( $p=0.684$ ).

The efficacy of pramipexole and ropinirole as antiparkinsonian drugs and their effects on motor complications when used with LD treatment for PD have been demonstrated in several previous studies<sup>11, 18–21</sup>. In a placebo-controlled study by Lieberman et al.<sup>18</sup> investigating the efficacy of pramipexole in advanced PD, UPDRS II score was found to be improved significantly (averages of *on* and *off* periods and averages of only *on* period). In a similar study by Wermuth et al.<sup>20</sup>, the change in total UPDRS score in the pramipexole group ( $16.9 \pm 14.9$ ) was found to be significantly higher than in the placebo group ( $p=0.0184$ ). In a study investigating the efficacy of ropinirole in advanced PD, Im et al.<sup>19</sup> compared the ropinirole and bromocriptine in patients with advanced PD and they found no difference between the groups in terms of UPDRS III scores (ropinirole:  $5.9 \pm 5.9$ , bromocriptine:  $4.6 \pm 9.1$ ). Barone et al.<sup>21</sup> compared ropinirole, sumanirole and placebo in patients with advanced PD. The decrease in UPDRS II + III, UPDRS II (average of *on* and *off* periods) and UPDRS III (*on* period) scores were found to be statistically significant in the ropinirole (-13.4, -3.45, and -9.58, respectively) and sumanirole groups compared to placebo group ( $p < 0.0001$ ). No difference was observed between ropinirole and sumanirole groups. Although the improvement in the UPDRS parameters was not statistically significant in our study, the significant improvements in the

CGI-S values of both groups suggest that pramipexole and ropinirole were effective and their efficacies were similar.

Depression is one of the most common psychiatric complication in PD and may affect the patients quality of lives<sup>22</sup>. There are few studies investigating the treatment of depressive symptoms in PD with pramipexole. Despite methodological limitations, these studies have shown that pramipexole was effective<sup>23</sup>. Barone et al.<sup>24</sup> have found that the average improvement in the BDI score was 5.9 points in the pramipexole group and 4.0 points in the placebo group ( $p=0.01$ ). This study has shown that pramipexole directly improves depressive symptoms in PD through direct antidepressant effects. It is also known that pramipexole is effective in the treatment of primary depression. Rektorova et al.<sup>25</sup> included a total of 44 patients with PD [16 with motor complications (MC+) and 28 without (MC-)] in their six-month prospective study to evaluate the effect of ropinirole on non-motor symptoms. They demonstrated that ropinirole was effective for depression in MC+ patients.

In our study, we found that pramipexole and ropinirole were not superior to each other ( $p=0.755$ ), although there was an improvement in the median BDI scores in DAMG patients at the end of the sixth month compared to the baseline. In the LAG, the median BDI score in Group 3 showed a significant improvement at the end of the study compared to the baseline ( $p=0.012$ ). However, we have not observed the superiority of pramipexole over ropinirole. The possible mechanism of the antidepressant effect of pramipexole may involve its high affinity to D3 receptors, which are predominantly located in the mesolimbic regions<sup>23</sup>. In addition, pramipexole exhibits relatively higher activity at D3 receptors compared to other DAs<sup>2, 10, 26</sup>.

None of the DAMG or LAG patients had to prematurely leave the present study due to life-threat-

ening side effects. Nausea and vomiting were controlled with domperidone. Increased sexual activity was found in two patients in Group 1, increased sexual activity and interest in gambling were found in a patient in Group 2; the severity of these side effects decreased with reduced doses of DA. It has been suggested that such drug-induced pathological behaviour might be related to the medications' selective affinity for D3 receptors<sup>27</sup>. Pretibial oedema was the most common side effect in patients in Group 3 and 4. Oedema tends to develop in the later stages of PD<sup>28</sup>. Cases with visual hallucinations showed improvement with the administration of quetiapine. Pleural, pericardial, and peritoneal fibrosis and fibrotic heart-valve disease seen in the ergot-derived DAs were not observed<sup>29</sup>. Thus, both pramipexole and ropinirole might be considered as safe and tolerable DAs in the monotherapy and in the levodopa add-on therapy of PD. It is of great importance to select the appropriate DA at the required dose and with essential prudence<sup>30</sup>.

#### LIMITATIONS

There were some limitations that should be mentioned. First, the study was not performed with a double-blind design. Second, since the study was conducted in a single center, the number of patients included was relatively low. Moreover, since the socioeconomic and sociocultural levels of the patients living in the province where the center was located and participating in the study were low, the number of cases leaving the study was more than expected. Third, the absence of the placebo group was another limitation of the study. Fourth, the total number of patients with Levodopa-related motor

complications was low, therefore the effects of study drugs on levodopa-related dyskinesia could not be evaluated. Other limitations were the relatively short follow-up period of patients and the lack of screening for impulse control disorders. Finally, the fact that non-motor symptoms were not evaluated may cause limitations to determine the clinical changes that occur during the follow-up of patients.

#### Conclusion

Our study supports the efficacy and safety of pramipexole monotherapy in PD. Although the findings on the efficacy of ropinirole in the monotherapy for PD were not statistically significant, the findings of similar efficacy and safety suggest that pramipexole and ropinirole are not superior to each other. In LAG, findings support the efficacy and safety of both drugs and suggest that they are not superior to each other when they are administered together with LD. The significance of this study is the inclusion and evaluation of both DAMG and LAG patients and the evaluation of depressive state in patients, as non-motor symptoms becoming more important in disease prognosis.

#### DISCLAIMERS

*None to declare.*

#### SOURCE(S) OF SUPPORT

*None to declare.*

#### CONFLICT OF INTERESTS

*All the authors declare no conflict of interests.*

## REFERENCES

1. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013;12:747-55. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70117-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70117-0)
2. Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, et al. Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients. *Drugs Aging* 2015;32:401-7. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0264-y>
3. Diamond A, Jankovic J. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1181-97. <https://doi.org/10.1586/14737175.6.8.1181>
4. Chung SJ, Kim JM, Kim JW, et al. Asia Pacific Rotigotine Switching Study Group. Switch from oral pramipexole or ropinirole to rotigotine transdermal system in advanced Parkinson's disease: an open-label study. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:961-70. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1030336>
5. Antonini A, Barone P. Dopamine agonist-based strategies in the treatment of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2008; 29:371-4. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-1049-4>
6. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010;33:147-61. <https://doi.org/10.2165/11319860-000000000-00000>
7. Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, et al. Rotigotine Trial Group. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1388-93. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.005>

8. *Bonuccelli U, Del Dotto P, Rascol O.* Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:44-53. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70835-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70835-1)
9. *Bonuccelli U.* Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003;16:13-9. <https://doi.org/10.1097/00019052-200312001-00004>
10. *Reichmann H, Martin W, Schüpbach M.* Pramipexole in the management of Parkinson's disease. *Aging Health* 2008;4:225-35. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.225>
11. *Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al.* STRONG Study Group. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord* 2007;22:1860-5. <https://doi.org/10.1002/mds.21313>
12. *Jost WH, Angersbach D.* Ropinirole, a non-ergoline dopamine agonist. *CNS Drug Rev* 2005;11:253-72. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00046.x>
13. *Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH.* Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997;49:724-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.3.724>
14. *Parkinson Study Group.* Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997;278:125-30. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550020057038>
15. *Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F.* Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. 053 Study Group. *Mov Disord* 1998;13:46-51. <https://doi.org/10.1002/mds.870130112>
16. *Singer C, Lamb J, Ellis A, Layton G; Sumanrole for Early Parkinson's Disease Study Group.* A comparison of sumanrole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:476-82. <https://doi.org/10.1002/mds.21361>
17. *Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al; Japanese Pramipexole Study Group.* Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1149-56. <https://doi.org/10.1002/mds.10508>
18. *Lieberman A, Ranhosky A, Korts D.* Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997;49:162-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.1.162>
19. *Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC.* Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *J Neurol* 2003;250:90-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0937-z>
20. *Wermuth L.* A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1998;5(3):235-42. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1998.530235.x>
21. *Barone P, Lamb J, Ellis A, Clarke Z.* Sumanrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:483-9. <https://doi.org/10.1002/mds.21191>
22. *Burn DJ.* Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445-54. <https://doi.org/10.1002/mds.10114>
23. *Simuni T, Sethi K.* Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64:65-80. <https://doi.org/10.1002/ana.21472>
24. *Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al.* Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70106-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70106-X)
25. *Rektorova I, Balaz M, Svatova J, et al.* Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:261-6. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31815d25ce>
26. *Kang SY, Ryu HS, Sunwoo MK, et al.* Sleepiness and Depression in Parkinson's Disease Patients Treated with Ropinirole and Levodopa. *J Mov Disord* 2017;10:123-9. <https://doi.org/10.14802/jmd.17048>
27. *Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE.* Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:310-6. <https://doi.org/10.4065/84.4.310>  
[https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60538-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60538-7)
28. *Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, Richard IH.* Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. Parkinson Study Group CALM-PD Investigators. *Neurology* 2007;69:187-95. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265593.34438.00>
29. *Yamamoto M, Schapira AH.* Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2008;8:671-7. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.4.671>
30. *Szász JA, Viorelia C, Mihály I, et al.* A dopaminogonisták jelentősége a Parkinson-kór kezelésében a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában - keresztmetszeti vizsgálat [Dopamine agonists in Parkinson's disease therapy - 15 years of experience of the Neurological Clinics from Tîrgu Mureş. A cross-sectional study]. *Ideggyogy Sz* 2019;72(5-6):187-93. <https://doi.org/10.18071/isz.72.0187>



# URIC ACID: THE ROLE IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND THE PREDICTION IN THE DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE: A TURKISH-BASED STUDY

Buse Cagla ARI<sup>1</sup>, Esmâ KOBÂK TUR<sup>2</sup>, Fusun MAYDA DOMAC<sup>3</sup>, Gulay OZGEN KENANGIL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bahcesehir University Medical Faculty, Neurology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital, Neurology, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>University of Health Sciences, Erenkoy Mental Health and Neurological Disorders Research and Training Hospital, Neurology, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0051> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A HÚGYSAVNAK A PARKINSON-KÓR KÓRÉLATTANÁBAN ÉS A DIAGNÓZIS ELŐREJELZÉSÉBEN BETÖLTÖTT SZEREPE – TÖRÖK POPULÁCIÓN ALAPULÓ VIZSGÁLAT

Ari BC, MD; Tur EK, MD; Domac FM, MD; Kenangil GO, MD  
*Ideggyogy Sz 2022;75(1-2):51-59.*

**Background and purpose** – Oxidative stress has been associated as an essential contributor to the development of neurodegenerative diseases. Recent developments in the field of Parkinson's Disease (PD) pathophysiology have led to a renewed interest in this field. As an antioxidant, uric acid (UA) has arisen as a potential neuroprotectant. Higher concentrations of UA are linked to reducing the risk of the development of the disease and preventing its progression. However, the expositions are unsatisfactory because the outcomes of these reports have not been consistent. This study is set out to assess the association of whether lower UA concentrations increased the PD risk by investigating its relationship with patients' demographic and clinical data, and to determine whether previous studies are compatible with the Turkish-sampled population. Furthermore, we aimed to determine UA's probability of being an early-stage diagnostic marker.

**Methods** – A total of 305 patients and 100 healthy controls were included. Serum UA levels of patients and controls were compared with clinical features. We classified the patients into three motor subtypes and determined the disease severity by modified Hoehn&Yahr Staging Scale (mH&Y) and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Standardized Mini-Mental State Examination (MMSE-TR) was assessed for cognition.

**Results** – There were not any significant differences of age and sex between patients and controls ( $p=0.030$ ,  $p=0.132$ ). The mean UA was  $5.06 \pm 1.33$  mg/dL in patients and  $5.46 \pm 1.44$  in controls, and a statistical significance was detected ( $p=0.022$ ). The mean MMSE-TR

**Háttér és cél** – Az oxidatív stressz lényegesen hozzájárul a neurodegeneratív betegségek kialakulásához. A Parkinson-kór (PD) kórrelattanában a közelmúltban bekövetkezett fejlemények nyomán ismét megnőtt a téma iránti érdeklődés. A közelmúltban derült fény a húgysav potenciális idegvédő szerepére is. Elképzelhető, hogy a magasabb húgysav-koncentrációk csökkentik a Parkinson-kór kialakulásának kockázatát és megelőzik annak progresszióját. Mindazonáltal, ez a felvetés egyelőre nem bizonyított, mivel e korábbi vizsgálatok eredményei ellentmondások. A jelen vizsgálat célja, hogy a betegek demográfiai és klinikai adatai közötti kapcsolat elemzésével megvizsgálja, létezik-e összefüggés az alacsonyabb szérumhúgysav-koncentrációk és a PD megnövekedett kockázata között, és meghatározza, hogy a korábbi vizsgálatok eredményei megegyeznek-e a török populációból származó betegek adataival. További cél volt annak meghatározása, hogy használható-e a húgysavszint a korai stádiumú betegség diagnosztikai markereként.

**Módszerek** – 305 beteget és 100 egészséges kontrollt vontunk be a vizsgálatba. A betegek és a kontrollok szérumhúgysav-koncentrációit összevetettük klinikai adataikkal. A betegeket három motoros alcsoportra osztottuk, és betegségük súlyosságát módosított Hoehn & Yahr értékelő skálával (mH&Y), valamint egységes Parkinson-kór értékelési skálával (UPDRS) határoztuk meg. A kognitív működést standardizált Mini-Mentál Tesztel (MMSE-TR) értékeltük.

**Eredmények** – A beteg- és a kontrollcsoport tagjainak életkora, nemi összetétele nem különbözött szignifikánsan ( $p = 0,030$ ,  $p = 0,132$ ). A betegek átlagos szérumhúgysav-

Correspondent: Buse Cagla ARI, MD, Bahcesehir University Medical Faculty, Neurology, Istanbul, Turkey.  
Postal Address: Erenkoy Ruh ve Sinir Egitim ve Arastirma Hastanesi Noroloji Yatan Hasta Servisi, Sinan Ercan Cad.

No: 29 34744 Kazasker, Kadikoy, Istanbul, Turkey.

Phone: +90(530)2857994 e-mail: [juvelia@gmail.com](mailto:juelia@gmail.com)

<https://www.org./0000-0002-2354-2975>

Érkezett: 2020. december 5. Elfogadva: 2021. február 14.

were  $24.83 \pm 4.35$  in patients and  $27.09 \pm 2.13$  in controls, and statistical significance was revealed ( $p=0.001$ ). The mean duration of the disease was  $6.31 \pm 4.16$  years, mean UPDRS scores were  $59.74 \pm 22.33$ , and mH&Y scores were  $2.29 \pm 0.91$ . In binary comparisons, patients with tremor-dominant motor subtype had lower UA concentrations than controls ( $p=0.014$ ). ROC curve analysis revealed UA's cut-off as  $\leq 9.15$ , the specificity was 99.3, the sensitivity was 10.0, and the area under the curve was 0.576 ( $p < 0.005$ ). Regression analysis revealed age as an independent risk factor on UA values. Oxidative stress might be a factor in the development of PD, and UA may be a possible prospective protecting factor in the clinical course of the disease. However, it does not affect the severity.

**Conclusion** – Our results support that lower uric acid concentrations are associated with PD; however, it is not a powerful indicator for predicting PD risk. As we reveal more about UA and its effect in further investigations, its significant role will become well-defined.

**Keywords:** Parkinson's disease, uric acid, biomarker, neuroinflammation, oxidative stress

Parkinson's disease (PD) decreases life quality through its motor and non-motor manifestations, and in the pathophysiology, neurodegeneration in substantia nigra, accumulation of Lewy body, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation are well-defined mechanisms<sup>1-5</sup>. Lately, dopaminergic neurons in substantia nigra have been proven to be sensitive to oxidation, consequently, oxidative stress has risen as a prominent cause in disease development<sup>1,6</sup>. Oxidative stress decreases dopamine levels in basal ganglia by increasing the enzymatic and nonenzymatic activity, reduces the calcium concentrations via L-type calcium channel receptors, and induces genetic modifications that affects uric acid (UA) concentrations<sup>2</sup>. Consistent with this knowledge, pathological reports showing the aggregation of reactive oxygen species (ROS) in basal ganglia revealed the misfolding of the proteins, impairment in the cell-cycle, apoptosis, and the excessive release of neurotransmitters<sup>2</sup>.

Throughout these discoveries, researchers have shown an increased interest in the importance of antioxidants<sup>1</sup>. Uric acid is a modifiable factor that eliminates free oxygen radicals by its antioxidant effect. Its elevated levels are associated with lowering the risk of the development of PD, decelerating the disease progression and cognitive impairment in

savszintje  $5,06 \pm 1,33$  mg/dl, a kontrolloké  $5,46 \pm 1,44$  volt; az eltérés statisztikailag szignifikáns ( $p = 0,022$ ). Az átlagos MMSE-TR-pontszám a betegek körében  $24,83 \pm 4,35$ , a kontrollok körében  $27,09 \pm 2,13$  volt; az eltérés statisztikailag szignifikáns ( $p = 0,001$ ). A betegség fennállásának átlagos időtartama  $6,31 \pm 4,16$  év, az UPDRS-skála átlagos pontszáma  $59,74 \pm 22,33$ , az átlagos mH&Y-pontszám  $2,29 \pm 0,91$  volt. A bináris összehasonlítás szerint a tremordomináns motoros alcsoportba tartozó PD-betegeknek alacsonyabb volt a húgysavszintje, mint a kontrolloknak ( $p = 0,014$ ). A ROC-görbe elemzése  $\leq 9,15$  mg/dl-es vágópontot határozott meg, a specificitás 99,3, a szenzitivitás 10,0, a görbe alatti terület pedig 0,576 ( $p < 0,005$ ) volt. A regresszióanalízis feltárta, hogy az életkor a húgysavszint független kockázati tényezője. Az oxidatív stressz közreműködhet a PD kialakulásában, a húgysavszint pedig védőfaktoroként működhet a betegség klinikai lefolyása során, habár a betegség súlyosságát nem befolyásolja.

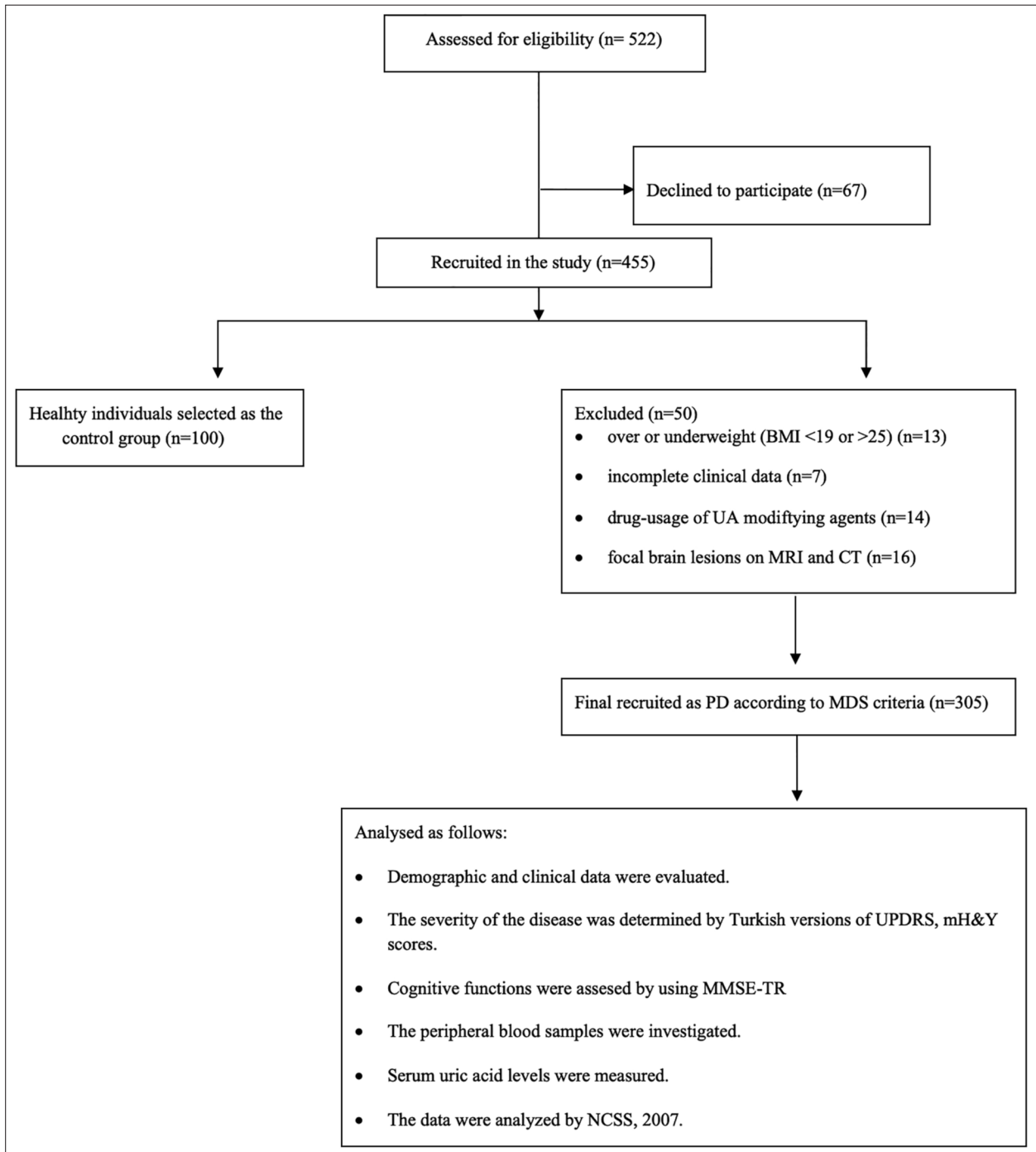
**Következtetés** – Eredményeink alátámasztják, hogy PD esetén alacsonyabb a húgysavszint, azonban az a PD betegségkockázatának nem eléggé erős indikátora. Ahogy a további kutatások révén egyre többet tudunk meg a húgysavszint hatásáról, annak szignifikáns hatásai is jobban körvonalazódnak majd.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, húgysav, biomarker, neuroinflammatio, oxidatív stressz

the course of the disease<sup>1,6,7</sup>. The latest studies on this topic have also suggested an inverse correlation between UA concentrations and the existence of non-motor manifestations<sup>3</sup>. Such expositions are unsatisfactory because the outcomes of these reports have not been consistent<sup>7</sup>. Lately, decreased UA concentrations have been associated to predict the PD risk<sup>8</sup>. This study aims to contribute to this growing area of research by exploring whether higher serum UA concentrations decreased the PD risk through investigating the patients' demographic and clinical data, and determining whether previous studies are compatible with the Turkish-sampled population. We also aimed to determine the probability of uric acid being a diagnostic marker at the early-period of the disease.

## Methods

This cross-sectional study evaluated 572 individuals between January 2018 and January 2020 retrospectively at Erenkoy Mental Health&Neurological Disorders, and Fatih Sultan Mehmet Research& Training Hospital, Neurology Departments, Movement Disorders clinics in Istanbul, Turkey. The individuals were examined by two neurologists



**Figure 1.** STROBE diagram for the evaluation of the individuals

(BCA and EKT), and among them, we identified 305 patients as PD according to the Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease (MDS-PD)<sup>9</sup> and selected 100 individuals as healthy controls abiding by the exclusion criteria selected by a simple random sampling method (**Figure 1**). We collected the clinical and demographic data by patients' recorded files. In

eligibility criteria, we required individuals to have fulfilled the diagnostic criteria of MDS-PD, to have the diagnosis of PD for at least one year at the time we included into the study, not to take any medication or have any rheumatological, metabolic, urinary, or any infectious disease that may affect serum uric acid concentrations. Patients with Body Mass Index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) between 19 and 25 were



**Table 1.** Demographic and clinical features of the groups

		Total (n=405)	Patients (n=305)	Controls (n=100)	p
Age (year)	Min-max (median)	29-93 (70)	29-93 (70)	44-92 (71)	0.132 <sup>d</sup>
	Avg±Sd	68.65±11.35	68.17±11.48	70.14±10.88	
	≤70 age	208 (51.4)	158 (51.8)	50 (50)	
	>70 age	197 (48.6)	147 (48.2)	50 (50)	
Sex; (%) n	Female	169 (41.7)	118 (38.7)	51 (51)	0.030 <sup>b*</sup>
	Male	236 (58.3)	187 (61.3)	49 (49)	
Uric acid (mg/dL) (n=395)	Min-max (median)	2-9.9 (5.1)	2-9.9 (4.9)	2.5-9.2 (5.2)	0.022 <sup>e*</sup>
	Avg±Sd	5.16±1.37	5.06±1.33	5.46±1.44	
MMSE-TR (n=351)	Min-max (median)	12-30 (26)	12-30 (26)	24-30 (27)	0.001 <sup>d**</sup>
	Avg±Sd	25.48±3.98	24.83±4.35	27.09±2.13	
	<24	94 (26.8)	94 (37.5)	0 (0)	
	≥24	257 (73.2)	157 (62.5)	100 (100)	

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test, <sup>d</sup>Student t Test, <sup>e</sup>Mann Whitney U Test, \*p<0,05, \*\*p<0,01  
n: number, min: minimum, max: maximum, avg: average, sd: standard deviation

accepted. We divided the patients into three motor subgroups: tremor-dominancy, postural-instability-and-gait difficulty (PIGD), and the mixed-type<sup>10</sup>. We assessed the disease severity with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)<sup>11</sup> and the modified Hoehn&Yahr Staging Scale (mH&Y)<sup>12</sup>. The patients were separated into two subgroups consistent with their mH&Y scores as "early" (≤2.5) and "moderate-advanced" stage (>2.5)<sup>13</sup>. Patients were also divided into two subgroups as "under" and "over" 70 years-old since hormonal fluctuations continue until that age<sup>14</sup>. Patients with focal brain lesions on basal ganglia in the cranial magnetic resonance imaging (MRI) were excluded from the study. We evaluated the cognitive functions with the Turkish version of the standardized Mini-Mental State Examination test (MMSE-TR)<sup>15</sup>, and those that scored less than 24 and those diagnosed with dementia were also excluded. Finally, to screen the depression, we preferred the Beck Depression Inventory (BDI)<sup>16</sup>, and individuals scored under ten were excluded since depression might negatively influence cognitive functions. We obtained the peripheral blood samples from the medial cubital vein after 8-hours of the feast and protected them in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) coated tubes at 4°C until used. Laboratory data were tested by ADVIA 1800 (Siemens Healthcare Diagnostics, Tokyo, Japan). The values of serum UA levels were stated in milligrams per decilitre (mg/dL). Institutional Review Board approved the study.

For data processing and statistical evaluation, Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 (Kaysville, Utah, USA) software was initiated. Average, standard deviation, median, mean, fre-

quency, rate, minimum, and maximum ratios were used as descriptive statistics. We conducted for analyzing the normality of the quantitative variables with the Shapiro–Wilk test. Mann–Whitney U test evaluated the non-normal distributed data. For comparing more than two groups, we preferred one-way analysis of variance (ANOVA) for normally-distributed data, and Kruskal–Wallis test for non-normally distributed data. The Bonferroni and Bonferroni–Dunn tests were chosen for the post hoc examinations of subgroups. The Pearson chi-square test analyzed categorical data. We tested the correlation between UA, UPDRS and MMASE-TR scores with Spearman's Correlation Analysis. Diagnostic screening tests [sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV)] and Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis were applied to determine the predictive value for uric acid. We operated enter linear regression analyses to predict the variables that affect serum UA levels. The results are significant at the p=0.05 value.

## Results

The study included 305 Parkinson's disease patients with a mean age of 68.17±11.48 and 100 healthy controls with 70.14±10.88 years. There was not any significant difference according to the age between the groups (p=0.132). Sixty-one percent of patients (n=187) and forty-nine percent of healthy subjects (n=49) were of the male gender, and there was a statistically significant difference between the groups (p=0.030). The mean serum UA concentrations were 5.06±1.33 in the patient group and

**Table 2.** Demographic and clinical features of the subtypes and the control group

		Total (n=405)	Tremor dominancy (n=119)	PIGD dominancy (n=130)	Mixed type (n=56)	Controls (n=100)	p-value
Age (year)	Min-max (median)	29-93 (70)	33-93 (70)	29-91 (69.5)	37-88 (70)	44-92 (71)	0.355 <sup>a</sup>
	Avg±Sd	68.65±11.35	68.73±10.12	67.32±12.74	68.95±11.17	70.14±10.88	
	≤70 age	208 (51.4)	60 (50.4)	69 (53.1)	29 (51.8)	50 (50)	
	>70 age	197 (48.6)	59 (49.6)	61 (46.9)	27 (48.2)	50 (50)	
Sex; (%) n	Female	169 (41.7)	49 (41.2)	49 (37.7)	20 (35.7)	51 (51)	0.152 <sup>b</sup>
	Male	236 (58.3)	70 (58.8)	81 (62.3)	36 (64.3)	49 (49)	
Uric acid (mg/dL) (n=395)	Min-max (median)	2-9.9 (5.1)	2-9.9 (4.8)	2.4-8 (5.1)	2-9.8 (5)	2.5-9.2 (5.2)	0.045 <sup>c*</sup>
	Avg±Sd	5.16±1.37	5.01±1.42	5.04±1.17	5.19±1.48	5.46±1.44	
MMSE-TR (n=351)	Min-max (median)	12-30 (26)	12-30 (26)	14-30 (25)	16-30 (26)	24-30 (27)	0.001 <sup>a**</sup>
	Avg±Sd	25.48±3.98	24.99±4.42	24.59±4.51	25.06±3.94	27.09±213	
	<24	94 (26.8)	34 (37)	41 (38.3)	19 (36.5)	0 (0)	
	≥24	257 (73.2)	58 (63)	66 (61.7)	33 (63.5)	100 (100)	
UPDRS (n=305)	Min-max (median)	10-152 (60)	10-152 (60)	18-122 (56)	17-96 (63.5)	-	0.901 <sup>a</sup>
	Avg±Sd	59.74±22.33	59.91±23.95	59.15±22.48	60.75±18.38	-	
mH&Y (n=305)	Min-max (median)	1-5 (2)	1-5 (2)	1-5 (2)	1-4 (2,5)	-	0.078 <sup>c</sup>
	Avg±Sd	2.29±0.91	2.17±0.92	2.34±0.93	2.44±080	-	
	≤2,5	195 (63.9)	83 (69.7)	80 (61.5)	32 (57.1)	-	
	>2,5	110 (36.1)	36 (30.3)	50 (38.5)	24 (42.9)	-	
Disease duration (year) (n=305)	Min-max (median)	1-25 (5.5)	1-18 (6)	1-25 (5)	1-20 (6)	-	0.825 <sup>c</sup>
	Avg±Sd	6.31±4.16	6.27±3.93	6.31±4.51	6.38±3.86	-	
	≤5 years	123 (40.3)	49 (41.2)	54 (41.5)	20 (35.7)	-	
	>5 years	182 (59.7)	70 (58.8)	76 (58.5)	36 (64.3)	-	

<sup>a</sup>Oneway ANOVA Test, <sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test, <sup>c</sup>Kruskal Wallis Test  
\*p<0.05, \*\*p<0.01

5.46±1.44 in the control group. We detected a statistical significance consistent with their UA concentrations (p=0.022). The mean MMSE-TR scores were 24.83±4.35 in the patient group and 27.09±2.13 in the control group. 37.5% of the patients scored under 24, and there was a statistically significant decrease according to the MMSE-TR scores in the patient group compared to controls (p=0.001). **Table 1** presents an overview of baseline characteristics.

In the patient group, the mean duration of the disease was 6.31±4.16 years. When detailed, 40.3% (n=123) of the patients have had a diagnosis for less than five years, and 59.7% (n=182) of them had more than 5 years. The mean UPDRS scores were 59.74±22.33, and mH&Y scores were 2.29±0.91. When detailed, 63.9% (n=195) of the patients were “early” staged (≤2.5), and 36.1% (n=110) were “moderate-advanced” staged (>2.5), according to the mH&Y scores. On clinical mani-

festation according to motor subtypes, 39% (n=119) were tremor-dominant, 42.6% (n=130) were PIGD typed, and 18.4% (n=56) were mixed-typed (**Table 1**). We detected no statistical significance regarding the age, sex, duration of disease, mH&Y, and UPDRS scores between the motor subtypes (p>0.05). Detailed demographic and clinical findings of the patient group are shown in **Table 2**. The post hoc analysis revealed that patients with tremor-dominant motor subtype had lower UA levels than controls (p=0.014). We detected a significant difference in MMSE-TR scores between tremor-dominancy, PIGD and the mixed-type than controls (p=0.001, p=0.00, and p=0.005; respectively). The whole binary comparisons were presented in **Table 3**.

The second part of the study was to evaluate the serum UA concentrations among the patients. We separated the patients into two subgroups regarded as their age, and the UA levels of the patients who

**Table 3.** Post-Hoc tests in analysis of variance of the subgroups

	Uric acid (n=395) p	MMSE-TR (n=351) p
Tremor – PIGD	0.480	0.964
Tremor – Mixed	0.296	1.000
Tremor – Controls	0.014*	0.001**
PIGD – Mixed	0.606	0.951
PIGD – Controls	0.069	0.001**
Mixed – Controls	0.366	0.005**

\*p<0.05, \*\*p<0.01

are under 70-year-old were significantly lower than the patients over 70 (p=0.008). Even though we did not find any statistically significant difference between uric acid levels and gender (p=0.078), it is noteworthy that the UA values in female patients were lower than males. The detailed analysis revealed a decrease in UA levels in patients under 70 years-old in both genders (p=0.048, p=0.079). The comparisons between the MMSE-TR scores, mH&Y stages, motor subtypes, the duration of the disease, and UA concentrations did not reveal a significance (p>0.05). The correlation analysis revealed a positive correlation between the UPDRS scores and uric acid significantly. We observed an

increase in UA concentrations in parallel with the increase in the UPDRS scores (r: 0.119; p=0.042). However, there was no correlation detected between UA and MMSE-TR scores (r: 0.013; p=0.812). The results of the analyzes are summarized in **Table 4**.

The ROC curve analysis revealed the cut-off value of uric acid to predict the disease. The cut-off value was  $\leq 9.15$ , the specificity was 99.3, the sensitivity was 10.0, and the area under the curve was calculated as 0.576 (p<0.005), as shown in **Figure 2**. The complete results of the analysis are presented in **Table 5**.

Enter linear regression analysis revealed that age affects the increasing of the UA levels apart from the other indicators. Being over 70 years-old increases the UA levels by 0.352 units. There were no significant impact of sex and UPDRS scores on the alterations in UA values. The results of the regression analysis are set out in **Table 6**.

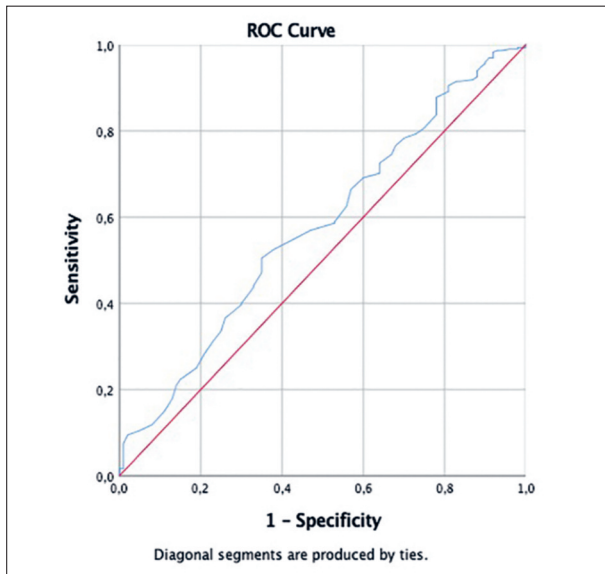
## Discussion

This cross-sectional study is set out with the aim of assessing the importance of uric acid values and predicting its contribution to the clinical decision-making process in a short time and at a low-cost price in Parkinson's disease. The study's results

**Table 4.** The comparisons between uric acid levels and the data of the patients

		n	Uric acid (mg/dL)		p
			Min-max (med)	Avg±Sd	
Age (year)	≤70 years	153	2-9.8 (4.7)	4.86±1.30	0.008 <sup>d**</sup>
	>70 years	142	2-9.9 (5.2)	5.27±1.34	
Sex	Female	115	2-8.4 (4.7)	4.89±1.40	0.078 <sup>d</sup>
	Male	180	2.7-9.9 (5.1)	5.16±1.27	
Female	≤70 years	62	2-8.4 (4.5)	4.67±1.39	0.048 <sup>d**</sup>
	>70 years	53	2-8.1 (5.1)	5.14±1.38	
Male	≤70 years	91	2.7-9.8 (4.9)	4.99±1.21	0.079 <sup>d</sup>
	>70 years	89	3-9.9 (5.3)	5.34±1.31	
MMSE-TR (n=241)	<24	89	2-8.1 (4.9)	5.05±1.32	0.905 <sup>d</sup>
	≥24	152	2-9.8 (5)	5.02±1.29	
mH&Y	≤2.5	186	2-9.9 (5)	5.08±1.34	0.803 <sup>d</sup>
	>2.5	109	2.4-8.8 (4.9)	5.02±1.31	
Motor subtypes	Tremor-dominancy	118	2-9.9 (4.8)	5.01±1.42	0.529 <sup>c</sup>
	PIGD	127	2.4-8 (5.1)	5.04±1.17	
	Mixed-type	50	2-9.8 (5)	5.19±1.48	
Disease duration (year)	≤5 years	116	2-8.4 (4.9)	4.97±1.28	0.434 <sup>d</sup>
	>5 years	179	2-9.9 (4.9)	5.11±1.36	
UPDRS	r	305	0.119		
	p		0.042*		
MMSE-TR	r	305	0.013		
	p		0.812		

<sup>c</sup>Kruskal Wallis Test, <sup>d</sup>Mann Whitney U Test, r: Spearman's correlation coefficient, \*p<0.05, \*\*p<0.01



**Figure 2.** ROC curve of uric acid

indicate that patients with PD have lower serum UA values than healthy individuals, and among all the motor subgroups, patients with tremor-dominant type were found to have the lowest concentrations. We found a decrease in MMSE-TR scores in the patients, and this was significant in all motor subtypes. The gender did not have an impact on UA levels in patients. Except, we found a reduction in UA levels in patients who are under 70-year-old. One unanticipated finding was that we found an increase in UA concentrations as the UPDRS scores raised. It is somewhat surprising that being over 70 years was noted as an independent variable to increase UA levels in this condition. Unfortunately,

the ROC analysis led us to conclude a weak correlation in uric acid values on predicting the diagnosis. Therefore, we cannot determine that uric acid could function as an efficient biomarker to predict PD at the early-period.

This study confirms that lower serum uric acid levels are associated with patients with Parkinson's disease. Patients with tremor-dominant type were found to have the lowest levels in our study group. Several studies have investigated the relationship between the motor subtypes and UA, and found that UA levels were higher on the tremor-dominant subtype<sup>17</sup>. It is observed that patients with tremor-dominant subtype have milder cell loss in the ventrolateral part of the substantia nigra pars compacta and the locus coeruleus, as well as lower cortical Lewy body deposition than patients with other subtypes. A study using functional neuroimaging showed a prominent reduction of striatal dopamine and glucose metabolism in the ventral striatum, mainly in the caudate and anterior putamen in other motor subtyped patients as disease progressed. Furthermore, tremor-dominant patients had relatively stable course of the disease<sup>17, 18</sup>. These studies are consistent with the hypothesis that neurodegeneration develops tremor rather than bradykinesia and rigidity<sup>19</sup>. Moreover, some researchers believe that tremor is a compensatory mechanism in response to akinesia in PD and may reflect evidence of neuroprotective substances<sup>18</sup>. However, this study has been unable to demonstrate previous researchers' findings.

Although these results differ from some published studies, they may be consistent with those implicating that genetic variabilities impact serum UA levels. Several genetic alleles have been related

**Table 5.** ROC Curve Analysis Results

	Cut off	Sensitivity	Diagnostic Scan			ROC Curve		p
			Specificity	Positive Predictive value	Negative Predictive value	Area	95% Confidence interval	
Uric acid	≤9.15	10.00	99.30	97.75	26.56	0.576	0.512-0.641	0.220

p<0.05

**Table 6.** Linear regression analysis results in determining the factors affecting uric acid concentrations

	Non-standardized Ratio		t value	p	95% CI	
	B	Std. error			Lower	Upper
Age (year)	0.352	0.160	2.201	0.028*	0.037	0.666
Sex	0.257	0.157	1.638	0.103	-0.052	0.566
UPDRS	0.003	0.004	0.908	0.365	-0.004	0.010
Coefficient	3.929	0.366	10.739	0.001**	3.209	4.649

CI: confidence interval, \*p<0.05, \*\*p<0.01

to affect plasma UA levels<sup>20</sup>. *Gonzalez-Aramburu et al.* revealed that patients with some genetic alleles are related to lower UA concentrations, and they have more probability for PD risk<sup>21</sup>. Moreover, according to this research, genetic alterations might have been contributed to the differentiation of motor subtypes besides UA. However, we did not set this study to investigate genetic variances. Consequently, our results did not suggest a protective effect of UA on motor subtypes of PD and we could not agree on a common consensus with previous studies.

We wanted to determine if there is an association between UA levels and cognitive functions, and concluded that MMSE-TR scores were decreased in PD patients. *Moccia et al.* stated that higher plasma UA concentrations were related to the modulated cognitive functions<sup>8</sup>. A four-year follow-up study revealed a diverse association between uric acid and the early occurrence of cognitive impairment. The pathophysiology of cognition in PD is complex and important gaps remain. However, it is hypothesized that higher amount of UA levels may exert the antioxidant effect on degeneration, decelerate the neuronal damage and protect the circuits' disruption that involves the caudate and subcortical nuclei, prefrontal cortex, and prevent cognitive impairment consequently<sup>3, 4, 22</sup>. While many unknown factors may have a role in cognitive decline, UA's role in PD still remains unclear<sup>8</sup>. Even though we revealed a relationship between decreased UA levels and cognitive deterioration, we did not detect any correlation between UA concentrations and MMSE-TR scores. Nonetheless, our results are partially consistent with the findings of other studies.

In a meta-analysis by *Wen et al.*, patients were divided into "early" and "middle-late" stage PD according to their H&Y scores. They revealed that serum UA concentrations were lower in "middle-late" staged patients. However, this result is contentious due to that the H&Y staging criteria was inconsistent. Some studies included in this meta-analysis preferred H&Y, and some the modified H&Y scale.<sup>7</sup> Considering mH&Y scale is more up-to-date, we evaluated the severity by mH&Y, but did not find any relationship according to the UA concentrations. However, when assessed with the UPDRS scale, we found a positive correlation in UA, just the opposite. This unpredicted significant outcome may be explained by that the amount of patients with higher UPDRS scores was outnumbered in our study; hence, this condition might have affected the statistical analysis. Consequently, our results are not consistent with the preceding reports.

Several studies implicated that serum UA levels were higher in males. A central factor behind this difference is thought to be the female hormonal influence, and may be clarified by the neuroprotective effect of estrogen and its inducing effect upon UA<sup>14, 19</sup>. Estrogen acts as a neuroprotector and reduces the oxidative stress. Several studies observed an increase in UA concentrations up to 70-years or over due to the alterations in estrogen levels<sup>14</sup>. Likewise, in our study, we revealed that UA concentrations in females were higher until age 70-and-backwards, and then decreased after 70-years-of-age. Therefore, we concluded that these results were consistent with prior studies'. Previous reports revealed an age-related rise in serum UA levels, but it is uncertain if it occurs independently. Age-related differences in serum UA levels may be predicted by additional changes in renal functions, hormonal alterations, medications, and metabolic diseases<sup>6, 14</sup>. To explore the effect of gender on the uric acid levels in patients with PD, we then performed a sex subgroup analysis but did not find any association. Even though we did not detect an association, we observed that being over 70-year-old affects increasingly the UA levels independently. Consequently, our results are consistent with the preceding reports.

This study's key strengths are to investigate the effect of uric acid in a large proportion of individuals with PD because of the strong *a priori* evidence that individuals with high serum uric acid levels have a markedly reduced risk of developing PD, and to predict its ability as an inexpensive biomarker. However, the convergence between previous epidemiological studies and the present investigation is striking. The lack of association between serum UA levels, cognitive decline, and motor subtypes might be related to being attributed to the hormonal, genetic, environmental or gender-based differential effects of urate mechanisms in PD, as already suggested.

Finally, a number of important limitations need to be considered. Firstly, this was a cross-sectional, prospective, one-point-in-time study. We were unable to relate the uric acid and UPDRS scores during follow-up; therefore, we could not comment about uric acid's effect upon disease progression. The second one was the lack of assigning the Neuropsychological Assessment Battery (NAB) for cognitive functions. MMSE-TR is primarily a screening test and not powerful enough to determine cognitive deficits in a disease where we face subcortical dementia, like in PD. Therefore we would not detect the exact subtypes of cognitive

impairment. However, this is the most extensive nation-wide study in Turkey to investigate the associations and indicates that these results should be considered as positive exploratory findings. Due to some factors as dietary and smoking habits may influence UA's concentrations, further controlled and more extensive prospective studies should be performed with exactly-matched age and sex of the individuals.

In conclusion, the evidence from this study suggests that lower uric acid concentrations are associated with PD; however, it is not a powerful indicator to predict the PD risk. As we reveal more about UA and its effect in further investigations, its significant role will become well-defined.

## REFERENCES

1. Crotty GF, Ascherio A, Schwarzschild MA. Targeting urate to reduce oxidative stress in Parkinson disease. *Exp Neurol* 2017;298:210-24. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.06.017>
2. Yu Z, Zhang S, Wang D, et al. The significance of uric acid in the diagnosis and treatment of Parkinson disease: An updated systemic review. *Medicine* 2017;96(45):e8502. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008502>
3. van Wamelen DJ, Taddei RN, Calvano A, et al. Serum uric acid levels and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *JPD*. Published online May 22, 2020;1-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.033>
4. Sengul Y, Kocak M, Corakci Z, Sengul HS, Ustun I. Alexithymia is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz* 2020;73(5-6):199-205. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0199>
5. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Park Rel Dis* 2018;46:S30-3. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.026>
6. Cortese M, Riise T, Engeland A, et al. Urate and the risk of Parkinson's disease in men and women. *Park Rel Dis* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.026>
7. Wen M, Zhou B, Chen YH, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PloS One* 2017;12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173731>
8. Moccia M, Picillo M, Erro R, et al. Is serum uric acid related to non-motor symptoms in de-novo Parkinson's disease patients? *Park Rel Dis* 2014;20(7):772-5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.016>
9. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord* 2015 Oct;30(12):1591-601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
10. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol* 2014;71(4):499-504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>
11. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23(15):2129-70. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
12. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19(9):1020-8. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>
13. Kotagal V, Bohnen NI, Müller ML, Frey KA, Albin RL. Cerebral amyloid burden and Hoehn and Yahr stage 3 scoring in Parkinson disease. *J Parkinsons Dis* 2017;7(1):143-7. <https://doi.org/10.3233/JPD-160985>
14. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):R116. <https://doi.org/10.1186/ar2519>
15. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg* 2002;13(4):273-81.
16. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-71. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
17. Huertas I, Jesus S, Lojo JA, et al. Lower levels of uric acid and striatal dopamine in non-tremor dominant Parkinson's disease subtype. *PLoS One* 2017;12(3):e0174644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174644>
18. Lolekha P, Wongwan P, Kulkantrakorn K. Association between serum uric acid and motor subtypes of Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2015;22(8):1264-7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.02.015>
19. Shen L, Ji HF. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(11):e003620. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003620>
20. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma urate and risk of Parkinson's disease: A mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2018;84(2):178-90. <https://doi.org/10.1002/ana.25292>
21. Gonzalez-Aramburu I, Sanchez-Juan P, Jesus S, et al. Genetic variability related to serum uric acid concentration and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1737-40. <https://doi.org/10.1002/mds.25507>
22. Pellecchia MT, Savastano R, Moccia M, et al. Lower serum uric acid is associated with mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: a 4-year follow-up study. *J Neural Transm* 2016;123(12):1399-402. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1622-6>

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

BCA: Conceptualization, methodology, research, resources, writing - original draft. EKT: Conceptualization, formal analysis, research, resources, writing - review & editing. GOK: Supervision. FMD: Supervision.

## FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

# LOWER / UPPER EXTREMITY F-WAVE RATIO FOR DETECTING EARLY DIABETIC NEUROPATHY

Zeynep ÜNLÜTÜRK, Selma TEKIN, Çağdaş ERDOĞAN

Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Denizli, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0060> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## ALSÓ/FELSŐ VÉGTAJI F-HULLÁM-ARÁNY ALKALMASSÁGA A DIABETESES NEUROPATHIA KORAI KIMUTATÁSÁRA

Ünlütürk Z, MD; Tekin S, MD; Erdoğan Ç, MD  
*Idegyogy Sz 2022;75(1–2):60–64.*

**Background and purpose** – Results of conventional nerve conduction studies may be within normal limits in early diabetic neuropathy. Previous studies demonstrated that F-wave latency should be used to detect this early neuropathic process. The aim of this study is to evaluate the sensitivity of lower/upper extremity F latency ratios in detecting the early neuropathy in patients with diabetic neuropathic pain.

**Methods** – 44 patients with diabetic neuropathic pain (DNP) and 44 control subjects whose both conventional nerve conduction studies and F-wave latencies were within normal limits were included to the study. We compared the nerve conduction parameters and lower/upper extremity (tibial/ulnar) F latency ratios of the groups.

**Results** – Tibial F latency was significantly prolonged and tibial/ulnar F latency ratio was significantly higher in DNP group. Our results support that F-waves are useful for detecting early diabetic neuropathy and suggest that comparison with a control group will demonstrate a difference even when the individuals' F-wave latencies are within the normal limits. The difference was significant for tibial but not for ulnar F latency values supporting the length dependent involvement. The tibial/ ulnar F-wave latency ratio was significantly higher in the DNP group, suggesting that it might also be useful to detect early neuropathy and to demonstrate that the underlying process was predominant in lower extremity.

**Conclusion** – Further studies may provide additional information about the utility of this ratio for detecting early neuropathy even when F-wave latencies are within normal limits.

**Háttér és cél** – A konvencionális idegvezetési vizsgálatok eredményei a normális határokon belül lehetnek korai diabetezes neuropathia esetén. Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy az F-hullám-latencia alkalmas lehet a korai neuropathias folyamatok kimutatására. A jelen vizsgálat célja, hogy igazoljuk: az alsó/felső végtagi F-hullám-latenciák aránya alkalmas a diabetezes neuropathias fájdalommal küzdő betegek körében a neuropathia korai kimutatására.

**Módszerek** – 44, diabetezes neuropathias fájdalommal (DNP) küzdő beteget és 44 olyan kontrollszemélyt vontunk be a vizsgálatba, akiknél a konvencionális idegvezetési vizsgálatok és az F-hullám-latenciák vizsgálata egyaránt a normális határokon belüli eredményt adott. Összehasonlítottuk a csoportok idegvezetési paramétereit és az alsó/felső végtagi (tibialis/ulnaris) F-hullám-latenciák arányait.

**Eredmények** – A kontrollcsoporttal összehasonlítva, a DNP-csoportban szignifikánsan megnyúlt a tibialis F-hullám-latencia és szignifikánsan magasabb volt a tibialis/ulnaris F-hullám-latencia-arány. Eredményeink azt mutatják, hogy az F-hullámok mérése használható a korai diabetezes neuropathia kimutatására, és értékeinek kontrollcsoport értékeivel való összehasonlítása akkor is képes különbséget detektálni, amikor az egyének F-hullám-latenciái a normális határértékeken belül vannak. A tibialis F-hullám-latencia-értékek különbsége szignifikáns volt, azonban az ulnaris értékeké nem, ami azt támasztja alá, hogy az idegrostok hossza lényeges tényező. A tibialis/ulnaris F-hullám-latenciák aránya szignifikánsan magasabb volt a DNP-csoportban, ami azt mutatja, hogy ez a mérőszám is hasznos lehet a neuropathia korai diagnosztizálásában, és hogy a háttérben álló kórfolyamat az alsó végtagon kifejezettebb.

**Következtetés** – További vizsgálatok kiegészítő eredményekkel szolgálhatnak ennek az aránynak a neuropathia korai diagnosztizálásában való hasznosságával kapcsolatban, még olyan esetekben is, amikor az F-hullám-latenciák a normális határértékeken belül vannak.

**Keywords:** *F wave, diabetes melitus, diabetic neuropathy, electrophysiology*

**Kulcsszavak:** *F-hullám, diabetes mellitus, diabetezes neuropathia, elektrofiziológia*

Correspondent: Dr. Çağdaş ERDOĞAN, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Denizli, Turkey. E-mail: [drcagdaserdogan@gmail.com](mailto:drcagdaserdogan@gmail.com)

Érkezett: 2020. január 30. Elfogadva: 2021. február 22.

**D**iabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases with high morbidity and its incidence increases day by day<sup>1</sup>. Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a complication of diabetes which can be detected even in newly diagnosed diabetics<sup>2</sup>. The most common form of neuropathy is distal symmetric polyneuropathy in which lower and distal extremities are involved earlier due to length dependent process. It reduces the patient's quality of life and is an important cause of limb amputations<sup>2, 3</sup>. Diabetes Mellitus is also a main cause of neuropathic pain.

Since early diagnosis of diabetic neuropathy increases the quality of patient's life, many studies have been conducted on this subject. Although electroneuromyography (ENMG) is the most important aid of the clinician in the diagnosis of DPN, it is insufficient in cases such as small fiber neuropathy or early stages of neuropathy<sup>4</sup>. When the patient has complaints and the results of routine nerve conduction studies are normal, it is still necessary to detect and prevent neuropathy at early stage.

With this purpose some studies were designed to demonstrate the neuropathy by calculating ratios of lower – upper extremity values like sural to radial amplitude ratio, in regard to the length dependent involvement<sup>5</sup>. Some used additional methods like cutaneous silent period, nerve excitability tests<sup>6, 7</sup>.

F-wave studies provide additional information about the proximal segment of the peripheral nerve. And also due to the distance that the electric stimulation travels it seems to be more sensitive than routine nerve conduction studies in detecting neuropathy. So, it was used for detecting many neuropathies including diabetic neuropathy<sup>8</sup> and was demonstrated to be beneficial even when routine nerve conduction studies were within normal limits.

Some studies evaluated extra methods using F-wave study by calculating motor latency / F latency ratios<sup>9</sup>, motor conduction velocity/ F-wave conduction velocity ratios<sup>10</sup>, or by comparing the distal and proximal segment of peripheral nerve F-waves<sup>11</sup>.

The aim of this study is to evaluate the sensitivity of lower/upper extremity F latency ratios in detecting early neuropathy in patients with diabetic neuropathic pain even when their conventional nerve conduction studies and F-wave latencies were both within normal limits.

## Methods

This study was performed in Pamukkale University Department of Neurology between June 2020 and August 2020. 88 participants were included in the

following groups: 44 patients (13 men and 31 women) with diabetes mellitus and neuropathic pain were in the diabetic neuropathic pain (DNP) group, and 44 non-diabetic participants (15 men and 29 women) without neuropathic pain were in the control group. All the research participants were between the age of 30 and 69 years old. Full neurological examination was performed on all patients. Patients with normal neurological examinations were included in the study. Controls with any positive or negative neuropathic pain symptoms were excluded. Also, all other conditions could cause neuropathic pain were ruled out.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Pamukkale University. Informed consent was required from all participants included to the study.

Ulnar motor and sensory, median motor and sensory, tibial motor, peroneal motor and sural sensory nerves conduction studies were performed bilaterally. If these values were within limits then right tibial and right ulnar F responses were studied. The individual was included to the study if F-wave minimal latencies both were also within the normal limits. All patients included in DNP group had neuropathic pain diagnosed by using Douleur Neuropathique 4 Questionnaire (DN4). Patients included in the control group had no neuropathic complaints.

Medelec Nicolet EDX Synergy EMG device was used in the study. The tibial motor nerve was recorded from the Abductor Hallucis Longus (AHL) muscle and fibular motor nerve was recorded from Extensor Digitorum Brevis (EDB) muscle. The median nerve was recorded from Abductor Pollicis Brevis (APB) muscle and the ulnar motor nerve from Abductor Digiti Minimi (ADM) muscle. The same muscles at the conduction studies were used for tibial and ulnar F-wave latency. Minimal F latency was measured from minimum 20 stimulus and the values above 80% persistence were recorded. All motor nerve and F-wave recordings were studied with surface electrodes and conventional supramaximal stimulation. Sural nerve was studied with bar electrode and ulnar sensory nerve was studied with ring electrodes. Sural sensory nerve was recorded from the posterior of the lateral malleolus and was stimulated 14 cm proximally of the dorsal midcalf. Ulnar sensory nerve was recorded from proximal and distal interphalangeal joints of 5<sup>th</sup> finger and stimulated from the wrist. Upper and lower extremity F-wave latency ratio, sural and ulnar sensory velocity and amplitude ratios were calculated and recorded. The data analysis was performed with SPSS software version 25.0. Categorical data were compared with chi-square test and



T test. Mann–Whitney U test were used to compare group means.

## Results

44 diabetic patients with neuropathic pain (DNP) and 44 healthy controls were included to our study. 31 patients in the DNP group were female (70.5%) and 13 were male (29.5%). In the control group 29 participants (65.9%) were female, 15 were male (34.1%). The mean age was  $56.8 \pm 9.12$  years in the DNP group and  $53.4 \pm 13.06$  in the control group. There was no any significant difference in age and gender characteristics between the groups. The demographical and clinical features are given in **Table 1**.

All participants were questioned for DN4 scale. The mean score of all 44 participants in the control group was 0.25. All 44 participants' DN4 score in the diabetic group was under 4. The mean DN4 score of the diabetic group was 0.48. The difference between the two groups was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ). The duration since the diagnosis of diabetic patients included in the study ranged from 1 to 10 years. Average duration since diagnosis was 4.25 year.

There was no significant difference between the motor nerve conduction parameters of the groups. The mean sural sensory nerve action potential (SNAP) amplitude was  $11.27 \pm 6.5 \mu\text{V}$  in the DNP group, and  $13.36 \pm 6.45 \mu\text{V}$  in the control group. The difference was not significant ( $p > 0.05$ ). The mean ulnar SNAP amplitude was  $14.37 \pm 6.84 \mu\text{V}$  in the DNP group and  $15.46 \pm 5.6 \mu\text{V}$  in control group, the difference was not significant. ( $p > 0.05$ ). We calculated the sural to ulnar SNAP amplitude

**Table 1.** Demographical features

Characteristics	DNP Group (n=44)	Control Group (n=44)	p value
Age (mean $\pm$ SD),	$56.84 \pm 9.12$	$53.43 \pm 13.06$	0.647
Gender (n, %)			
Female	31 (70.5%)	29 (65.5%)	0.160
Male	13 (29.5%)	15 (35.5%)	

DNP: diabetic neuropathic pain

ratio which was 0.91 for the DNP group and 0.94 for the control group. The difference between the groups was not significant ( $p > 0.05$ ). The mean sural sensory nerve conduction velocity (NCV) was  $46.96 \text{ m/s} \pm 8.17$  in the DNP group and was  $50.00 \pm 8.79 \text{ m/s}$  in the control group. There was no any significant difference between two groups ( $p > 0.05$ ). The mean ulnar sensory NCV values were  $44.8 \text{ m/s} \pm 8.36$  in DNP and  $45.2 \pm 6.23$  in the control group. The difference was not significant ( $p > 0.05$ ). The sural to ulnar sensory NCV ratio was 1.09 for the DNP group and 1.13 for the control group, and there was no any significant difference between the two groups ( $p > 0.05$ ).

The mean F-wave minimal latency (FWML) was  $54.55 \pm 4.43$  milliseconds (ms) and  $27.12 \pm 2.82$  ms for tibial and ulnar nerves in the DNP group. The mean FWML values were  $49.28 \pm 3.52$  ms for tibial nerve and  $26.8 \pm 2.35$  ms for ulnar nerve in the control group. The difference between the groups was only statistically significant for the tibial nerve FWML, but not for the ulnar nerve FWML ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.769$ ). The tibial to ulnar FWML ratio was 2.01 in the DNP group and 1.84 in the control group. The difference was significant ( $p < 0.001$ ). The electrophysiological findings are given in **Table 2**.

**Table 2.** The electrophysiological findings of the groups

NCS	DNP Group (n=44) Mean $\pm$ SD	Control Group (n=44) Mean $\pm$ SD	p-value
Sural nerve SNAP amplitude ( $\mu\text{V}$ )	$11.27 \pm 6.5$	$13.36 \pm 6.45$	0.072
Ulnar nerve SNAP amplitude ( $\mu\text{V}$ )	$14.37 \pm 6.84$	$15.46 \pm 5.6$	0.022
Sural/ulnar amplitude ratio	$0.91 \pm 0.77$	$0.94 \pm 0.54$	0.348
Sural nerve sensorial velocity (m/s)	$46.96 \pm 8.17$	$50.66 \pm 8.79$	0.146
Ulnar nerve sensorial velocity (m/s)	$44.85 \pm 8.36$	$45.22 \pm 6.23$	0.732
Sural/ulnar velocity ratio	$1.09 \pm 0.24$	$1.13 \pm 0.19$	0.244
FWML tibial nerve (ms)	$54.55 \pm 4.43$	$49.25 \pm 3.52$	0.0001*
FWML ulnar nerve (ms)	$27.12 \pm 2.82$	$26.8 \pm 2.35$	0.769
FWML tibial/ulnar ratio	$2.01 \pm 0.21$	$1.84 \pm 0.14$	0.0001*

NCS: nerve conduction studies, FWML: F wave minimal latency, m/s: meter/second, ms: milisecond, SNAP: sensory nerve action potential,  $\mu\text{V}$ : microvolt

\* $p < 0.0005$

## Discussion

Diabetes mellitus is the most common cause of neuropathy and neuropathic pain worldwide. It may cause all types of neuropathies but the most frequent type is distal, symmetrical neuropathy (DSP). Neuropathic pain is one of the main factors affecting the patients quality of life and could be obvious in every period of diabetes even in prediabetic stage.

Routine nerve conduction studies may be within normal limits in the early stages of neuropathy or if small fiber involvement is predominant which causes difficulties in detecting neuropathy even when the patients suffer from neuropathic pain.

Studies to demonstrate small fiber involvement like biopsy or laser evoked potentials are expensive and hard to access. So many studies were designed to detect the early stage neuropathy in patients whose routine nerve conduction studies were within normal limits.

Some of these studies focused on additional methods like autonomic tests<sup>12</sup>, cutaneous silent period testing<sup>6</sup> and nerve excitability properties<sup>7, 13</sup>. Some others tried to compare the ratios of lower and upper extremity nerve conduction values based on the fact that length dependent involvement is expected in DSP<sup>14, 15</sup>.

F-wave responses reflect the action potentials triggered by the stimulation on peripheral nerve which cross the way to nerve root and come all the way back after stimulating anterior horn cells. So it may give additional information about the proximal part of the nerve. Also, as it crosses the peripheral part of the nerve almost twice it may also help to make clear the underlying neuropathic process in the peripheral nerve. These observations supported the idea to use F-wave responses to detect early neuropathy in many different neuropathies even in diabetic polyneuropathy<sup>16</sup>. Moreover, some studies mentioned that tibial or fibular F-wave studies might be the most sensitive tests in detecting early diabetic polyneuropathy<sup>17</sup>.

A retrospective study compared the sensitivities of routine nerve conduction studies and F-wave studies for detecting neuropathy in diabetic neuropathic pain<sup>18</sup>. Examining the records, they found out that the prolongation of F-wave latencies were more obvious than any other prolongation of routine nerve conduction studies. And this finding was more obvious in tibial F responses (95%) than in ulnar F responses (82%). They mentioned that these results suggested that F-wave studies were more suited to predict than routine nerve conduction studies in detecting DPN. They also mentioned that, as it was

predictable in a length dependent polyneuropathy, lower extremity (tibial) F-wave studies might be the most suitable choice to detect early DPN. Another study focused on the comparison of diabetic neuropathy and the control group by examining the F-waves in the proximal and distal segments of the same peripheral nerve<sup>11</sup>. They demonstrated that F latencies were prolonged in both distal and proximal segments of the nerve which suggests that the involvement due to polyneuropathy affects the whole peripheral nerve. They also mentioned that proximal to distal F latency ratio was smaller in the diabetic group which supported the idea that the involvement was more predominant in the distal segment of the nerve. A study designed to compare the motor conduction velocities and F-wave conduction velocities among the diabetic neuropathic, non-diabetic neuropathic and control groups<sup>10</sup>, mentioned that motor conduction velocity / F-wave conduction velocity ratio might be significant even when there is no significant difference between diabetic and control groups. And also this ratio could be used for the differential diagnosis of diabetic neuropathy. Another study aimed to compare the diabetic and the control groups<sup>9</sup> reported that distal motor latency and F-wave latency seemed to be prolonged in the diabetic group but the difference was significant only when the motor /F-wave latency was calculated for some peripheral nerves.

When these and similar studies are reviewed, data suggests that F-wave studies are useful for detecting early diabetic neuropathy and this is more sensitive if lower extremities are studied or compared with upper extremities. Another fact about the F response studies: if the F-wave studies are not within normal limits it supports the underlying neuropathic process; but if it is within normal limits, the only way to demonstrate the pathology is to compare the values of different groups. But it can not help to determine the pathology by using an individual's own values. For this purpose we included individuals whose routine nerve conduction and F-wave response studies were within normal limits. First of all we wanted to see the difference among the groups if it existed. The only significant difference among the groups was between the tibial F wave latencies. This supported the idea that even when the individuals' F-wave latencies were within the normal limits, the comparison between the groups might be useful to demonstrate the difference among the groups. This finding was compatible with the studies suggesting that F responses are suitable for detecting early neuropathy in diabetic neuropathic pain. But sometimes, as in our study, where all individuals' F wave latencies were

within normal limits, this difference could only be demonstrated by comparing different groups' values. To comment in case of individuals' values, alternative laboratory normal limits are needed for different cases such as diabetes.

Also, with respect to previous studies and the nature of DSP, our results suggested that the difference between tibial F responses was significant, while ulnar was not. When we compared the lower / upper extremity values between the groups, we found that the tibial / ulnar F-wave latency values were significantly high. This finding also supports the idea that the underlying process is predominant in lower extremity and distal segments.

Our findings suggests that the ratio between

lower / upper extremity F-wave latencies would be useful for both detecting early neuropathic process and for demonstrating that the underlying process is predominantly distal. Further studies examining the repeatability and the utility of this ratio may provide additional information.

As mentioned above for F latency values, by using this ratio, demonstrating a difference could only be possible when different groups' values were compared. On the other hand, this ratio is individually calculated and reflects a number which have a smaller range than F latency values, so further studies may also help to discuss a possibility for a future warning cut-off value that suggests early neuropathy based on each individuals own values.

## REFERENCES

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>
2. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and non-diabetic control subjects. *Diabetes* 1989;38:1307-13. <https://doi.org/10.2337/diab.38.10.1307>
3. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 2007;36(2):144-66. <https://doi.org/10.1002/mus.20785>
4. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.2.250>
5. Rutkove SB, Kothari MJ, Raynor EM, et al. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1997;20(10):1236-41. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199710\)20:10<1236::AID-MUS5>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199710)20:10<1236::AID-MUS5>3.0.CO;2-D)
6. Umay E, Ulas U, Unlu E, Akgun H, Cakci A, Odabasi Z. Importance of cutaneous silent period in fibromyalgia and its relationship with disease characteristics, psychological disorders and quality of life of patients. *Rev Bras Reumatol* 2013;53(3):288-95. [https://doi.org/10.1016/S2255-5021\(13\)70035-X](https://doi.org/10.1016/S2255-5021(13)70035-X)
7. Gencpinar P, Çelmeli G, Duman Ö, Haspolat Ş, Uysal H. Tibial nerve axonal excitability in type 1 diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 2019;59(1):76-81. <https://doi.org/10.1002/mus.26303>
8. Fisher MA. F-waves - Physiology and clinical uses. *Scientific World Journal* 2007;7:144-60. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.49>
9. Aruna BMK, Haragopal R. Distal Motor (M) latency, f-wave latency, and m/f ratio in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Int J Sci Stud* 2016;4(3):206-8.
10. Ohgaki K, Nakano K, Shigeta H, Kitagawa Y, Nakamura N, Iwamoto K, et al. Ratio of motor nerve conduction velocity to F-wave conduction velocity in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1998;21(4):615-8. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.615>
11. Kimura J, Yamada T, Stevland NP. Distal slowing of motor nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1979;42(2):291-302. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(79\)90061-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(79)90061-3)
12. Koytak PK, Isak B, Borucu D, Uluc K, Tanridag T, Us O. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: utility of cutaneous silent periods and autonomic tests. *Muscle Nerve* 2011;43(3):317-23. <https://doi.org/10.1002/mus.21877>
13. Erdoğan C, Yücel M, Değirmenci E, Öz O, Akgün H, Oda-başı Z. Nerve excitability properties in early preclinical diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(1):100-4. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.06.011>
14. Kahraman Koytak P, Alibas H, Omercikoglu Ozden H, Tanridag T, Uluc K. Medial plantar-to-radial amplitude ratio: does it have electrodiagnostic utility in distal sensory polyneuropathy? *Int J Neurosci* 2017;127(4):356-60. <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1174119>
15. Barnett C, Perkins BA, Ngo M, Todorov S, Leung R, Bril V. Sural-to-radial amplitude ratio in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2012;45(1):126-7. <https://doi.org/10.1002/mus.22166>
16. Driessens M, Saldien V, Dijts H, De Ridder A, Willems J, Mortier G, De Leeuw I. F-wave latencies of the deep peroneal nerve in diabetic polyneuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989;29(6):339-44.
17. Pan H, Jian F, Lin J, Chen N, Zhang C, Zhang Z, Ding Z, Wang Y, Cui L, Kimura J. F-wave latencies in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 2014;49(6):804-8. <https://doi.org/10.1002/mus.24127>
18. Jerath NU, Aul E, Reddy CG, Azadeh H, Swenson A, Kimura J. Prolongation of F-wave minimal latency: a sensitive predictor of polyneuropathy. *Int J Neurosci* 2016;126(6):520-5. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1040492>

# MINIMÁLISAN INVAZÍV ÉS O-ARM ASSZISZTÁLT EN BLOC GERINCDAGANAT-RESZEKCIÓK

SZABÓ Viktor<sup>1</sup>, LAKOSI Ferenc<sup>2</sup>, NAGY Máté<sup>1</sup>, DÓCZI Tamás<sup>1,3</sup>, BÜKI András<sup>1</sup>, SCHWARCZ Attila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Dr. Baka József Központ, Onkoradiológia, Pécs

<sup>3</sup>Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs



Hungarian

<https://doi.org/10.18071/isz.75.0065>

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

## MINIMALLY INVASIVE AND O-ARM ASSISTED EN BLOC SPINAL TUMOR RESECTIONS

Szabó V, MD; Lakosi F, MD, PhD; Nagy M, MD; Dóczy T, MD, PhD, DSc; Büki A, MD, PhD, DSc; Schwarcz A, MD, PhD; DSc  
**Ideggyogy Sz 2022;75(1-2):65-72.**

**Célkitűzés** – A gerincdaganatok en bloc eltávolítása szükséges primer gerincdaganatok, illetve metasztázisok válogatott eseteiben, amikor az alapbetegség jó prognózisú, onkológiailag jól kontrollált. Három esetet mutatunk be, amelyekben az en bloc reszekciót O-arm asszisztált navigációval vagy minimálisan invazív ventralis feltárással végeztük.

**Módszer** – O-arm navigáció segítségével végzett osteotomiákkal, az ép csigolyarészek megkímélésével egy emlődaganatos beteg szoliter Th.V. metasztázisát távolítottuk el en bloc. Egy chordomás (L.IV.) és egy carcinoid tumoros (L.V.) betegnél kétoldali minimálisan invazív retroperitonealis feltárásból corpectomiát végeztünk mikroszkóp segítségével.

**Eredmények** – Az emlődaganatos betegnél morbiditás nem következett be, 1 évvel a műtét után lokális recidíva nem ábrázolódott, azonban több csigolyában is metasztázisok jelentek meg az aktív onkológiai kezelés ellenére. Az L.IV. chordomás betegnél a műtét után morbiditást tapasztaltunk, bal alsó végtagi paresis, járásnehezítettség jelentkezett. Másfél évvel a műtét után lokális recidíva nem ábrázolódott. A csak ventralis feltárásnak köszönhetően a gerinc dorsalis, ép struktúráit meg tudtuk őrizni. A carcinoid tumoros beteg esetében morbiditást nem tapasztaltunk. A kontrollvizsgálatokkal lokális recidíva 1 évvel a műtét után nem ábrázolódott.

**Következtetések** – Mind az O-arm navigáció, mind a minimálisan invazív előlő gerincfeltárások segíthetnek a sebészi morbiditás csökkentésében és az ép, nem daganatos gerincstruktúrák megőrzésében. Ez utóbbi

**Background** – The en bloc resection of spinal tumors is required in primary spine tumors and in selected cases of secondary spine tumors, where the primary disease is under control and long survival time is expected. Three cases are presented, applying O-arm assisted navigation or minimally invasive anterior approaches for en bloc tumor removal.

**Method** – O-arm navigation assisted osteotomies were carried out to remove a Th.V. breast tumor metastasis en bloc, intact bony part of the Th.V. vertebra was spared. Vertebral corpectomies of a patient with L.IV. chordoma and of a patient with L.V. carcinoid were also performed using minimally invasive, microscope assisted, anterior approaches to the lumbar spine.

**Results** – No morbidity or local recurrence were detected in the patient with breast cancer 1 year after the operation. Nevertheless, new spinal metastasis were revealed 1 year after surgery despite the appropriate oncological treatment. The patient with L.IV. chordoma is still tumor free (last follow-up: 18 month after surgery), but post operatively detected lower limb paresis and gait disturbances are persisted. The posterior healthy bony parts of the spinal column remained intact, since only anterior approaches were used for en bloc L.IV. corpectomy. No morbidity or recurrence was detected in patient with L.V. carcinoid tumor on 1 year follow-up.

**Conclusions** – Both the O-arm navigation assisted surgery and the minimally invasive anterior approaches to the spine can help to reduce surgical morbidity and to spare healthy bony structures of the spine. The later could play important role to provide long term spine stability.

Levelező szerző (correspondent): Dr. SCHWARCZ Attila, Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika;  
7624 Pécs, Rét u. 2. Telefon: 06 30 408 7312, e-mail: attila.schwarcz@aok.pte.hu  
<https://orcid.org/0000-0003-0356-9780>

Érkezett: 2021. február 15. Elfogadva: 2021. március 18.

fontos szerepet játszhat a gerinc hosszú távú stabilitásának biztosításában. Az új módszerek alkalmazása csak akkor fogadható el, ha onkológiai szempontból, hosszú távon, legalább azonos eredményt tudnak elérni a hagyományos megközelítésekhez képest.

**Kulcsszavak:** gerinc, minimálisan invazív, tumor, en bloc, navigáció

The presented new surgical technologies can be accepted only, if they produce at least the same oncological results on longer follow-ups as conventional surgical approaches.

**Keywords:** spine, minimally invasive, tumor, en bloc, navigation

A gerinctumороkat többféleképpen csoportosíthatjuk. Figyelembe véve, hogy a tervezett műtét részét képezi-e a durzasák megnyitása vagy sem, gyakorlati szempontból extraduralis vagy intraduralis gerincdaganatokról beszélhetünk. Az extraduralis tumorok az esetek többségében metasztatikus eredetűek. Extraduralis primer malignus vagy benignus tumorok jóval ritkábban fordulnak elő<sup>1</sup>. Az extraduralis tumorok közös jellemzője, hogy patológiás csonttörés és következményes instabilitás alakulhat ki, ami fájdalmat okoz. Továbbá a gerincvelő és/vagy az idegyökök összenyomása által neurológiai funkcióvesztés jöhet létre.

A gerinctumorok sebészi kezelésének céljai: 1. a neurológiai funkciók és 2. a gerinc stabilitásának helyreállítása és/vagy megőrzése; 3. a daganat megkisebbitése vagy eltávolítása.

A műtéti beavatkozás palliatív vagy kuratív lehet. Palliatív műtétnél általában csak a gerinctumor részleges eltávolítása és az idegelemek felszabadítása történik, ilyenkor a műtét célja az életminőség javítása, mivel a szisztémás daganatos betegség gyógyíthatatlan<sup>2, 3</sup>. Kuratív műtéti megoldás esetén a cél a daganat teljes, radikális eltávolítása, a beteg tumormentessé tétele. Ez csak szoliter gerincdaganatok esetében jöhet szóba: 1. szisztémás daganatoknál teljes, primer tumorkontroll esetén vagy 2. csak lokális növekedést mutató daganatok esetében.

Egy gerincdaganatot akkor tudunk teljesen eltávolítani, ha a daganatot az ép szövetben körbejárva, lehetőleg egyben távolítjuk el, azaz en bloc reszekciót végzünk<sup>4, 5</sup>. Egy gerinctumor radikális, en bloc eltávolítása sokszor több ülésben, különböző irányú feltárásokkal történik. A különböző irányú feltárásokat általában az indokolja, hogy egy feltárásból csak a daganat egy bizonyos része hozható látótérbe. En bloc reszekció esetében a daganatot teljesen, 360 fokban szükséges körüljárni, továbbá sokszor az eltávolítás

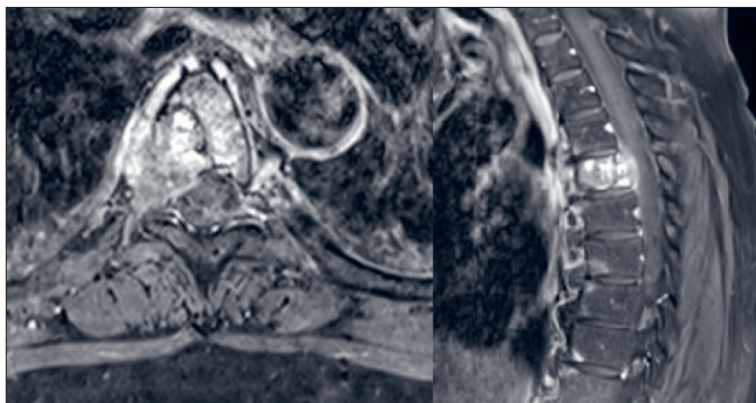
során idegelemek átvágása nem lehet alternatíva, például a lumbalis szakaszon.

Az en bloc gerincdaganat-reszekcióval kapcsolatosan az intézetünkben bevezetett, két újdonságról szeretnénk beszámolni: O-arm asszisztált, navigált daganatreszekció, illetve minimálisan invazív ventralis gerincfeltárások alkalmazása en bloc reszekciók esetében.

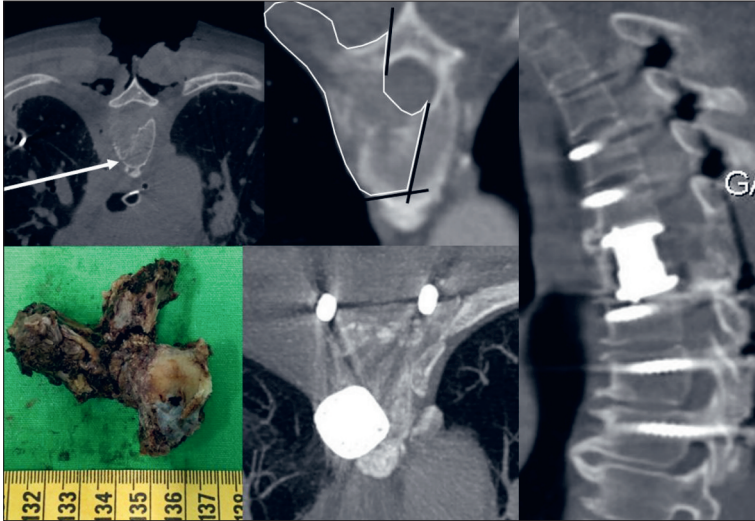
## Esetek

### 1. ESET – O-ARM ASSZISZTÁLT EN BLOC DAGANATRESZEKCIÓ

Egy 50 éves nőbetegnél 2017-ben, neoadjuváns kezelést követően emlődaganat-ablatio történt. A szövettani eredmény carcinoma invasivum lobulare Grade II. volt. Ezt követően emlő-sugárkezelésben és hormonellenes kezelésben részesült. 2019-ben, az adjuváns hormonellenes kezelés második évében alkalikus foszfatáz- (ALP-) emelkedés miatt kivizsgálás történt, a PET-CT szoliter lyticus csontmetasztázist igazolt a Th.V. csigolyatestben, illetve annak ívére terjedően (**1. ábra**). A daganat a canalis spinalisba is részben beteret. A betegnek érdemi panasza nem volt. A beteg onkoradiológusa a szoliter metastázis en bloc eltávolítását javasolta a kontrollált primer tumor iránti és a szövettani igény



**1. ábra.** Emlődaganatos beteg. A PET-CT alapján szoliter, Th.V. jobb oldali metastázis ábrázolódik az MR-felvételeken



**2. ábra.** Bal oldalon felül, fehér nyíl mutatja az oldalsó transthoracalis feltárásból kivitelezett osteotomiát (az O-arm által készített kép a második műtét során készült). Ettől jobbra a tervezett osteotomiák látványának fekete vonallal, illetve fehér vonallal ábrázolódik az eltávolítani kívánt csigolyarészlet. A centiméteres skála felett az eltávolított Th.V. csigolyatestrészlet látszik, ami magába foglalja a daganatot is. Ettől jobbra, az axialis és sagittalis képeken az eltávolított csigolyarészlet pótlása látható terpeszhető titán távtartóval

miatt, mivel a hormonrezisztencia gyorsan alakult ki. A beteg túlélését évekre becsültük.

A beteget két ülésben, két egymást követő napon operáltuk. Az első nap jobb oldali mini-open transthoracalis (6 cm-es metszés a hónaljárokban, körülbelül 6 cm-es bordareszekció) feltárást alkalmaztunk oldalfekvő helyzetben, a tüdőt előre felé eltartottuk. A Th.IV–V., Th.V–VI. porckorongokat részlegesen eltávolítottuk, az annulus fibrosust mindkét porckorong magasságában a középvonalig bemetsztettük, majd a Th.V. csigolyatest ép részében a csigolyatest első 20%-ában az ép csontszövetben, vésővel osteotomiát végeztünk a daganat előtt O-arm navigáció segítségével (**2. ábra**). Végül a Th.5 idegyököt a foramenbe való belépésnél átvágtuk.

A második ülésben, a következő napon, hasonlóan fekvő helyzetben a Th.II–Th.VIII csigolyákba transpedicularisan csavarokat juttattunk, majd a daganat határainál további reszekciót végeztünk a következő módon: bal oldalon a laminát eltávolítottuk; jobb oldalon a feltárást oldalra az V-ös borda indulásáig kiterjesztettük, majd a processus transversustól körülbelül 1 cm-re a bordát átvágtuk; a Th.IV–V. és Th.V–VI. discectomiát komplettáltuk; ezután véső segítségével O-arm navigációval bal oldalon osteotomiát végeztünk a pediculustól indulva az első ülésben készített ventralis osteotomiát célozva (**2. ábra**). Ezt követően egy ideiglenes

gerincrögzítő rudat helyeztünk bal oldalra a transpedicularis csavarokba. A daganatos csigolyatest most már egyben, biztonságosan kifordíthatóvá vált oldalra a mellkas felé: eltávolításra került az V-ös borda kezdeti szakasza és a Th. V-ös csigolyatest jobb oldala a processus transversussal, illetve a lamina jobb oldalával együtt (**2. ábra**). Az eltávolított csigolyatestrészt terpeszhető titán távtartóval pótoltuk, amit csontallografttal töltöttünk fel. Végül Th.II–VIII. dorsalis fixációt végeztünk, valamint csontallografttal csontos fúziót készítettünk elő dorsalis is.

A beteg a műtétet követően morbiditás nélkül ébredt, mellkascsővét a posztoperatív 3. napon eltávolítottuk, a beteget mobilizáltuk, majd a 9. napon otthonába emittáltuk.

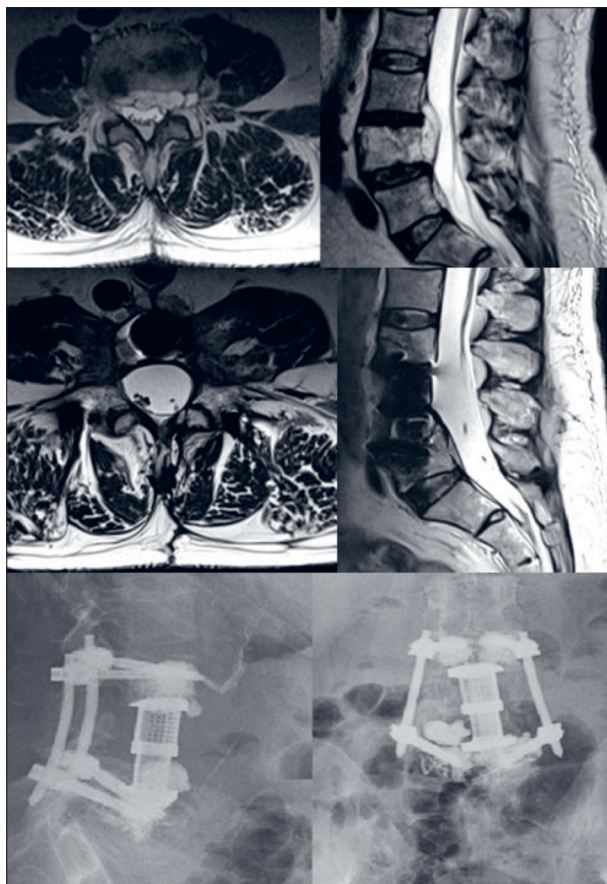
Onkológiai kontrollok során 1 évig újabb metasztázis nem mutatkozott, majd PET-CT vizsgálattal multiplex, csontvázrendszeret érintő újabb metasztázisok igazolódtak. A Th.V. csigolyánál recidíva nem ábrázolódtott. A beteg jelenleg kemoterápiában és palliatív sugárterápiában részesül.

tegy jelenleg kemoterápiában és palliatív sugárterápiában részesül.

## 2. ESET – KÉTOLDALI, MINIMÁLISAN INVAZÍV, RETROPERITONEALIS FELTÁRÁSBÓL CHORDOMÁVAL INFILTRÁLT CSIGOLYATEST EN BLOC ELTÁVOLÍTÁSA

Az 58 éves, erősen obes férfi beteg kétoldali lumboscialgiás panasz miatt készített MR-vizsgálata L.IV. csigolyatestet részben destruáló, dorsal felé is terjedő térfoglalást igazolt (**3. ábra**). A biopszia chordomát igazolt.

A betegnél en bloc reszekciót terveztünk, mivel így a legkisebb a chordoma kiújulásának veszélye<sup>6,7</sup>. A daganat Weinstein–Boriani–Biagini-beosztás<sup>4</sup> alapján 7-es típusúnak bizonyult (pediculustól dorsalisán a szövetek daganatmentesek), így ventral felé történő eltávolítást terveztünk<sup>4</sup>, kétoldali mini-open retroperitonealis feltárásból. A műtét mikroszkóp segítségével, két ülésben, két egymást követő napon történt. Az első műtét során bal oldali retroperitonealis feltárásból felszabadítottuk a bal oldali L.3, L.4 idegyököket, majd L.III–IV. és L.IV–V. discectomiát végeztünk, az aortát és a vena cavát leválasztottuk az L.IV. csigolyatestről, illetve Gigli-fűrész segítségével átvágtuk a bal oldali L.IV. pediculust. A következő napon jobb oldali retroperitonealis feltárást végeztünk. Az L.III. és L.IV.



**3. ábra.** A felső sorban a műtét előtti MR-képek láthatók, az L.IV. csigolyánál chordoma ábrázolódik. A középső sorban az en bloc daganateltávolítás után 18 hónappal készült kontroll-MR-képek látszanak, daganatkiújulás nem látszik. Az alsó sorban a műtét után 18 hónappal készült, álló röntgenképek láthatóak

porckorongok eltávolítását komplettáltuk, a jobb oldali L.3 és L.4 idegyököket felszabadítottuk, a daganatos csigolyatestet a jobb oldali pediculus átvágását követően egyben, en bloc eltávolítottuk (**4. ábra**). A csigolyatestet terpeszthető titán távtartóval pótoltuk, majd hátulról csavaros-rudas, minimálisan invazív gerincrögzítés történt (L.III–L.V.). Tekintettel a műtét során tapasztalt rossz csontminőségre és a beteg obesitasára (testsúly 110 kg), a csavarokat csontcement-augmentációval implantáltuk (**3. ábra**).

A műtétet követően morbiditást tapasztaltunk: a csípőízületek anteflexiója 3/5 fokban csökkent mindkét oldalon (kétoldali m. psoas leválasztás következménye lehet), jobb oldalon 4/5-ös quadricepsgyengeséget, bal oldalon 2/5-ös quadricepsgyengeséget (az m. psoas-leválasztás és az idegyök-felszabadítás következménye lehet) tapasztaltunk. Továbbá az L.3, L.4 dermatomák paraesthesiák voltak.

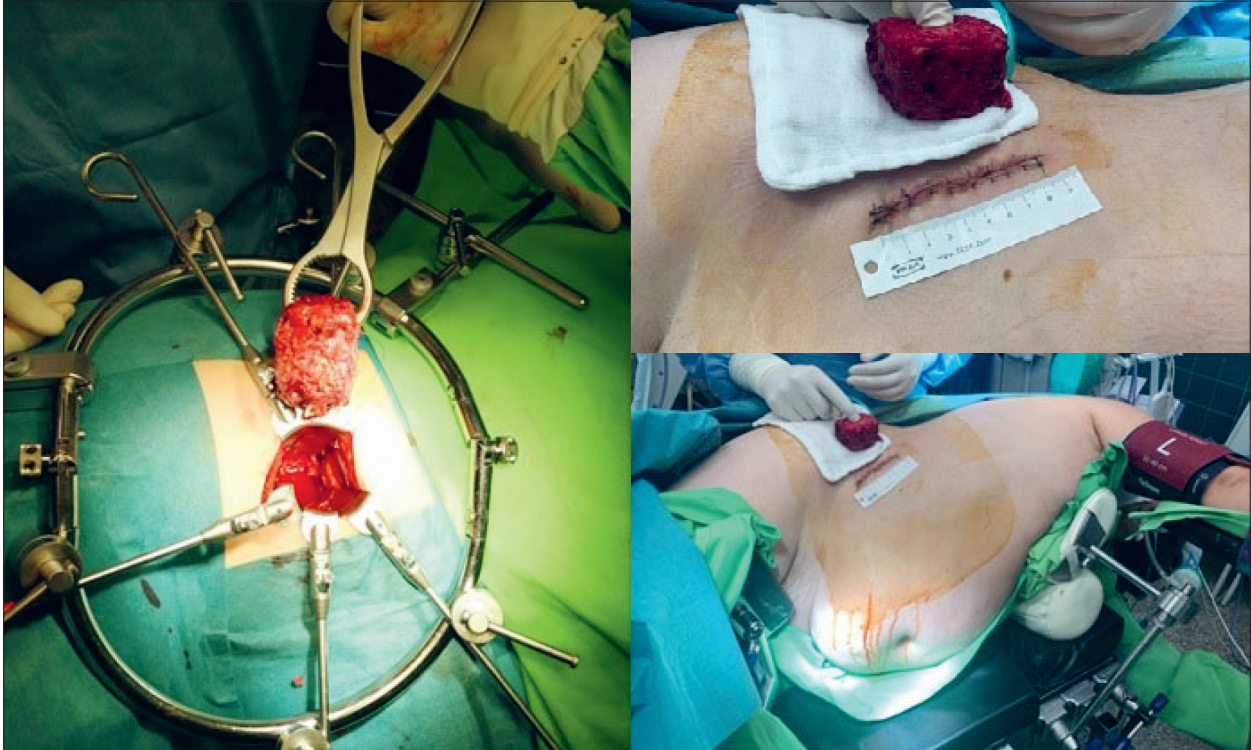
A beteg a műtétet követően rehabilitáción vett részt, előbb járókerettel, majd könyökmankóval vált járóképesse. A műtét után 18 hónappal daganatkiújulás nem látszik (**3. ábra**). A beteg hosszabb távon továbbra is használ könyökmankót a járásához, a bal oldalon a 4/5-ös m. quadriceps-gyengeség és a bal csípőízület 4/5-ös anteflexiós gyengesége perzisztált, a többi izomcsoportban a paresis megszűnt.

**3. ESET – A CARCINOID TUMOR ÁLTAL INFILTRÁLT L.V. CSIGOLYA TELJES ELTÁVOLÍTÁSA KÉTOLDALI, MINIMÁLISAN INVAZÍV, RETROPERITONEALIS ÉS DORSALIS FELTÁRÁSBÓL**

A 41 éves nőbeteget 2008-ban operálták pancreasban elhelyezkedő carcinoid tumor miatt. Már egy éve voltak derékfájdalmai, amikor kivizsgálás kapcsán fény derült az L.V-ös csigolyatestet 90%-ban destruáló, metasztázisnak imponáló elváltozásra. PET-CT készült, ami 1 darab apró, bizonytalan tüdőelváltozást (metasztázis?) mutatott. Onkoteam döntése alapján a beteg a lumbális gerincszakaszra 4 × 5 Gy palliatív sugárkezelést kapott más intézetben. Ezt követően került a beteg a látóköriünkbe egy onkoradiológus kolléga referálására, ágyhoz kötött, mozgásra, járásra szinte képtelen állapotban (**5. ábra**).

Az L.V. daganatos csigolyából mintavétel történt, illetve L.IV–S.I. palliatív, minimálisan invazív fixációt végeztünk. A beteg járóképesse vált, a tumoros instabilitásból eredő fájdalmai teljesen megszűntek. A biopszia eredménye carcinoid tumor lett. Újabb onkoteam-döntés alapján, a beteg hosszú távú túlélését valószínűsítve, en bloc L.V. csigolyareszekció mellett döntöttünk. Mivel a daganat a biopsziás mintavétel során rendkívül vérzékenynek bizonyult, az en bloc reszekció előtt a daganatot endovascularis úton embolizáltuk. A műtét 3 ülésben, két altatásban, két egymást követő napon történt. Az elülső megközelítések során a műtét végig mikroszkóp segítségével történt.

Az első napon bal oldali retroperitonealis feltárásból az L.IV. és L.V. porckorongokat eltávolítottuk, illetve leválasztottuk a gerincoszlopról az aortát, a vena cavát, a bal oldali vena és arteria iliacát. Ugyanebben az altatásban a beteget hasra fordítottuk, majd dorsalisán az L.V. lamina, illetve ízületi és harántnyúlványok en bloc reszekcióját kíséreltük meg. A daganat azonban az iznyúlványoknál és a pediculusoknál rendkívül puha volt. Így, bár dorsalisán az összes daganatos struktúrát körbe tudtuk járni az ép szöveteken belül maradvá, végül csak darabokban történő eltávolítást tudtunk végezni. A CT-képek alapján a reszekció így is teljesnek



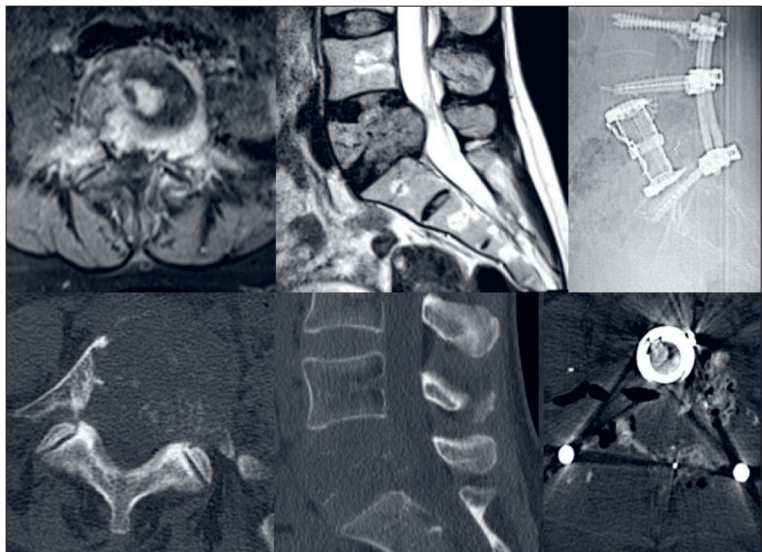
**4. ábra.** A daganatos L.IV. csigolyatestet jobb oldali retroperitonealis feltárásból en bloc sikerült eltávolítani

mondható (5. ábra). A műtét során az L.IV. és L.V. discectomiát komplettáltuk, a durazsákat az L.V. csigolyatest dorsalis részéről az idegyökökkel együtt leválasztottuk, továbbá L.III–L.IV–S.I. dorsalis fixációt és csontallograft-implantációt végeztünk (5. ábra).

A beteg a műtétet követően jól ébredt, morbiditást nem tapasztaltunk, post operative 2 egység vörösvértestmasszát kapott.

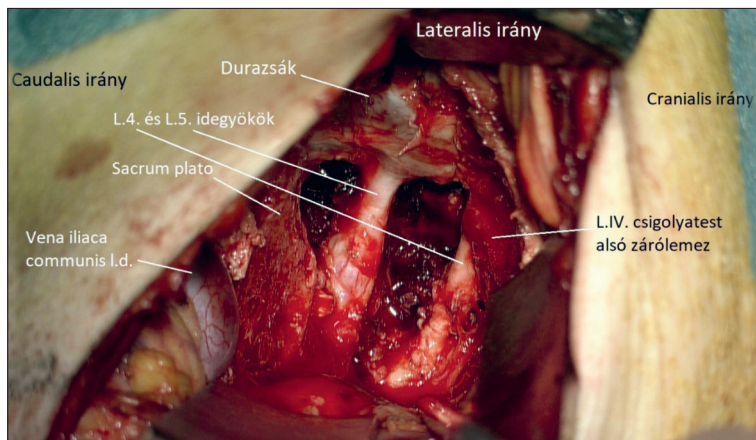
A következő napon jobb oldali retroperitonealis feltárást alkalmazva (minimálisan invazív feltárás, hasizmokat rácsmetszéssel választottuk szét) a jobb oldali vena és arteria iliacát az L.V. csigolyatestről leválasztottuk, majd a daganatos csigolyatestet próbáltuk egyben, en bloc eltávolítani. Ez, a dorsalis reszekcióhoz hasonlóan, nem sikerült. A daganat rendkívül puha állagú volt, ezért a daganatos csigolyatestet végül 4 darabban tudtuk eltávolítani; a daganat ép szövetben történő körbejárásnak köszönhetően a daganat reszekciója teljesnek mondható (6. ábra).

Végül az L.V. csigolyatestet ter-



**5. ábra.** Negyvenegy éves nőbeteg carcinoid daganata látszik az L.V. csigolyában. A daganat a csigolyatest csontállományát szinte teljesen destruálta, illetve ráterjedt a processus transversusokra, pediculusokra és az ízületi nyúlványokra (lásd axialis és sagittalis MR- és CT-felvételek). A felső sorban, jobb oldalon látható röntgenkép a műtét után 1 évvel készült: az eltávolított csigolyatestet terpeszthető titán távtartóval pótoltuk, illetve L.III–L.IV–S.I. csavaros rudas dorsalis fixáció látszik. Az alsó sorban, jobb oldalon az axialis CT-képen látszik, hogy a daganatos L.V. csigolya teljes egészében eltávolításra került, ventralisan és dorsalisán csontallograft látszik egy későbbi csontos fúzió kialakulásának elősegítésére





**6. ábra.** Jobb oldali, minimálisan invazív, retroperitonealis feltárás (a metszés nagysága, elhelyezkedése, a beteg fektetése a 4. ábrán bemutatotthoz hasonló) műtét közbeni képe látszik az L.V. csigolya eltávolítása után. A jobb oldali vena és arteria iliácát lapoccal tartjuk el. Ventral felől látható a sacrumplató, az L.IV. csigolya alsó zárólemeze, a durazsák, tovább az L.4. és L.5. bal oldali idegyök a ganglionokkal együtt

peszthető titán távtartóval pótoltuk, és ventralisan is csontallograftot helyeztünk el későbbi csontos fúzió elősegítése céljából. A műtétet követően idegrendszeri morbiditást nem tapasztaltunk. A posztoperatív időszakban a beteget kemény gerincrögzítő fűzőben mobilizálni tudtuk, önállóan járóképessé vált. A műtét után polyuria jelentkezett, melynek hátterében sóvesztő szindróma igazolódott. Endokrinológus javaslatára fludrocortison-terápia indult, majd szintén endokrinológiai indikációra jobb oldali mellékpajzsmirigy-eltávolítás történt. Egy évvel a műtét után a CT-vizsgálat recidívát vagy másol, újonnan megjelenő tumort nem igazolt. A beteg egy évvel a műtét után önállóan járóképes, enyhe derékfájdalma van, a gerincrögzítő fűzőt időnként viseli. A műtét után 1 évvel készült kontroll-röntgenvizsgálaton az implantátumok továbbra is jó helyzetben látszanak, integritásuk megtartott, de a távtartó besüllyedése is megfigyelhető mind az L.IV., mind az S.I. csigolyákban (5. ábra).

## Megbeszélés

Magyarországon a gerincdaganat-sebészetnek komoly hagyományai vannak. Varga Péter Pál, az Országos Gerincgyógyászati Központ megalapítója, tagja az AO nemzetközi tumorbizottságának (AO: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen)<sup>6,7</sup>. Az Országos Gerincgyógyászati Központ több nemzetközi gerinctumor-kutatási témában is részt vesz<sup>8</sup>. A szerzők tudomása szerint eddig egyedül itt végeztek en bloc gerincdaganat-eltávolítást Magyarországon.

A jelen közlemény két új technika alkalmazását mutatja be az en bloc gerincdaganat-eltávolítást illetően: a minimálisan invazív feltárások használhatóságát, illetve az O-arm navigáció alkalmazását. Tudomásunk szerint mindkettő újdonságnak számít Magyarországon, sőt nemzetközi viszonylatban is kevés közlemény mutatja be ezen új sebészeti technikákat<sup>9</sup>.

Az en bloc daganateltávolítás nagyon komoly morbiditási kockázatokkal jár, és nagy megterhelést jelent mind a beteg, mind a sebészeti team számára. Ezért az en bloc gerincdaganat-eltávolítás csak azokban az esetekben ajánlható, amelyekben a daganat en bloc eltávolítása a beteg hosszú távú túlélését elősegítheti. Így az en bloc daganateltávolítás elsődlegesen primer gerincdaganatoknál (például chordoma, chondrosarcoma stb.), illetve onkoteam döntése alapján

olyan szoliter gerincmetasztázisok esetében ajánlható, amelyek esetén a primer tumorkontroll teljesnek látszik (például emlődaganatok válogatott esetei, hypernephroma, carcinoid tumor, phaeochromocytoma)<sup>10</sup>.

Az O-arm navigáció használatával pontosan követhető egy műtét előtti, 3 dimenziós műtéti terv, a tervezett osteotomiák biztonsággal elvégezhetőek. A Stefano Boriani által proponált megközelítés, miszerint nem a csigolyát kell en bloc eltávolítani, hanem a tumort<sup>4</sup>, az O-arm navigáció alkalmazásával biztonsággal átültethető a gyakorlatba. Az első bemutatott esetünkben például, az épnek látszó, bal oldali csigolyatestfél megkímélése hosszabb távon segíthet a gerinc stabilitásának megőrzésében, és kisebb eséllyel fordulhat elő csavar/rúdtörés vagy távtartólazulás. Szintén a hosszú távú stabilitás (a beteg életminőségének jobb megőrzése) indokolja a második esetünkben bemutatott csak elülső, minimálisan invazív megközelítést. Így a gerinc dorsalis struktúrái intaktak maradtak, ami hosszú távon nemcsak a stabilitás szempontjából előnyös, hanem szükség esetén a dorsalis fúzió is nagyobb eséllyel, könnyebben kivitelezhető. A harmadik esetben a legnagyobb az esély arra, hogy idővel az implantátumok kilazulnak, a beteg panaszos lesz, és újabb stabilizáló műtetre lesz szükség. Ebben az esetben a csontos fúzió létrehozása nagy kihívást jelent, ugyanis a fuzionálódó ép csontszövetek nagyon távol helyezkednek el egymástól.

A minimálisan invazív elülső feltárások alkalmazását indokolja továbbá, hogy a daganat vérelátását ventral felől már a műtét elején kontrollálni

tudjuk. Ez ahhoz hasonló, amikor a cranialis meningeomáknál a durát körbevágva, a daganatot tápláló erek ellátásával a vérzés szinte azonnal minimálisra csökkenthető.

Ha valaki csak a dorsalis feltárásokban jártas, akkor a csigolyatestben elhelyezkedő daganat eltávolításához a hátulsó, egészséges, sokszor komoly statikai funkcióval bíró csont- és szalagrendszert is el kell távolítani, teljesen indokolatlanul. A minimálisan invazív elülső gerincfeltárások további előnye, hogy obes betegnél (2. eset) könnyebben közelíthető meg a gerinc, mint hátulsó feltárásból. További előnye az elülső megközelítéseknek, hogy a gennyedési kockázat jóval kisebb a dorsalis feltárásokhoz képest<sup>11</sup>. A bemutatott több ülésben végzett műtétek előnye továbbá, hogy kisebb megterhelést jelentenek, mind a betegek, mind a sebészek számára (2 × 4 óra műtéti idő általában előnyösebb, mint 1 × 8 óra).

A bemutatott technikáknak természetesen hátrányai is vannak: nem minden gerincsebész képzett elülső feltárásokban, sokszor érsebész vagy hasi sebész partner szükséges a műtét előkészítése komplikáltabb. Bár meg kell jegyezni, hogy a bemutatott műtétekhez nem vettük igénybe sem hasi, sem érsebész segítségét. Ha a degeneratív gerincbetegségek elülső megközelítésében és a komplikációk elhárításában a gerincsebész tapasztalatot szerez, akkor a bemutatott sebészi megközelítések a daganatok esetében is biztonságosak. Az elülső megközelítések további hátránya a nagyér-sérüléssel járó szövődmények kialakulása, ezek ellátására fel kell készülni. Itt azonban meg kell jegyezni, hogy az elülső feltárások és a műtétek végig mikroszkóp alatt történtek, így egy esetleges érlacerációnál pontosan, azonnal látható az érsérülés, így szinte azonnal ellátható a vérzés. Hasonlóan durasérülés is ellátható a mikroszkópnak köszönhető jó látási viszonyok miatt. A mikroszkóp használata ugyanakkor jelentősen csökkenti a vérzés valószínűségét, mert a tumort tápláló apró erek még az elszakításuk előtt láthatók és koagulálhatók. A mikroszkópos sebészet hátránya, hogy megfelelő képzettség szükséges hozzá, és a tanulási fázis elején a műtéti idő jelentősen hosszab-

bodhat, ugyanakkor a jobb látási viszonyok miatt biztonságosabb lehet a beteg számára.

Összefoglalva, en bloc tumorresekciónál, bármilyen technikával történjen is, mindig mérlegelni kell a beteg túlélését, várható életminőségét és a potenciális morbiditást: van-e értelme a sebészi heroizmusnak? Erre a kérdésre sokszor nem lehet pontos választ adni. A bemutatott első esetben a pozitív onkológiai prognózis ellenére a beteg onkológiailag progrediált. Egy évvel a heroikus műtét után további metasztázisok jelentek meg. Az, hogy az operált magasságban recidíva nem mutatkozott, siker lehet a sebésznek, azonban ismerve a kimenelt, nem biztos, hogy volt értelme az en bloc resekciónak. Az esélyt egy jó prognózisú daganatos betegnek meg kell adni, de az onkológiai prognózisbecslés, mint a bemutatott esetből is látszik, sokszor pontatlan. Ebben az esetben az eredetileg hormonérzékeny daganat fenotípusváltása – egy jóval agresszívabb, kemoterápiát igénylő variánsra – magyarázza az elégtelen szisztémás kontrollt. Az újabb szövettan már hormonellenes kezelésre nem reagáló, „tripla negatív” szövettant igazolt.

A másik két esetben azonban az irodalmi adatok alapján az en bloc resekciónak abszolút indikált volt. Ezekben az esetekben a betegkövetés során dől majd el, hogy volt-e értelme vállalni a morbiditást (2. eset) vagy az esetleges későbbi szövődményt (csavarlazulás, implantátumtörés, fájdalom – 3. eset); ezekre a kérdésekre csak a több éves onkológiai követés adhat majd választ.

A bemutatott sebészi technikák hasznosságáról a kis esetszám miatt még nem lehet egyértelmű véleményt mondani. Az új módszerek alkalmazása nyilván csak akkor fogadható el, ha onkológiai szempontból hosszú távon legalább azonos eredményt tudnak elérni, mint a hagyományos megközelítések.

## TÁMOGATÁS

*A TKP2020-IKA-08 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a Tématerületi Kiválósági Program 2020 (2020-4.1.1-TKP2020) pályázati program finanszírozásában valósult meg.*

## IRODALOM

1. Ciftedemir M, Kaya M, Selcuk E, Yalniz E. Tumors of the spine. *World J Orthop* 2016;7(2):109-16. <https://doi.org/10.5312/wjo.v7.i2.109>
2. Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerling H, et al. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J* 2008;17(11):1488-95. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0763-1>
3. Bauer H, Tomita K, Kawahara N, Abdel-Wanis ME, Murakami H. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27(10):1124-6. <https://doi.org/10.1097/00007632-200205150-00027>
4. Boriani S. En bloc resection in the spine: a procedure of surgical oncology. *J Spine Surg* 2018;4(3):668-76. <https://doi.org/10.21037/jss.2018.09.02>
5. Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H, Fujita T,

- Toribatake Y.* Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(3):324-33. <https://doi.org/10.1097/00007632-199702010-00018>
6. *Boriani S, Saravanja D, Yamada Y, Varga PP, Biagini R, Fisher CG.* Challenges of local recurrence and cure in low grade malignant tumors of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(22 Suppl):S48-57. PMID: 19829277. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181b969ac>
  7. *Varga PP, Lazary A.* Chordoma of the sacrum: “en bloc” total sacrectomy and lumbopelvic reconstruction. *Eur Spine J* 2010;19(6):1039-40. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1460-4>
  8. *Bettegowda C, Yip S, Jiang B, Wang WL, Clarke MJ, Lazary A, et al.* Prognostic significance of human telomerase reverse transcriptase promoter region mutations C228T and C250T for overall survival in spinal chordomas. *Neuro Oncol* 2019;21(8):1005-15. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz066>
  9. *Laratta JL, Weegens R, Malone KT, Chou D, Smith WD.* Minimally invasive lateral approaches for the treatment of spinal tumors: single-position surgery without the “flip”. *J Spine Surg* 2020;6(1):62-71. <https://doi.org/10.21037/jss.2019.12.12>
  10. *Howell EP, Williamson T, Karikari I, Abd-El-Barr M, Erickson M, Goodwin ML, et al.* Total en bloc resection of primary and metastatic spine tumors. *Ann Transl Med* 2019;7(10):226. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.01.25>
  11. *Kasliwal MK, Tan LA, Traynelis VC.* Infection with spinal instrumentation: Review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Surg Neurol Int* 2013;4(Suppl 5):S392-403. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.120783>