

CLINICAL NEUROSCIENCE

75. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2022. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Levodopa-entakapon-karbidopa intestinalis gélinfúzió előrehaladott Parkinson-kórban – Új kezelési lehetőség intrajejunalis levodopa adagolására (Hungarian)

Györfi Bertalan, Baló Botond, Botz Krisztina, Wolfgang H. Jost
Sebési technikák a trigeminusneuralgia microvascularis dekompreszióval történő kezeléséhez (English)

Lixiang Yang, Huilin Cheng

Alemtuzumabterápiával kezelt sclerosis multiplexes betegek követéses vizsgálata a szegedi Sclerosis Multiplex Centrumban (Hungarian)

Fricska-Nagy Zsanett, Füvesi Judit, Kincses Zsigmond Tamás,
Légrádi Dóra, Vécsei László, Klivényi Péter, Bencsik Krisztina

Az oxidatív stressz vizsgálata multifokális motoros neuropathiában szenvedő betegeknél (English)

Patzkó Ágnes, Deli Gabriella, Cseh Tamás, Belezna
Zsuzsanna, Nagy Lajos, Kéki Sándor, Mike Andrea, Pál Endre, Komoly
Sámuel, Illes Zsolt, Csongor Alexandra, Pfund Zoltán

**Ischaemiás stroke-on átesett afáziás személyek olvasási
folyamatainak elemzése (Hungarian)**

Kis Orsolya, Steklács János, Jakab Katalin, Klivényi Péter

Módosult-e a pandémia alatt az ocrelizumabkezelés?

Igen. – Egy központú tapasztalat ocrelizumabkezeléssel (English)

Damla Çetinkaya Tezer, Ipek Gungor Dogan, Melek Colak Atmaca,
Murat Mert Atmaca, Serkan Demir

**Hatékonyabb-e az egy ülésben beadott több lidokaininjekció a migrén
kezelésében? Három hónapos utánkövetési eredmények (English)**

İsmet Üstün, Aygul Tantik Pak, Yildizhan Sengul

**Proximális ülőideg-sérülés a combhajlító in szakadása következtében
(English)**

Ismail Koc, Javid Shafiyev, Bilgin Ozturk, Zeki Odabasi

**Triple combination of levodopa, carbidopa and entacapone
by intrajeunal pump in advanced Parkinson's disease
(Hungarian)**

Bertalan Györfi, Botond Baló, Krisztina Botz, Jost Wolfgang H.

**Surgical technique management of microvascular decompression for
trigeminal neuralgia (English)**

Lixiang Yang, Huilin Cheng

**Follow up examination of multiple sclerosis patients treated
with alemtuzumab in Multiple Sclerosis Centre, Szeged (Hungarian)**

Zsanett Fricska-Nagy, Judit Füvesi, Zsigmond Tamás Kincses,
Dóra Légrádi, László Vécsei, Péter Klivényi, Krisztina Bencsik

**Investigation of oxidative stress in patients with multifocal motor
neuropathy (English)**

Ágnes Patzkó, Gabriella Deli, Tamás Cseh, Zsuzsanna Belezna,
Lajos Nagy, Sándor Kéki, Andrea Mike, Endre Pál, Sámuel Komoly,
Zsolt Illes, Alexandra Csongor, Zoltán Pfund

**Investigation of reading abilities of ischemic stroke patients
with aphasia (Hungarian)**

Orsolya Kis, János Steklács, Katalin Jakab, Péter Klivényi

Does pandemic change the ocrelizumab therapy approach?

Yes. – Single center ocrelizumab experience (English)

Damla Çetinkaya Tezer, Ipek Gungor Dogan, Melek Colak Atmaca,
Murat Mert Atmaca, Serkan Demir

**Are more nerve injections in the same session more effective in migraine
treatment? 3-month follow-up results (English)**

İsmet Üstün, Aygul Tantik Pak, Yildizhan Sengul

**Proximal sciatic neuropathy secondary to hamstring tendon avulsion
(English)**

Ismail Koc, Javid Shafiyev, Bilgin Ozturk, Zeki Odabasi



CLINICAL NEUROSCIENCE

75. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2022. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

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

Tanácsadói szerkesztőség

Bereczki Dániel (Budapest)
Bodosi Mihály (Szeged)
Dóczi Tamás (Pécs)
Freund Tamás (Budapest)
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)
Takáts 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: 0,708 (2021)

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, Húvösvölgyi út 75/A
Postacíme: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, 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
Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt.
(1900 Budapest).
Kézbesítéssel kapcsolatos információk:
(36-1) 767-8262.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Levodopa-entakapon-karbidopa intestinalis gélinfúzió előrehaladott Parkinson-kórban – Új kezelési lehetőség intrajejunális levodopa adagolására (Hungarian) 365
Györfi Bertalan, Baló Botond, Botz Krisztina,
Wolfgang H. Jost

Sebészi technikák a trigeminusneuralgia microvascularis dekompenszióval történő kezeléséhez (English) 369
Lixiang Yang, Huilin Cheng

ÉREDETI KÖZLEMÉNYEK

Alemtuzumabterápiával kezelt sclerosis multiplexes betegek követéses vizsgálata a szegedi Sclerosis Multiplex Centrumban (Hungarian) 377
Fricska-Nagy Zsanett, Füvesi Judit, Kincses Zsigmond Tamás, Légrádi Dóra, Vécsei László, Klivényi Péter, Bencsik Krisztina

Az oxidatív stressz vizsgálata multifokális motoros neuropathiában szenvedő betegeknél (English) 385
Patzkó Ágnes, Deli Gabriella, Cseh Tamás, Belezna Zsuzsanna, Nagy Lajos, Kéki Sándor, Mike Andrea, Pál Endre, Komoly Sámuel, Illes Zsolt, Csongor Alexandra, Pfund Zoltán

Ischaemiás stroke-on átesett afáziás személyek olvasási folyamatainak elemzése (Hungarian) 397
Kis Orsolya, Steklács János, Jakab Katalin, Klivényi Péter

Módosult-e a pandémia alatt az ocrelizumabkezelés? Igen. – Egy központú tapasztalat ocrelizumabkezeléssel (English) 411
Damla Çetinkaya Tezer, Ipek Gungor Dogan, Melek Colak Atmaca, Murat Mert Atmaca, Serkan Demir

Hatékonyabb-e az egy ülésben beadott több lidokaininjekció a migrén kezelésében? Három hónapos utánkövetési eredmények (English) 419
İsmet Üstün, Aygul Tantik Pak, Yildizhan Sengul

ESETISMERTETÉS

Proximális ülőideg-sérülés a combhajlító ín szakadása következtében (English) 429
Ismail Koc, Javid Shafiyev, Bilgin Ozturk, Zeki Odabasi

REVIEW ARTICLES

Triple combination of levodopa, carbidopa and entacapone by intrajejunal pump in advanced Parkinson's disease (Hungarian) 365
Bertalan Györfi, Botond Baló, Krisztina Botz,
Jost Wolfgang H.

Surgical technique management of microvascular decompression for trigeminal neuralgia (English) 369
Lixiang Yang, Huilin Cheng

ORIGINAL ARTICLES

Follow up examination of multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab in Multiple Sclerosis Centre, Szeged (Hungarian) 377
Zsanett Fricska-Nagy, Judit Füvesi, Zsigmond Tamás Kincses, Dóra Légrádi, László Vécsei, Péter Klivényi, Krisztina Bencsik

Investigation of oxidative stress in patients with multifocal motor neuropathy (English) 385
Ágnes Patzkó, Gabriella Deli, Tamás Cseh, Zsuzsanna Belezna, Lajos Nagy, Sándor Kéki, Andrea Mike, Endre Pál, Sámuel Komoly, Zsolt Illes, Alexandra Csongor, Zoltán Pfund

Investigation of reading abilities of ischemic stroke patients with aphasia (Hungarian) 397
Orsolya Kis, János Steklács, Katalin Jakab, Péter Klivényi

Does pandemic change the ocrelizumab therapy approach? Yes. – Single center ocrelizumab experience (English) 411
Damla Çetinkaya Tezer, Ipek Gungor Dogan, Melek Colak Atmaca, Murat Mert Atmaca, Serkan Demir

Are more nerve injections in the same session more effective in migraine treatment? 3-month follow-up results (English) 419
İsmet Üstün, Aygul Tantik Pak, Yildizhan Sengul

CASE REPORT

Proximal sciatic neuropathy secondary to hamstring tendon avulsion (English) 429
Ismail Koc, Javid Shafiyev, Bilgin Ozturk, Zeki Odabasi



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Sanofi-Aventis Zrt. (2. borítóoldal), STADA Hungary Kft. (364. oldal), Roche Magyarország Kft. (376. oldal), Merck Kft. (394–395. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (396. és 410. oldal), Biogen Hungary Kft. (418. oldal és 4. borítóoldal), Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft. (425–427. oldal), Ewopharma Hungary Kft. (3. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar, EBSCO

LEVODOPA-ENTAKAPON-KARBIDOPA INTESTINALIS GÉLINFÚZIÓ ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓRBAN – ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉG INTRAJEJUNALIS LEVODOPA ADAGOLÁSÁRA

GYÖRFI Bertalan, BALÓ Botond, BOTZ Krisztina, Wolfgang H. JOST

Parkinson Klinik Ortenau, Wolfach, Németország



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0365> | www.elitmed.hu

TRIPLE COMBINATION OF LEVODOPA, CARBIDOPA AND ENTACAPONE BY INTRAJEJUNAL PUMP IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE

Györfi B, MD; Baló B, MD; Botz K, MD; Jost WH, MD
Ideggyogy Sz 2022;75(11–12):365–368.

Előrehaladott Parkinson-kórban a szájon át adható gyógyszeres kezelés gyakran nem éri el a kellő terápiás hatást. Az eszköztámogatott terápiás módszerek egyike, a levodopa intrajejunalis adagolása, értékes alternatívának bizonyult. A jól ismert intestinalis levodopapumpa egy modern változata lehetővé teszi a levodopa, karbidopa és entakapon orális hármes kombinációjának további alkalmazását, amellyel sok beteg már előzőleg kezelve volt. Ez, az entakapont is tartalmazó, modern kezelési lehetőség 2021. február óta érhető el Ausztriában és Németországban és a levodopadózis csökkentését is eredményezheti az intestinalis levodopadózishoz (LCIG) viszonyítva. A közeljövőben számos más országban, köztük Magyarországon is egyedi támogatással igényelhető. A pumpa és az intestinalis gélt tartalmazó patron lényegesen kisebb és könnyebb, mint az LCIG-pumpa, ami javítja a terápia elfogadottságát. Egy Svédországban végzett tanulmány a kisebb pumpa magasabb elfogadottsági arányáról és felhasználóbarátabb kezeléstről számolt be a betegek körében. Azonban az entakapon esetlegesen fellépő nemkívánt mellékhatásait nem szabad figyelmen kívül hagyni.

Kulcsszavak: előrehaladott Parkinson-kór, eszközös terápiák, levodopa, LECIG, intrajejunalis pumpa

In advanced Parkinson's disease, oral medication can often no longer achieve sufficient therapeutic success. As one of the device aided therapies, the intrajejunal levodopa administration has been established as valuable treatment option. A modern form of the well-known intestinal levodopa pump offers the opportunity to continue the oral triple combination of levodopa, carbidopa and entacapone that many patients already use. Since February 2021 this modern option is available in Austria and Germany which also contains entacapone, whereby levodopa can be saved. In many other countries, including Hungary, approval is expected in the near future. The pump and cartridge are significantly smaller and lighter than in the LCIG pump which should improve the acceptance of the therapy. The higher acceptance of the smaller pump and the improved user-friendliness has already been reported in an observational study from Sweden. The unwanted effects of entacapone have to be considered.

Keywords: advanced Parkinson's disease, device-aided therapies, levodopa, LECIG, intrajejunal pump

Levelező szerző (correspondent): Dr. GYÖRFI Bertalan, Parkinson Klinik Ortenau, Kreuzbergstr. 12-16, D-77709, Wolfach, Németország. E-mail: b.Gyoerfi@parkinson-klinik.de
<https://www.orcid.org/0000-0002-2316-1523>

Érkezett: 2022. június 21. Elfogadva: 2022. augusztus 31.

A levodopa intrajejunalis alkalmazása pumpával (levodopa-karbidopa intestinalis gél, LCIG) bevett kezelési lehetőség¹, amennyiben a szájon át szedett gyógyszerekkel már nem lehet kelően egyenletes hatást elérni. Hosszú ideig csak egyfajta pumpa volt kereskedelmi forgalomban (LCIG/Duodopa®). Az LCIG levodopából és karbidopából (20 mg/5 mg/ml) álló gél, amelyet kazettában (100 ml) tárolnak, és gastrostomán keresztül a jejunumba fecskendeznek². Ez az eljárás minimálisan invazív, melynek hatékonysága nasojejunalis szondával előzetesen tesztelhető³. A levodopadózis általában jelentősen magasabb az LCIG-pumpával, mint szájon át történő beadás esetén^{2, 4}. Az LCIG hátránya, hogy a már levodopa/DDI/COMT-inhibitor kombinációval kezelt betegeket levodopa/DDI-re kell visszaállítani.

Az intrajejunalis levodopa (LCIG) alkalmazására vonatkozó evidenciák gyarapodtak az elmúlt években, egyrészt a hosszú távú tapasztalatoknak, másrészt egy kontrollált vizsgálatnak köszönhetően^{5, 6, 9}. Az MDS (Movement Disorder Society) jelenlegi értékelése szerint az LCIG-t az előrehaladott stádiumú motoros szövődmények kezelésére ajánlják⁴. Ez a terápia azonban gastrointestinalis és helyi szövődményekkel, valamint ritka, de lehetséges axonalis neuropathiákkal és Guillain-Barré-szerű szindrómával járhat^{2, 6}.

A levodopa intestinalis adagolása újabb, entakapont tartalmazó készítményben

A levodopa-entakapon-karbidopa intestinalis gél (LECIG) számos előnyt kínál az orális terápiákkal vagy az entakapon nélküli intestinalis terápiával szemben. A levodopa továbbra is a leghatékonyabb és legjobb gyógyszer a Parkinson-kór (PD) kezelésére. A levodopa toxicitásával kapcsolatos korábbi aggodalmakat nem sikerült kontrollált vizsgálatokban kimutatni. Az adatok azt mutatják, hogy a magas koncentrációjú levodopa az UPDRS-pontszám jelentős javulását eredményezi 40 hetes kezelés, majd egy ezt követő 2 hetes kimosási időszak után, az alacsonyabb dózisokhoz vagy a placebohoz viszonyítva⁷. Ha közvetlenül a bélrendszerbe adagoljuk a levodopát, az előrehaladott parkinsonos betegnél elkerülhetők az orális adagolás tipikus problémái, így például a nyelési zavar, a késleltetett gyomorürülés és a levodopa felszívódási zavara fehérjében gazdag étrend miatt. A cél az állandó levodopaellátás biztosítása,

1. táblázat. A pumpák és a patronok összehasonlítása

	LCIG-pumpa	LECIG-pumpa
Méret (hosszúság × szélesség)	197 × 100 mm	152 × 55 mm
Súly patronnal együtt	500 g	230 g
Patron mérete	100 ml	50 ml
Áramlási sebesség	0–20 ml/h	0–20 ml/h
Adagolás pontossága	± 10%	± 3%

ezáltal a megfelelő mobilitás elérése, valamint a dyskinesia elkerülése.

Egy randomizált kettős vak vizsgálat megerősíti az intestinalis adagolás nagyobb hatékonyságát az orális terápiához képest, lényegesen hosszabb on- és rövidebb off-fázisokkal⁸. Az entakaponnal való kombináció növeli a biológiai hozzáférhetőséget, ami lehetővé teszi a levodopa alacsonyabb dózisainak alkalmazását az entakapon nélküli LCIG-terápiához képest.

Figyelem: Azok a betegek, akiknél entakapon vagy tolkapon hatására hasmenés alakult ki, nem kezelhetők LECIG-gel. Ha a beteg korábban nem kapott entakapont vagy tolkapont, a hasmenés kialakulásának lehetőségével számolni kell. Az **1. táblázat** bemutatja az LCIG- és a LECIG-pumpák és -patronok összehasonlítását.

A LECIG alkalmazásával kapcsolatos tanulmányok áttekintése

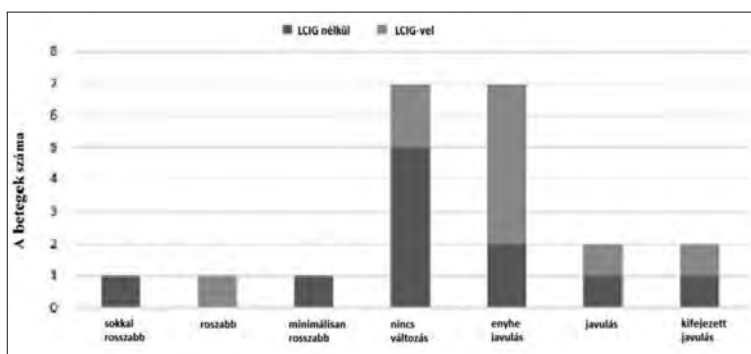
Egy randomizált, nyílt, kétnapos keresztezett vizsgálatban 11, előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő beteg kapott 14 órás infúziót LECIG-ből, illetve standard levodopa-karbidopa gélből (LCIG)⁹. Az LCIG szokásos reggeli adagja 80%-ának (n = 5) vagy 90%-ának (n = 6) megfelelő LECIG-dózist, illetve az LCIG fenntartó adagjának 80%-át és a kiegészítő adagok 80%-át alkalmazták. A levodopa biohasznosulása 14 órás infúzió keresztül a LECIG esetében körülbelül egyharmaddal volt magasabb, mint az LCIG esetében^{9, 10}. A vizsgálat tehát azt mutatta, hogy csökkentett levodopadózissal összehasonlíthatóan hatékony stabil levodopaplazmaszint érhető el. E tanulmány⁹ szerint az LCIG és a LECIG közvetlen összehasonlítása a levodopa adagjának 34%-os csökkentését eredményezi hasonló klinikai hatékonyság mellett, amelyet a hétlépcsős kezelési válasz skálával (Treatment Response Scale, TRS) értékelték.

A 2017-es crossover vizsgálat⁹ adatai alapján további elemzéseket végeztek egy farmakokinetikai modell segítségével¹¹. A kutatás célja az volt, hogy kiderítsék, melyik adagolási séma a legjobb, mivel

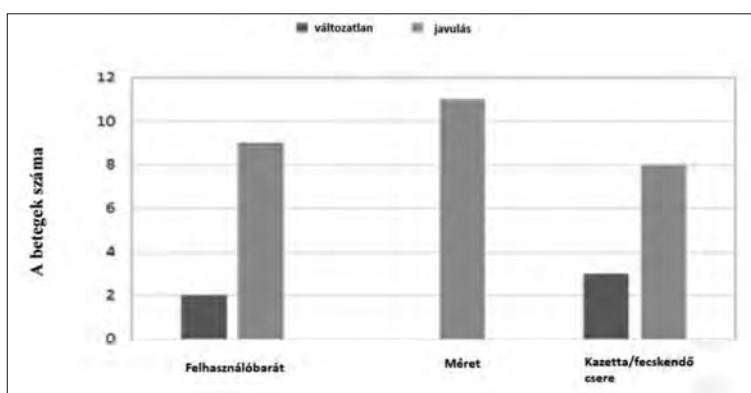
a crossover vizsgálatban választott beállítások nem vezettek optimális eredményre. Az adagolási modellezésbe különböző tényezőket vontak be, például a felszívódási sebességet, a relatív biológiai hozzáférhetőséget, a centrális és perifériás megoszlási térfogatot, a látszólagos és a kompartmentek közötti clearance-t, valamint a testsúlyt és a táplálékbevitelt. Az 1000 adatsor/szimuláció elemzése alapján az LCIG-adag 100%-os reggeli adagja + az LCIG-adag 65%-ának megfelelő folyamatos fenntartó adag az LCIG-adag LECIG-re való átszámolásának lehető legoptimálisabb módja¹¹.

Ezen túlmenően a levodopát lebontó enzimek genetikai enzimvariabilitásának hatását is vizsgálták, hogy kiderítsék, miért nem emelkedett minden betegnél ugyanolyan mértékben a levodopa plazmakoncentrációja. A katechol-O-metiltransferáz és a dopa-dekarboxiláz vizsgált polimorfizmusai elméletileg magasabb és alacsonyabb enzimaktivitáshoz vezethetnek. Az értékelés azonban nem mutatott egyértelmű kapcsolatot a betegek genetikai változatai és a farmakokinetika között. A szerzők a korlátozott adathalmaz alapján azt feltételezték, hogy az enzimstátusz nem játszik szerepet a LECIG-re való beállításban, különösen azért, mert minden egyes betegnél egyénileg titrálják ki a szükséges dózist¹¹.

A Lecigon® svédországi engedélyezését követően Dag Nyholm kutatócsoportja megfigyeléses vizsgálatot végzett¹². A vizsgálat középpontjában a terápia hatékonysága és biztonságossága, valamint a pumpa felhasználóbarát volta állt. Huszonnégy beteg (köztük 11 nő) 72 éves medián életkorról és 16 éves medián betegségtartammal átlagosan 7,0 ml (140 mg) levodopát kapott reggeli adagként, 2,5 ml/h folyamatos dózissal (50 mg/h) és 1,0 ml (20 mg) extra adagot egy 305 napos medián megfigyelési időszak alatt. A betegek felét közvetlenül LCIG-ről LECIG-kezelésre váltották; a korábbi LCIG-dózis alapján a reggeli adag 100%-át, a fenntartó adag 76%-át és az extra adag átlagosan 92%-át adták be. Öt beteg hagyta abba a LECIG-t, három hasmenés miatt (valószínűleg entakapon okozta). A többi beteg elégedett volt; a legtöbbjük örült a LECIG-pumpa méretének és súlyának. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a LECIG alkalmas hosszú távú terápiára, az LCIG-hez



1. ábra. A betegek értékelése a LECIG-terápia általi parkinsontünetek javulására vonatkozóan (n= 21)



2. ábra. Az LCIG-ről LECIG-re váltott betegek pumpajellemzőinek összehasonlítása

hasonló hatékonysággal és az orális levodopa/karbidopa/entakaponhoz hasonló biztonságossággal rendelkeznek¹².

A klinikai globális javulás kérdőívben a korábban pumpás kezelésben nem részesült betegek 70%-a (n = 10) számolt be a Parkinson-kór tüneteinek javulásáról (1. ábra).

A korábban LCIG-terápiával rendelkező betegek többsége javulást tapasztalt a felhasználóbarát kezelés és a patroncsere tekintetében. Minden beteg jelentős javulást észlelt a pumpa méretét illetően (2., 3. ábra).

A LECIG még a hosszabb kezelési időszak alatt is általában jól tolerálható. A teljes időszak alatt hét betegnél jelentkeztek mellékhatások, amelyek négy betegnél a terápia megszakításához vezettek (három betegnél hasmenés, egy betegnél hallucinációk miatt). A vizsgálócsoport úgy döntött, hogy megengedik az esetlegesen entakaponnal összefüggően jelentkező hasmenéssel küzdő betegeknek a LECIG-pumpa kipróbálását, hogy lássák, számít-e az adagolás módja. Úgy tűnik, hogy az entakapon szájon át vagy bélrendszeri úton történő alkalmazástól függetlenül hasmenést okoz. Összesen három



3. ábra. Pumpaalkalmazás

beteg hunyt el (egy beteg Covid-19, egy beteg szív-roham következtében, egy beteg a használat abbahagyása után).

A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a LECIG-terápia általában jól tolerálható, és hosszú távon is alkalmazható. Ezen túlmenően a betegek által jelzett hatékonysága is jó. Az új módszer jó felhasználóbarátságot mutat, és a betegek általában elégedettek a pumpa méretével, bár indokolt a szoftver további technikai fejlesztése¹².

Következtetések

A levodopa intrajejunalis beadása hasznos kezelési lehetőség előrehaladott Parkinson-kórban. Eddig csak egy szolgáltató kínált levodopagélt, amelyet PEG-J-n keresztül pumpa segítségével juttattak a jejunumba. Ez folyamatos levodopaadagolást tesz lehetővé közvetlenül a jejunumba, ami állandó levodopaszintet tart fenn a szérumban. 2021 februárja óta Németországban és néhány más európai országban egy másik, eltérő típusú pumpával működő készítmény is elérhető. Ez az eljárás körülbelül egyharmadával csökkentheti

a levodopa szükséges adagját. A pumpa kisebb, könnyebb és csendesebb. Az entakapon hozzáadásával hasmenés léphet fel, amire mindenképpen figyelni kell.

ÉRDEKELLENTÉT

Professzor dr. Wolfgang Jost a következő vállalkotoknak dolgozik vagy dolgozott tanácsadóként és előadóként: Abbvie, Bial, Desitin, Stadapharm, UCB, Zambon.

IRODALOM

1. Antonini A, Jost WH. Intrajeunale Levodopa- und Apomorphin-Infusion zur Therapie motorischer Komplikationen bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018;86(S 01):S5-S9. <https://doi.org/10.1055/a-0646-4164>
2. Sudmeyer M, Ebersbach G, Holtmann M, et al. Practical use of the levodopa pump. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016; 84(7):404-10. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104503>
3. Vijjaratnam N, Hewer S, Varley S, et al. Levodopa carbidopa intestinal gel: is the naso jejunal phase a redundant convention? *Internal Medicine Journal* 2018; 48:469-71. <https://doi.org/10.1111/imj.13754>
4. Jost WH. *Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms* (Unimed-Verlag, Bremen, 2020).
5. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord* 2015;30(4):500-9. <https://doi.org/10.1002/mds.26123>
6. Jost WH. Unwanted effects and interaction of intrajeunal levodopa/carbidopa administration. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(4):447-58. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.896336>
7. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease *The New England Journal Medicine* 2004;351:2498-508. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa033447>
8. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajeunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13(2):141-9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70293-X)
9. Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord* 2017;32(2):283-6. <https://doi.org/10.1002/mds.26855>
10. AB LP. Lecigon intestinal gel ENG SmPC (Ed.^(Eds); 2021)
11. Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism. *Sci Rep* 2020;10(1):18057. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75052-2>
12. Othman M, Widman E, Nygren I, Nyholm D. Initial experience of the levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in clinical practice. *J Pers Med* 2021;11(4):254. <https://doi.org/10.3390/jpm11040254>

SURGICAL TECHNIQUE MANAGEMENT OF MICROVASCULAR DECOMPRESSION FOR TRIGEMINAL NEURALGIA

Lixiang YANG, Huilin CHENG

Department of Neurosurgery, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, China



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0369> | www.elitmed.hu

SEBÉSZI TECHNIKÁK A TRIGEMINUSNEURALGIA MICROVASCULARIS DEKOMPRESSZIÓVAL TÖRTÉNŐ KEZELÉSÉHEZ

Yang L, MD; Cheng H, PhD

Ideggyogy Sz 2022;75(11–12):369–375.

Trigeminal neuralgia is a severe neuropathic disorder, affecting the distribution area of the trigeminal nerve and often impairs the quality of life of patients. More and more scholars agree that one of the pathogenesis of trigeminal neuralgia is due to the demyelinating lesion caused by vascular compression or arachnoid bundle wrapping on the root exit zone of trigeminal nerve. In this regard, the most effective method is microvascular decompression, which can relieve the compression of the offending vessels and the thickened arachnoid on the trigeminal nerve. However, it still has some disadvantages, such as the possibility of fatal complications. In recent years, with the advancement of neurosurgical treatment technology, new progress has been made in microvascular decompression. This article mainly introduces the surgical techniques and new methods of the microvascular decompression.

Keywords: *trigeminal neuralgia, microvascular decompression, surgical techniques, complication, superior petrosal vein*

A trigeminusneuralgia a trigeminusideg eloszlási területét érintő, súlyos neuropathiás rendellenesség, ami gyakran a betegek életminőségének romlásával jár együtt. Egyre több idegtudós egyetért abban, hogy a trigeminusneuralgia hátterében álló egyik ok a trigeminus ideggyök kilépési zónájának demielinizáló laesiója, amit vascularis kompresszió vagy az arachnoidalis köteg szorítása okoz. Ebből következően a leghatékonyabb kezelési mód a microvascularis dekompresszió, ami feloldja az erek és a megvastagodott arachnoidalis köteg szorítását a trigeminusidegről. Mindazonáltal, a microvascularis dekompresszióknak számos hátránya is van, így például fatális komplikációkkal járhat. Az elmúlt években azonban az idegsebészeti technológia sokat fejlődött, így előrehaladás történt a microvascularis dekompresszió módszereiben is. Tanulmányunk bemutatja az új sebészeti technikákat és a microvascularis dekompresszió új módszereit.

Kulcsszavak: *trigeminusneuralgia, microvascularis dekompresszió, sebészeti technikák, komplikáció, vena petrosus superior*

Correspondent: Dr. Huilin CHENG, Department of Neurosurgery, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University; Nanjing 210009, Jiangsu, China. E-mail: chenghlzd@126.com
<https://www.orcid.org/0000-0002-9107-6179>

Érkezett: 2021. április 10. Elfogadva: 2021. október 2.

Primary trigeminal neuralgia (TN) is an uncommon unilateral paroxysmal pain with a rapid, severe, and electric shock-like pain due to trigeminal nerve damage mainly triggered by innocuous stimuli. According to statistics, in most cases, the age of the first onset of TN is between 50 and 60 years old age, and it is more common in women

than men. Moreover, more than the average patient begins to have initial symptoms after 40 years old age¹.

The incidence of primary TN is about 5 for 100,000 people per year, and a large number of studies have agreed that the nerve root exiting from the pons is chronically compressed by surrounding

blood vessels, which causes the demyelination of the compressed parts, which in turn makes the pain and touch abnormal. Among these culprit's vessels, the superior cerebellar artery (SCA) accounts for 75%, the anterior inferior cerebellar artery (AICA) accounts for 10%, and the veins account for 7%². At present, there are many treatment methods for TN. Medication interventions are the first-line therapy, and less invasive treatment methods such as percutaneous balloon compression, stereotactic radiosurgery, trigeminal rhizotomy, and microvascular decompression (MVD) proved to be effective treatment methods by a large number of studies.

Gardner was the first to perform MVD, which could separate the offending vessel from the trigeminal nerve root exit zone (TREZ) and was popularized by *Jannetta* in 1967³. However, this technique is not perfect, some patients can not completely relieve symptoms after MVD, and many works of literature report that it has a recurrence rate of 3~30%, which brings much pain to patients. Many scholars have recently proposed some techniques and procedures to refine the MVD surgical technique for this reason⁴.

Pre-surgical assessment

First of all, accurate clinical diagnosis of TN plays a critical role in achieving a good prognosis after MVD. Before surgery, the neurosurgeon must perform a complete neurological examination of the patient and make the correct diagnosis according to the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies guidelines⁵. Secondly, the preoperative assessment to elaborate the structure of the vascular compression area is an important part. As a routine clinical imaging examination of TN, three-dimensional fast-imaging employing steady-state acquisition (3D FIESTA) or three-dimensional time-of-flight sequence magnetic resonance angiography (3D-TOF MRA) examinations were performed on all patients before surgery to provide the morphology of blood vessels around the trigeminal nerve and the structural information of the posterior cranial fossa. Magnetic resonance examination can detect whether TN secondary to tumors or cysts, and can also identify trigeminal nerve atrophy, deformation, or bending. At the same time, it can help to determine whether this blood vessel is the superior cerebellar artery, anterior inferior cerebellar artery, or vein before surgery, which is very helpful for neurosurgeons in performing surgery.

ABBREVIATIONS

AICA: anterior inferior cerebellar artery
 BAEPs: brainstem auditory evoked potentials
 CSF: cerebrospinal fluid
 3D FIESTA: three-dimensional fast-imaging employing steady-state acquisition
 3D-TOF MRA: three-dimensional time-of-flight sequence magnetic resonance angiography
 MRI: magnetic resonance imaging
 MVD: microvascular decompression
 SCA: superior cerebellar artery
 SPV: superior petrosal vein
 TN: trigeminal neuralgia
 TREZ: trigeminal nerve root exit zone
 TREZ: trigeminal nerve root exit zone
 VBA: vertebrobasilar artery

Interposition techniques

In all cases the conventional lateral suboccipital retrosigmoid approach was used under general anesthesia⁶. After dural opening, the neurosurgeon first identified the trigeminal nerve, then gently dissected the arachnoid around the trigeminal nerve with sharp microscissors, and gradually exposed TREZ through the natural subarachnoid space to find offending vessels. According to statistics, SCA is the most common offending vessel, but other small arteries, pure venous compression, multivessel arteries and veins compression have also been reported. When the culprit's vessel is detected, the prosthesis is placed between the trigeminal nerve and the offending vessel to achieve the purpose of decompression in the traditional MVD. A study reported that various prostheses, such as autologous fascia, fat, muscle, and different kinds of non-absorbable or absorbable foreign materials were used in MVD⁷. Among them, Teflon is the most widely used prosthetic material. It is elastic and soft with good neural tissue compatibility making it a shock absorber for MVD. A neurosurgeon makes shredded Teflon fibers into a cigar shape or shreds Teflon sponge as an inserted material as usual⁸. However, these Teflon fragments sometimes shift or adhere to the trigeminal nerve, which will reduce the decompression effect. When overfilling Teflon, it causes new compression to the trigeminal nerve, even distorts the surrounding vessels, affects the blood supply and causes ischemic stroke⁹. These will lead to the failure and recurrence of MVD.

Recently, *Jiao* and his colleagues¹⁰ have proposed surgical techniques for using Teflon. Teflon fiber was torn into flocculence and gathered into a ball. Then it was placed in the compressed position of the trigeminal nerve. In the second step, it gently spreads out from the center of the spherical Teflon to the periphery to form a nest-shaped prosthesis under the use of microscissors. It improves the decompressive effect by increasing the nest-shape compressible space, also reduces the use of Teflon. Besides, this low-density hollow structure facilitates the flow and circulation of cerebrospinal fluid, flushing away the blood clots left during surgery, and reduces the chance of adhesion between Teflon and trigeminal nerve and the formation of granulomas. As *Vishwaraj Ratha* described¹¹, the culprit vessel and the trigeminal nerve were first divided by a Teflon pledget, and then a fat globule was placed between the Teflon and the trigeminal nerve. They called this Fat-Teflon sandwich technique and thought it could prevent the occurrence of Teflon granuloma.

However, the technique of implanting materials during MVD is facing increasing challenges, because various implant materials may compress or adhere to the trigeminal nerve, resulting in recurrence of symptoms. Recently, many studies have suggested that we should not just place a prosthesis between the culprit vessel and the trigeminal nerve as much as possible, and the culprit vessel should be removed from the site of vascular compression reliably and thoroughly.

Transposition techniques

More and more scholars have advocated the “vascular transposition” technique first proposed by *Fukushima* in recent years¹². They believe that to solve the problem once and for all requires the trigeminal nerve and the oppressive blood vessels to be permanently separated while nothing coming into contact with the trigeminal nerve. In his article, *Sindou* wrote that patients with TN treated with the “no touching” technique had a better long-term prognosis than those treated with the „touching” technique¹³.

But the “transposition technique” is not suitable for all TN. Depending on the situation, different surgical techniques are needed to achieve the purpose of vascular transposition. When the offending vessel was SCA, *Masuoka*¹⁴ first sutured 5-0 thread to the center of the tentorium cerebelli to avoid the sinuses and arteries near the edge of the tentorium

cerebelli. Then, he passed the surgical suture around the SCA and tied it into a sling, checking whether the offending vessel twisted. If the compression vessel was AICA, transposed it toward the caudolateral with a surgical suture stitched to the petrous dura. *Meybodi* used a similar method to treat patients with TN that recurred after previous MVD and achieved good results. Besides, *Gonzalez-Quarante*¹⁵ wrapped around the SCA in the fenestration with a sizable fenestrated clip, and then closed the blades to attach it to the adjacent dural flap.

These methods do a good job of pulling the involved vessels away from the compression point, and there is no implant material in the place where the trigeminal nerve compression generates, which reduces the recurrence rate and the complications rate related to the interposing material to a certain extent. But this technique requires more working space and more time to manipulate the culprit’s vessels and to attach them to the dura, which poses a challenge for neurosurgeons, because in the process, it is easy to damage the culprit vessels and their branches, including some veins that have to be sacrificed to create a sufficient working space, which may cause infarction. Besides, it may also cause vascular distortion, vasospasm, or affect the eighth cranial nerve due to excessive retracting of the cerebellum, resulting in deafness.

Recently, someone has come up with a relatively simple technique for transposing and fixing the culprit’s vessels. *Otani*¹⁶ utilized an elastic, shapeable TachoSil soaked with fibrin glue to anchor the offending vessels to the adjacent dura mater during MVD. It allows him to quickly and accurately transpose the culprit’s vessels and reduce the complications related to intraoperative procedures. However, this technique still has the possibility of kinking of the offending vessels, and some biomedical glue problems are also involved, such as the transmission of prion diseases and whether the adhesion is sufficient to ensure lasting separation.

In the cases of vertebrobasilar artery (VBA) compression, some techniques may not be suitable. According to some literature reports, VBA accounts for 2–7.7% in TN as an offending vessel¹⁷. In previous MVD, neurosurgeons usually only placed prosthetic material between the compressed trigeminal nerve and the VBA, but the prognosis of patients after MVD was not good. It is related to the characteristics of VBA. First of all, it is difficult to move with its large size, bad elasticity, and relative stiffy. Second, some segments of VBA can be atherosclerotic. Some small plaques may fall off and

cause stroke during traction. Third, VBA sends out many important perforating branches to the brainstem, limiting the movement of VBA. These features increase the complexity of the surgery, prolong the surgery time and bring more complications.

In this case, *Raabe*¹⁸ proposed a strip-clip technique that could achieve a lasting decompression effect in which he made a small hole at each end of a strip of equine collagen sheet and then used it to wrap around the VBA into a sling. Then, he used a mini aneurysm clip to pass through these two holes and move to the adjacent dura to determine the best position for the lightest part of the VBA. Then he used microscissors to make a hole in the dura at this position and fix the strip-clip to the petrous dura with a branch of the clip passing through the hole. It was a direct technique of „no touching” without any implanted material placed on the trigeminal nerve. Through retrospective analysis, *Liu*¹⁹ believes that the biomedical glue sling is very efficient and relatively safe for patients with the vertebral artery as an offending vessel.

The above techniques represent different series of transposition techniques. But no one technology is suitable for all situations, and it still needs to be combined with the interposition technique if necessary. Only with adequate preoperative assessment can the most beneficial method be determined for the patient.

Management of veins

Many studies have reported that arteries are the main offending vessels in TN, but more and more reports related veins as well. According to the literature, venous compression alone accounts for 5-18% of the causes of TN²⁰. Some people believe that the main reason for the recurrence of TN symptoms or inadequate decompression after MVD may be the venous compression. These veins, such as the transverse pontine and middle cerebellar peduncle, are mainly the trunk or branch of the superior petrosal vein (SPV). They are often encountered during MVD and are an important anatomical landmark for this surgery.

But at the same time, we also know that some of these veins are responsible for draining the deep part of the brainstem, which is very important, and sacrificing these vessels can cause fatal complications, including hemorrhage, brain edema, and even death. Besides, compared to the arteries, some veins adhere to the surface of the brainstem or trigeminal nerve more tightly, and the walls of these

veins are so thin and inelastic that it is difficult and dangerous to dissect and separate them. Finally, some anatomical variations in venous drainage paths make it difficult for surgeons to determine whether a vein can be sacrificed during surgery. The above characteristics of these veins make them difficult to handle during MVD.

Feng and his team believe that every effort should be made to preserve drainage veins²¹. They used a suction pipe with a diameter of 2 mm as a reference during surgery to divide the diameter of these veins into three categories: large vein (diameter > 2.0 mm), medium vein (diameter > 1.0 mm but < 2.0 mm), and small vein (diameter < 1.0 mm). Then, different strategies are adopted depending on the size of these offending veins. They recommended that the large veins needed to be thoroughly dissected and separated with interposed technique, as these veins can cause severe complications if damaged. As for medium-sized offending veins, especially those draining the brainstem, it will be better to preserve them under the interposed technique. The small offending vein is too delicate to be interposed with a prosthetic material, and its impact on venous drainage is relatively limited, so it is recommended to be sacrificed. But during this procedure, the bipolar coagulation cannot touch the trigeminal nerve, and the current must be low. They think these techniques are very adaptable in reducing the complications caused by venous sacrifice.

Many scholars have also agreed on the principle of preserving the vein as much as possible. Some people have used the biological glue sling technique to adhere some suitable veins to the adjacent petrosal dura²². However, others believe that only by sacrificing the offending vein can TN be thoroughly cured. They also suggest including the sacrifice of the SPV in the standard MVD approach. In their opinion, the cause of coma, brain edema, or hemorrhage after MVD is not only the venous sacrifice but also includes sinus thrombosis, excessive traction for preserving the veins or cutting off an unknown artery, etc²³. The causal relationship between SPV sacrifice and cerebellar or brainstem infarction is overestimated. They also think that there may be some risks in trying to preserve the vein, such as the increased risk of reoperation, a decrease in success rate owing to the vein blocking access to the TN, or secondary hydrocephalus caused by blood accumulated in the cerebral cisterns after unintended vascular rupture. Therefore, venous sacrifice can better ensure that the operation achieves its primary purpose - relieving pain, especially for those patients who suffer from TN for a long time²⁴.

So far, there is still no universally accepted guideline on venous management during MVD. As a result, surgeons are often confused whether the veins should be sacrificed or preserved. Recently, studies have reported that indocyanine green angiography and venous occlusion test using a mini clip and brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) can help surgeons evaluate the drainage of veins and whether they can be sacrificed²⁵. However, these techniques still cannot accurately determine the risk of venous sacrifice.

The intraoperative management of veins needs to be further explored, based on full understanding of the anatomical structure of the SPV. With the help of magnetic resonance imaging (MRI) data and more intraoperative monitoring technologies in the future, we can finally determine whether a vein can be sacrificed or preserved.

Awake MVD

According to the literature, the rate of immediate pain relief after MVD is as high as 95 - 97%. However, there are still some patients whose pain has not improved and may have to undergo surgery again, which brings a heavy burden to them. One of the reasons of the failure is the lack of an intraoperative neuroelectro-physiological monitoring indicator that can detect the effect of decompression immediately during surgery. In recent years, awake craniotomy has been widely used in glioma resection, carotid endarterectomy, functional surgery, and even cerebral aneurysm clipping²⁶. In 2018, *Abdulrauf* and his colleagues first published an article on the effects of “awake MVD” in the treatment of TN²⁷. When the trigeminal nerve is completely exposed, they assess the pain relief gradually before and after decompression under intraoperative electrophysiological monitoring. This technique can help surgeons perform further manipulations that are more beneficial to the patient according to his response during the surgery. For example, it can help determine the necessity and range of internal neurolysis or selective partial rhizotomy, which are effective supplementary means to MVD to achieve complete pain relief. Not only that, but it can also help surgeons find some hidden culprit vessels that are negative in MRI, thereby further improving the success rate of MVD and reducing the chance of insufficient decompression and reinterventions.

In general, awake MVD is an efficient and feasible surgical procedure with a great prospect in the future. However, with few related reports at

present, more patients and their long-term follow-up data need to further investigations.

Endoscopic MVD

MVD has been considered an effective and durable treatment for TN since it was proposed for the first time²⁸. Traditional MVD uses microscopes, through which the surgeon can achieve good results with skill and carefulness. But there is a nonnegligible limitation: the surgeon can only visualize objects directly ahead, not those structures that are outside the direct field of view. Especially for some patients with abnormal or very complicated anatomic structures of the posterior cranial fossa, sometimes it is difficult to obtain a good visualization for deep structures to identify the offending vessels²⁹. Besides, retracting the cerebellum and sacrificing part of the SPV in conventional MVD may be unavoidable to sufficient exposure to the TREZ. These are risk factors that may lead to failure of MVD or serious complications.

In recent years, in addition to the revolution of anterior skull base surgery, endoscopy has been widely used as an imaging tool in neurosurgery. As early as 1917, Doyen applied the endoscopic technique of posterior fossa to trigeminal rhizotomy³⁰. Not long before, *O'Donoghue* and his colleagues presented the advantages of endoscopy in the operation of a cerebellopontine angle compared with microscopy. With the development of endoscopic technique, more and more reports about the role of fully endoscopic technique and endoscope-assisted technique in MVD have generated.

Unlike microscopes, endoscopes have better lighting and panoramic view and show the deep structure of CPA more clearly. For the endoscope, it is easy to adjust its angle and depth of the surgical visual field, so to examine the hidden area of TREZ. It is reliable in detecting compressed blood vessels and ensuring adequate decompression. About 8% of the cases in which vascular compression could not found under the microscope could be examined by endoscopy. Moreover, patients no longer need to be repositioned during surgery³¹. Besides, endoscopy is less invasive because it requires only a smaller bone window, less cerebrospinal fluid (CSF) drainage, less damage to the perforating arteries and the SPV, and avoids the traction of the cerebellum and surrounding cranial nerves. Therefore, the endoscopy technique may improve the success rate of MVD and effectively decrease the incidence of complications²⁹.

However, endoscopy has some limitations of its

own. First of all, if the blood vessel ruptures during the surgery, it would obscure the endoscopic display, and even break the surgery, making hemostasis more difficult. Second, the endoscope can only provide vision at the tip, not backward or on both sides. At the same time, the endoscope can continue to produce heat. It is necessary to avoid excessive contact with adjacent tissues during the surgery to prevent damage to surrounding structures. Third, some endoscopes do not have a three-dimensional image and lack a sense of depth. Extensive endoscopic training to apply in delicate microsurgery operations is required for surgeons, which gives the long learning curve of endoscopes. Fourth, endoscopy occupies part of the space in the bone window, and the surgeon needs to hold it with one hand during surgery, which to some extent, limits its dexterity.

At present, there is no accepted selection criterion for using a microscope or endoscope in MVD. Neurosurgeons should be proficient in both techniques, which are complementary rather than competitive. Only in this way can we take full advantage of each method to bring the best outcome to patients with TN.

REFERENCES

1. *Bovaira M, Penarrocha M, Penarrocha M, Calvo A.* Conventional radiofrequency treatment in five patients with trigeminal neuralgia. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2013;18(1):e76-80. <https://doi.org/10.4317/medoral.17372>.
2. *Apra C, Lefaucheur JP, Le Guerinel C.* Microvascular decompression is an effective therapy for trigeminal neuralgia due to dolichoectatic basilar artery compression: case reports and literature review. *Neurosurg Rev* 2017;40(4):577-82. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0812-5>.
3. *McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK.* Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg* 1999;90(1):1-8. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.1.0001>.
4. *Tomasello F, Esposito F, Abbritti RV, et al.* Microvascular Decompression for trigeminal neuralgia: technical refinement for complication avoidance. *World Neurosurg* 2016;94:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.097>.
5. *Crucchi G, Gronseth G, Alksne J, et al.* AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15(10):1013-28. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x>.
6. *Heinskou TB, Rochat P, Maarbjerg S, et al.* Prognostic factors for outcome of microvascular decompression in trigeminal neuralgia: A prospective systematic study using independent assessors. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 2019;39(2):197-208. <https://doi.org/10.1177/0333102418783294>.
7. *Banczerowski P, Czigleczyk G, Nyary I.* Long-term effectiveness of an ad hoc tailored titanium implant as a spacer for microvascular decompression in the treatment of trigeminal neuralgia caused by megadolichoectatic basilar artery anomaly: 9-year follow-up. *J Neurosurg* 2014;121(6):1492-6. <https://doi.org/10.3171/2014.8.JNS132445>.
8. *Alakandy L.* Ring graft technique: A unique modification for ensuring an effective microvascular decompression. *Neurol India* 2018;66(6):1692-3. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.246230>.
9. *Pressman E, Jha RT, Zavadskiy G, et al.* Teflon or Ivalon(R): a scoping review of implants used in microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurg Rev* 2020;43(1):79-86. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01187-0>.
10. *Jiao Y, Yan Z, Che S, et al.* Improved Microvascular decompression in treating trigeminal neuralgia: Application of nest-shaped teflon fibers. *World Neurosurg* 2018;110:e1-e5. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.138>.
11. *Ratha V, Roopesh Kumar VR, Subramaniam S, Kumar S, Sankaran V, Suresh Babu KR.* Awake microvascular decompression with fat-teflon sandwich technique: Clinical implications of a novel approach for cranial nerve neuralgias. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2019;64:77-82. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.007>.
12. *Masuoka J, Matsushima T, Inoue K, Nakahara Y, Takase Y, Kawashima M.* Outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia treated with the stitched sling

Conclusions and future perspectives

Nowadays, MVD has been regarded as a safe and effective method to treat TN³². However, traditional MVD has some disadvantages that may lead to adverse consequences. With the development of science and technology and the deepening of clinical research, several surgical methods and techniques have been implemented and applied to improve MVD. They can reduce the incidence of complications and improve the life quality of the patients. New techniques, such as „awake MVD” are still in their infancy, and their efficiency is still uncertain. Therefore, more efficient large-scale randomized controlled studies on each new MVD technique are needed in the future to confirm their role and value in clinical treatment. In general, neurosurgeons should fully grasp the anatomy of the posterior cranial fossa, be familiar with the advantages and disadvantages of various MVD technologies, and implement the optimal surgical procedure for the patient in combination with careful preoperative evaluation.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

None.

- retraction technique. *Neurosurg Rev* 2015;38(2):361-5; discussion 365.
<https://doi.org/10.1007/s10143-015-0607-5>.
13. *Sindou M, Leston JM, Decullier E, Chapuis F*. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: the importance of a noncompressive technique – Kaplan-Meier analysis in a consecutive series of 330 patients. *Neurosurgery* 2008;63(4 Suppl 2): 341-350; discussion 350-341. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000327022.79171.D6>.
 14. *Masuoka J, Matsushima T, Kawashima M, Nakahara Y, Funaki T, Mineta T*. Stitched sling retraction technique for microvascular decompression: procedures and techniques based on an anatomical viewpoint. *Neurosurg Rev* 2011;34(3):373-79; discussion 379-380. <https://doi.org/10.1007/s10143-011-0310-0>.
 15. *Gonzalez-Quarante LH, Ruiz-Juretschke F, Agarwal V, Garcia-Leal R*. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia Using a Novel Fenestrated Clip and Tentorial Flap Technique. *World Neurosurg* 2017;106:775-84. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.110>.
 16. *Otani N, Toyooka T, Fujii K, et al.* „Birdlime” technique using TachoSil tissue sealing sheet soaked with fibrin glue for sutureless vessel transposition in microvascular decompression: operative technique and nuances. *J Neurosurg* 2018;128(5):1522-9. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS161243>.
 17. *Yuan YJ, Xu K, Luo Q, Yu JL*. Research progress on vertebrobasilar dolichoectasia. *International Journal of Medical Sciences* 2014;11(10):1039-48. <https://doi.org/10.7150/ijms.8566>.
 18. *Raabe A, Jaiimsin A, Seifert V, Beck J*. Use of a strip-clip technique to maintain transposition of a vertebral artery in microvascular decompression surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153(12):2393-95. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1183-2>.
 19. *Liu J, Chen Z, Feng T, Jiang B, Yuan Y, Yu Y*. Biomedical glue sling technique in microvascular decompression for trigeminal neuralgia caused by atherosclerotic vertebrobasilar artery: A description of operative technique and clinical outcomes. *World Neurosurg* 2019;128:e74-e80. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.289>.
 20. *Hong W, Zheng X, Wu Z, et al.* Clinical features and surgical treatment of trigeminal neuralgia caused solely by venous compression. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153(5): 1037-42. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-0957-x>.
 21. *Feng B, Zheng X, Wang X, Wang X, Ying T, Li S*. Management of different kinds of veins during microvascular decompression for trigeminal neuralgia: technique notes. *Neurol Res* 2015;37(12):1090-5. <https://doi.org/10.1080/01616412.2015.1115588>.
 22. *Toda H, Iwasaki K, Yoshimoto N, et al.* Bridging veins and veins of the brainstem in microvascular decompression surgery for trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *Neurosurgical Focus* 2018;45(1):E2. <https://doi.org/10.3171/2018.4.FOCUS18122>.
 23. *Anichini G, Iqbal M, Rafiq NM, Ironside JW, Kamel M*. Sacrificing the superior petrosal vein during microvascular decompression. Is it safe? Learning the hard way. Case report and review of literature. *Surgical Neurology International* 2016;7(Suppl 14):S415-420. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.183520>.
 24. *Pathmanaban ON, O'Brien F, Al-Tamimi YZ, Hammerbeck-Ward CL, Rutherford SA, King AT*. Safety of superior petrosal vein sacrifice during microvascular decompression of the trigeminal nerve. *World Neurosurg* 2017;103:8487. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.117>.
 25. *Zhong J, Li ST, Zhu J, et al.* A clinical analysis on microvascular decompression surgery in a series of 3000 cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2012;114(7): 846-51. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.01.021>.
 26. *De Witte E, Satoer D, Colle H, Robert E, Visch-Brink E, Marien P*. Subcortical language and non-language mapping in awake brain surgery: the use of multimodal tests. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(4):577-88. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2317-0>.
 27. *Abdulrauf SI, Urquiaga JF, Patel R, et al.* Awake Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: Concept and initial results. *World Neurosurg* 2018;113:e309-e313. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.019>.
 28. *Broggi M, Acerbi F, Ferrolli P, Tringali G, Schiariti M, Broggi G*. Microvascular decompression for neurovascular conflicts in the cerebello-pontine angle: which role for endoscopy? *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(9):1709-16. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1824-8>.
 29. *El Refaee E, Langner S, Marx S, Rosenstengel C, Baldauf J, Schroeder HWS*. Endoscope-Assisted Microvascular Decompression for the Management of Hemifacial Spasm Caused by Vertebrobasilar Dolichoectasia. *World Neurosurg* 2019;121:e566-e575. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.166>.
 30. *Magnan J, Chays A, Lepette C, Pencroffi E, Locatelli P*. Surgical perspectives of endoscopy of the cerebellopontine angle. *The American Journal of Otolaryngology* 1994;15(3):366-70.
 31. *Feng BH, Zhong WX, Li ST, Wang XH*. Fully endoscopic microvascular decompression of the hemifacial spasm: our experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04245-5>.
 32. *Xia L, Zhong J, Zhu J, et al.* Effectiveness and safety of microvascular decompression surgery for treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2014;25(4):1413-7. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000984>.

ALEMTUZUMABTERÁPIÁVAL KEZELT SCLEROSIS MULTIPLEXES BETEGEK KÖVETÉSES VIZSGÁLATA A SZEGEDI SCLEROSIS MULTIPLEX CENTRUMBAN

FRICSKA-NAGY Zsanett¹, FÜVESI Judit¹, KINCSES Zsigmond Tamás^{1, 2}, LÉGRÁDI Dóra, VÉCSEI László^{1, 3}, KLIVÉNYI Péter¹, BENCSIK Krisztina¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Radiológiai Klinika, Szeged

³MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0377> | www.elitmed.hu

FOLLOW UP EXAMINATION OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS TREATED WITH ALEMTUZUMAB IN MULTIPLE SCLEROSIS CENTRE, SZEGED

Fricska-Nagy Zs, PhD; Füvesi J, PhD; Kincses ZsT, PhD; Légrádi D, PhD; Vécsei L, PhD; Klivényi P, PhD; Bencsik K, PhD
Ideggyogy Sz 2022;75(11–12):377–384.

Háttér és cél – A relapszus-remisszió kórfarmájú sclerosis multiplex kezelési stratégiája az elmúlt évtizedben jelentősen megváltozott. Míg korábban az eszkalációs terápia volt az elfogadott terápiás módszer, napjainkban magas betegségaktivitás esetén lehetőségünk van indukciós kezelés indítására is.

Módszerek – Vizsgálatunkban az alemtuzumabbal kezelt betegek regiszterben rögzített adatait dolgoztuk fel. Meghatároztuk a kezelés hatására a betegek relapszusrátájának, valamint MR-aktivitásának változását. Összehasonlítottuk továbbá ezen adatokat azon két betegcsoport között, amelyeknél indukciós, illetve eszkalációs terápiaként alkalmaztuk az alemtuzumabot. Rögzítettük az előforduló mellékhatásokat.

Eredmények – A vizsgálatban szereplő 49 beteg már túl van a két ciklus alemtuzumabkezelésén. Indukciós terápiaként kilenc esetben alkalmaztuk a gyógyszert. A kezelés előtti két évben az átlag relapszusráta $1,4 \pm 1,0$ volt, a kezelést követő két évben ez $0,1 \pm 0,3$ -ra csökkent. A kezelés előtti átlag EDSS-pontszám az indukciós csoportban $2,7 \pm 2,2$, az eszkalációs csoportban $2,7 \pm 1,7$ volt. A kezelés után ez indukció esetén $1,6 \pm 0,6$ -ra, eszkaláció esetén $2,5 \pm 1,8$ -re csökkent. Klinikai és MR-progressziót négy betegnél találtunk. A mellékhatásokat tekintve citokinfelszabadulási reakció a betegek 51,0%-

Background and purpose – Therapeutic strategy of relapse-remitting multiple sclerosis has changed significantly during the past decade. While earlier escalating therapy was widely applied, recently, in case of high disease activity, induction therapy has become available.

Methods – In our study, we processed the data of our alemtuzumab treated patients from our register. Alterations in relapse rate and MRI activity due to the treatment were determined. These data were compared in patients treated with alemtuzumab as an escalating and as an induction therapy. We noted the observed side effects.

Results – The 49 patients observed in the study had undergone two cycles of alemtuzumab therapy. The drug was applied as an induction therapy in 9 cases. Average relapse rate during the two years was 1.4 ± 1.0 , which decreased to 0.1 ± 0.3 in the two years following the therapy. The average EDSS before therapy was 2.7 ± 2.2 in the induction therapy group and 2.7 ± 1.7 in the escalating therapy group. After the treatment, this score decreased to 1.6 ± 0.6 and 2.5 ± 1.8 in the induction and the escalating therapy group, respectively. We found clinical and MRI progression in case of 4 patients. As regards to side effects, cytokine release was detected in 51.0% of the patients following the first cycle, and 24.5% of the patients following the second cycle of the therapy. Infection related

Levelező szerző (correspondent): Dr. FRICSKA-Nagy Zsanett, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: 0630/5791216, e-mail: fricska-nagy.zsanett@med.u-szeged.hu
<https://orcid.org/0000-0002-2649-6759>

Érkezett: 2021. december 1. Elfogadva 2022. április 4.

ánál (1. ciklus), illetve 24,5%-ánál (2. ciklus) jelentkezett, kezeléssel összefüggő fertőzés 28,6%-uknál fordult elő, autoimmun thyreoiditist a betegek 18,3%-ánál igazoltunk. **Megbeszélés** – A kezelt betegek szoros követése és a regiszter dokumentációja hozzájárul ahhoz, hogy az egyes terápiák placebo kontrollált klinikai vizsgálatait által ismert eredményeket a napi gyakorlat adataival összevethessük, továbbá a terápiás szemléletváltás, azaz az indukciós kezelés előnyéről információt kapjunk.

Kulcsszavak: alemtuzumab, sclerosis multiplex, indukciós kezelés

to the therapy was observed in 28.6%, while autoimmune thyroiditis was diagnosed in 18.3% of the patients.

Conclusion – The tight follow-up of the treated patients and the precise documentation of the register enable the comparison of results yielded by placebo controlled clinical studies with daily practice, as well as to gain information on the benefits of induction therapy as a paradigm shift in treating MS patients.

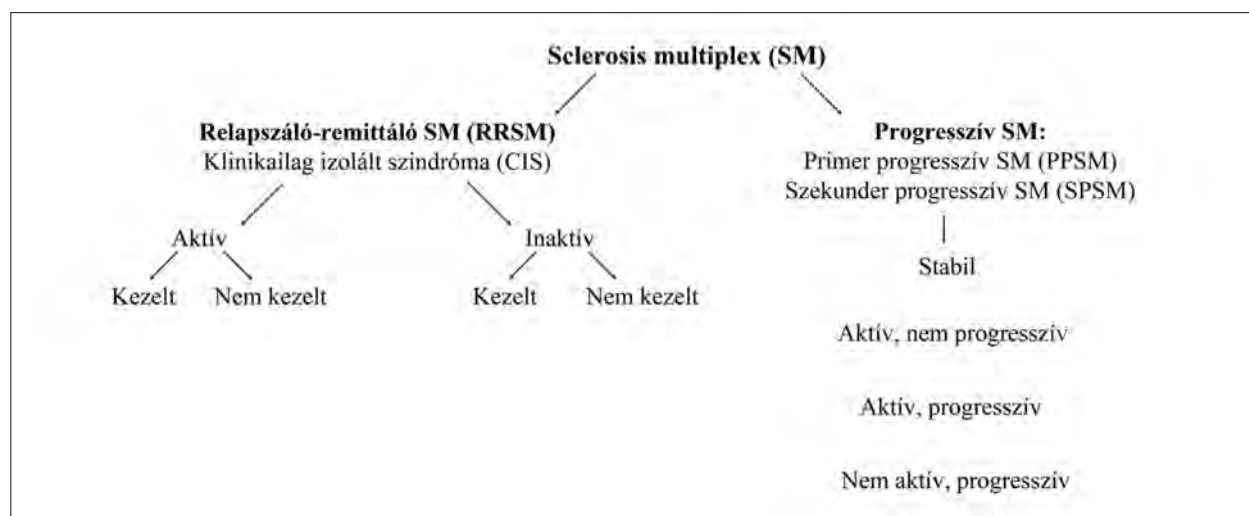
Keywords: alemtuzumab, multiple sclerosis, induction treatment

A sclerosis multiplex a központi idegrendszer demyelinisatióval és neurodegenerációval járó krónikus megbetegedése. A folyamatosan bővülő terápiás eszköztár egyrészt lehetővé teszi a személyre szabott kezelés kiválasztását, ugyanakkor körültekintő, megfontolt döntések sorozata elé állítja a kezelőorvost. Az elmúlt évtizedben változások történtek mind a betegség kórforma-besorolásának, mind kezelési stratégiájának tekintetében.

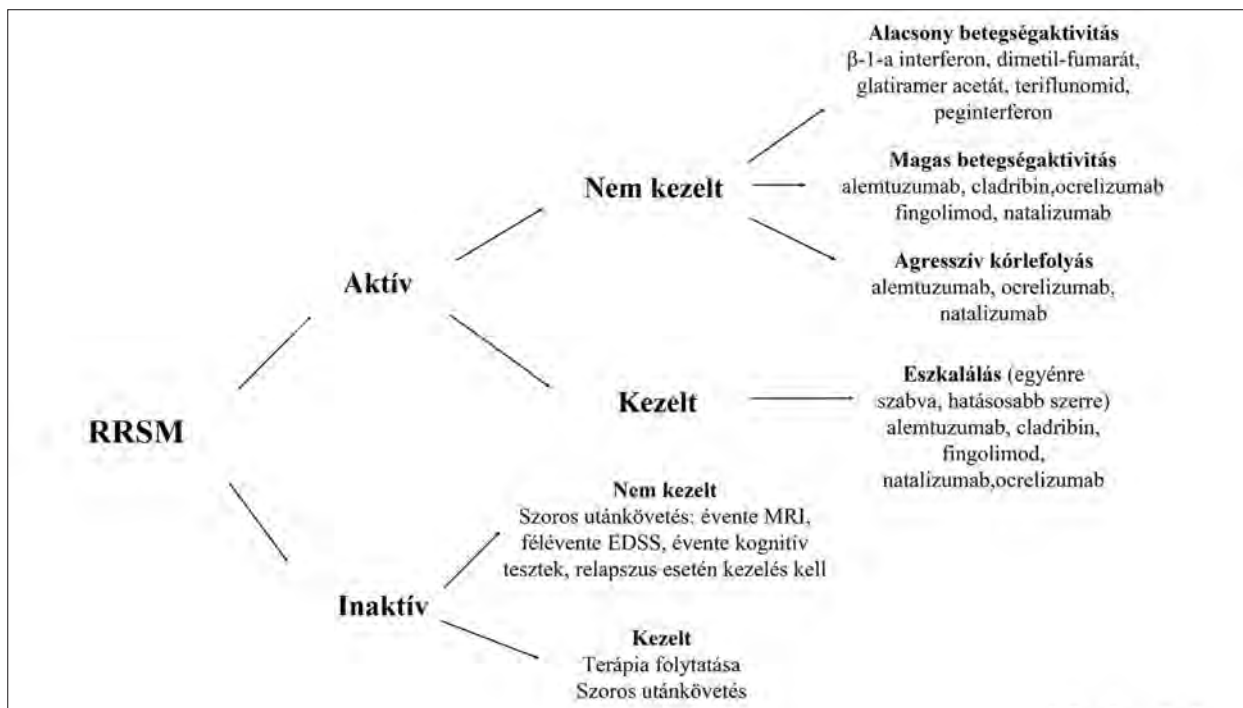
Kórforma szempontjából napjainkban a betegeket relapszáló-remittáló (RRSM) és progresszív csoportba soroljuk, melyeken belül aktív, illetve aktivitással nem jellemezhető kórlefolyást különböztetünk meg¹. Az aktivitás jelenthet klinikai (relapszus vagy EDSS-progresszió) vagy MR-aktivitást (új vagy megnagyobbodott T2-hiperintenz, illetve gadolíniumhalmozó laesio) is. Az aktivitással jellemezhető és még nem kezelt betegek esetében a terápiaválasztás alapja egyrészt a betegek MR-laesio-terhelése, valamint a relapszusok gyakorisága (1. ábra).

A terápiás stratégia vonatkozásában is változások történtek az SM-betegek kezelésében. Az eskalációs elv szerint alacsonyabb hatásosságú terápiával indítunk, és amennyiben klinikai vagy MR-progresszió következik be, hatásosabbra váltunk. Az indukciós kezelési stratégia esetén már induláskor kezdhetünk magas hatásosságú kezeléssel, ha a beteg MR-laesio-terhelése vagy relapszusrátája alapján magas betegségaktivitásra gondolunk². A folyamatábrát a 2. ábra tartalmazza.

Az alemtuzumab egy CD52-ellenes monoklonális antitest, az egyik leghatásosabb indukciós kezelés sclerosis multiplexben. Az FDA (Food and Drug Administration) 2014-ben engedélyezte. Európában mind terápiánai, mind áttörő betegséggel bíró, aktív, relapszáló-remittáló SM-betegek kezelésére alkalmazható³. A CD52 molekula egy, a sejt felszínén található glikoprotein, ami a T- és B-lymphocytákon nagy számban megtalálható, de előfordul a természetes ölősejteken, monocytákon és makrofágokon is⁴. Neutrophileken, plazmasej-



1. ábra. Lublini klasszifikáció



2. ábra. Terápiás algoritmus

teken és csontvelősejteken viszont kevésbé kimutatható. Az alemtuzumab sejtfelszíni kötődést követően antitestdependens celluláris citotoxicitást, komplementmediált lysis-t, valamint apoptózist indít be. A CD52 eltérő megjelenése miatt a gyógyszer a neutrophilekre, monocytákra, eosinophilekre, basophilekre és természetes ölősejtekre csekély mértékben hat, viszont a B- és T-lymphocyták számának gyors és viszonylag tartós csökkenését idézi elő. A repopuláció következtében viszont a keletkező lymphocyták száma, aránya és funkciója is megváltozik^{5,6}.

Az alemtuzumabkezelés két ciklusból áll, amit két egymást követő évben kap meg a beteg. Az első ciklusban öt, a másodikban három infúziót (12 mg alemtuzumab/infúzió) adunk az előírt premedikációt követően⁷. A premedikáció nagy dózisú parenterális metilprednisonból, orális antihisztaminból, antivirális szerből, paracetamolból, gyomorvédőből és káliumpótlásból áll. A preventív antivirális kezelést a terápiás ciklusokat követően még egy-két hónapig kell adni⁸. A kezelési ciklusokat követően a betegeket szorosan kell ellenőrizni, havonta történik vérkép-, máj-, vesefunkció-kontroll, valamint háromhavonta pajzsmirigyfunkciós vizsgálat.

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján az alemtuzumab (fázis II: CAMMS223, fázis III: CARE-MS I, II) a subcutan interferon β-1a-kezeléshez viszonyítva 49–66%-kal csökkentette a relapszusrátát, a relapszusmentes betegek arányát

68–87%-kal növelte, valamint 30–69%-kal csökkentette a klinikailag definitív rokkantsági állapotban bekövetkező rosszabbodást. A radiológiailag inaktív betegek aránya 70–77% volt az alemtuzumabkezelt csoportban, továbbá 2 év után a betegek 32–39%-ával, míg 4 év után 55–60%-ával többen teljesítették a NEDA3-t az első vonalban alkalmazott kezeléshez viszonyítva^{9–11}.

A terápia biztonságosságát tekintve azt találták, hogy magas az infúzióhoz köthető reakciók előfordulása (90%), gyakoriak a fertőzések (felső légúti, húgyúti infekciók, herpeszfertőzések), valamint nagyobb a kockázat másodlagos autoimmun betegségekre^{12, 13}.

Betegek és módszerek

Klinikánkon 2017-től nyílt lehetőség alemtuzumabterápia alkalmazására. A jelen vizsgálat az azóta beállított és kétciklusnyi kezelésen már átesett 49 betegünk adatait dolgozza fel. A betegek demográfiai adatait az **1. táblázat** tartalmazza. A betegek közül 35 nő és 14 férfi. Diagnóziskor $28,9 \pm 8,0$ év, míg a kezelés kezdetén $37,1 \pm 9,4$ év volt az átlagéletkor. Indukciós terápiaként 9-en, eszkalációs terápiaként pedig 40-en kapták a gyógyszert. Az eszkalációs csoportban 32 betegnél volt többszörös gyógyszerelváltás az alemtuzumabkezelés előtt, a maradék 8 betegnél pedig ez volt a második beteg-

1. táblázat. A betegek demográfiai adatai, valamint az átlag EDSS-érték változása az alemtuzumabkezelés következtében. Az indukciós csoportba a terápianaiiv betegek tartoznak, az eszkalációs csoportban az alemtuzumabkezelés előtt más betegségmódosító kezelést is kaptak a betegek

	Összes	Eszkalációs csoport	Indukciós csoport
Betegszám	49	40	9
Férfi:nő	1:2,50	1:2,08	1:8
Átlagéletkor az alemtuzumabkezelés kezdetekor (év)	37,08 ± 9,36	38,52 ± 9,15	30,67 ± 7,75
Átlag-betegségtartam az alemtuzumabkezelés kezdetén (év)	8,25 ± 6,38	9,96 ± 5,80	0,66 ± 0,55
Terápiás követési idő (év)	2,99 ± 0,93	2,96 ± 0,97	3,14 ± 0,74
Átlag-relapszusráta a kezelés előtti két évben	1,37 ± 1,05	1,28 ± 0,99	1,78 ± 1,30
Átlag-EDSS-pont az alemtuzumabkezelés kezdetén	2,70 ± 1,80	2,70 ± 1,74	2,72 ± 2,19
Átlag-EDSS-pont két ciklus alemtuzumabkezelés után egy évvel	2,29 ± 1,66	2,47 ± 1,81	1,61 ± 0,60

ségmódosító terápia. A terápiaváltás hátterében több ok állt. Egyrészt előfordult áttörő betegség, nem megfelelő hatásosságú betegségmódosító kezelés mellett klinikai vagy MR-progresszió lépett fel. Másrészt mellékhatás alakult ki az adott terápia mellett, illetve natalizumabkezelés mellett JC-vírus- (John Cunningham-vírus-) szeropozitivitás lépett fel, ami 2 év kezelés után jelentősen fokozza a PML (progresszív multifokális leukoencephalopathia) kockázatát. A natalizumab esetén 3 hónap kimosási periódus és ezt követően készített, PML-re negatív, kontroll-koponya-MR-vizsgálat után kezdtük el az alemtuzumabkezelést. A fingolimod-terápia után pedig a lymphocytaszám visszarendeződését kellett megvárni a terápiaváltás kapcsán. Rebound effektust nem tapasztaltunk betegeinknél ebben a periódusban. Az alemtuzumabkezelés előtti terápiák megoszlását a **2. táblázat** tartalmazza. A terápianaiiv betegeknél nagy MR-laesio-terhelést találtunk már a diagnózis felállításakor, illetve magas betegségaktivitás igazolódott azáltal, hogy rövid időn belül több állapotrosszabbodásuk volt.

Vizsgálatunkban összegeztük a kezeléssel eddig szerzett tapasztalatainkat, összehasonlítottuk az eszkalációs és indukciós terápiás stratégia során szerzett adatainkat az éves relapszusráta, az MR-laesio-terhelés, valamint az átlag-EDSS-érték tekintetében. Rögzítettük az előforduló mellékhatásokat.

Eredmények

A vizsgálatban részt vevő 49 betegből mindössze négy betegnél jelentkezett állapotrosszabbodás az alemtuzumabkezelés során. Közülük két betegnél a relapszus feltételezett okának azt tekintettük, hogy a második ciklus kezelést nem kapták meg időben. Egyiküknél elhúzódó lymphocytopenia alakult ki

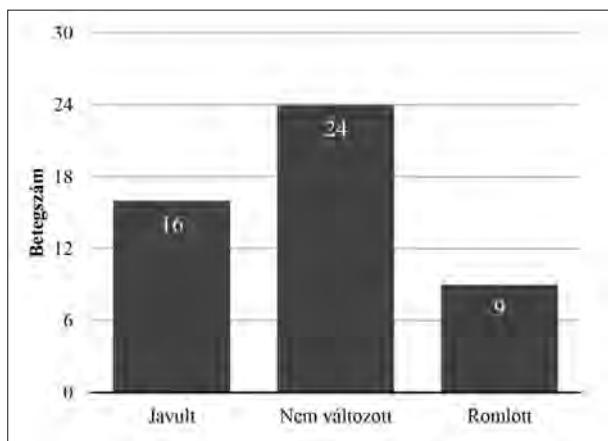
2. táblázat. Az alemtuzumabkezelés előtt alkalmazott utolsó betegségmódosító terápia

Terápia	Betegszám
Fingolimod	16
Natalizumab	7
Teriflunomid	8
Glatiramer-acetát	4
Dimetil-fumarát	4
Interferon-β-1a	1

az első ciklust követően, másikkuknál pedig a Covid-19-járvány miatt nem tudtuk időben megadni a második kezelési ciklust. A másik két betegnél pedig két ciklus alemtuzumabkezelést követően alakult ki klinikai és MR-progresszió, az egyiknél a második ciklus után 2 évvel, a másiknál egy éven belül. Az utóbbi két betegnél terápiaváltás mellett döntöttünk, tekintettel arra, hogy az előírásnak megfelelően részesültek kétciklusnyi kezelésben, mégsem tudtunk aktivitásmentességet elérni. Mindketten ocrelizumabkezelésben részesülnek azóta.

A relapszusráta (RR) az alemtuzumabkezelés következtében jelentősen csökkent, a kezelés előtti RR $1,4 \pm 1,0$ volt, ami az első ciklus utáni évben $0,04 \pm 0,2$ -re, majd a második ciklus utáni évben $0,1 \pm 0,3$ -re csökkent. A fent részletezett négy beteg kivül a többi 45 betegnek MR-progressziója sem volt.

Az EDSS- (Expanded Disability Status Scale) érték a betegek 32,6%-ánál javult (16/49), 48,9%-nál nem változott (24/49), és 18,4%-nál romlott (9/49) a kezelés előtti értékhez képest, két ciklus alemtuzumabterápiát követően (**3. ábra**). A fizikai állapot romlását vagy javulását az EDSS-pontszám 0.5/1.0/1.5 pontos változásával objektívizálhatjuk 3 vagy 6 hónapos megerősítéssel. Ha külön vizsgál-



3. ábra. Az EDSS alakulása az alemtuzumabkezelés következtében (legalább 0,5 pontos változás 6 hónapos megerősítéssel)

tuk az eskalációs és az indukciós csoportban az EDSS alakulását az alemtuzumabkezelés következtében, akkor mindkét esetben csökkenő tendenciát találtunk ugyan, de az indukciós csoportban, vagyis ahol első betegségmódosító terápiaként alkalmaztuk ezt a kezelést, a két ciklus beadását követően nagyobb mértékű volt az EDSS-érték csökkenése. A két csoport EDSS-értékeinek alakulását a **1. táblázat** tartalmazza.

A terápia biztonságosságát vizsgálva elmondható, hogy a betegek jól tolerálták a kezelést. Súlyos vagy eddig az irodalomban még nem közölt mellékhatások nem alakultak ki. A betegek 34,7%-ánál (17/49) egyik kezelési ciklus alatt és után sem jelentkezett mellékhatás. A közvetlenül az infúzió beadásakor kialakuló citokinfelzabradulás következtében gyakran jelentkezik bőrkiütés, hőemelkedés, hányinger, viszketés, hidegrázás, kipirulás, légzési nehézség, mellkasi panasz, tachycardia, esetleg szédülés. Az első ciklus kezelés alatt 49 betegből 25-nél jelentkeztek infúzióval összefüggésbe hozható tünetek (többnyire hőemelkedés, kipirulás, kiütés vagy tachycardia), míg a második ciklusnál 49-ből 12 betegnél alakultak ki ilyen jellegű mellékhatások. A mellékhatások másik nagy csoportja a kezelést követő gyakoribb infekciók, melyek többnyire enyhébb lefolyású felső légúti infekciók. Ezek betegeink 28,6%-ánál jelentkeztek (14/49). Kettő betegnél igényelt ez kórházi befekvést és parenterális antibiotikum-kezelést. A harmadik nagy mellékhatáscsoportot a másodlagos autoimmun betegségek adják, ami centrumunkban autoimmun thyreoiditis kialakulását jelentette. Betegeink 18,3%-ánál (9/49) tudtuk ezt kimutatni. Endokrinológus gondolja őket, gyógyszeres terápiában részesülnek. A betegek egy részénél a pajz-

mirigyfunkciós értékek rendeződtek, de az anti-TPO- (thyreoidea-peroxidáz autoantitest) érték továbbra is magas maradt.

A mellékhatások felismeréséhez, kezeléséhez fontos a betegek megfelelő compliance-e. Be kell tartaniuk az előírt diétát, illetve részt kell venniük a kezelést követően havonta végzendő laborvizsgálatokban. A betegek megfelelő tájékoztatása, gondozása hozzásegít ennek sikeréhez. Betegeink esetén szoros együttműködést tapasztaltunk, betartották a gyógyszerrel kapcsolatos előírásokat. Fontos kiemelni azonban, hogy az alemtuzumabkezelés kiválasztásakor az egyik nagyon lényeges szempont a beteg megfelelő compliance-e.

Megbeszélés

Az általunk gondozott és két ciklus alemtuzumabkezelésben részesült betegek adatai alapján is igazolható, hogy az alemtuzumab, mint az egyik legerősebb indukciós terápia, jelentősen gátolja a klinikai és MR-progressziót. A fizikális korlátozottságot vizsgálva és EDSS-szel objektívizálva azt láttuk, hogy a betegek többségénél ez nem változott vagy egy részükénél javult (**3. ábra**). Az indukciós és eskalációs csoportot összehasonlítva azt találtuk, hogy amennyiben magas betegségaktivitás esetén már a kezdetektől alemtuzumabbal kezeljük a beteget, nagyobb mértékű EDSS-javulást tudunk elérni. A terápia későbbi, már magasabb EDSS-értéknél, maradványtünetek kialakulását követően történő elindítása nem eredményez jelentős EDSS-változást. Ez összefügg azzal, hogy tudjuk: 3 pontos EDSS-érték felett már irreverzibilis axonkárosodás áll fenn, maradványtünetek alakulnak ki¹⁴.

Vizsgálatunk során az alemtuzumabkezelés biztonságossága volt a másik fontos kérdés. Az előforduló mellékhatások rögzítése és összegyűjtése segíthet olyan centrumoknak, amelyekben még nincs vagy csak kevés tapasztalat van a kezeléssel kapcsolatban. Betegeinknél az irodalomból, a klinikai vizsgálatokból már ismert mellékhatásokat tapasztaltuk, melyek enyhe formában zajlottak, csak pár esetben igényeltek kórházi kezelést. A másodlagos autoimmun betegségek közül csak pajzsmirigy-érintettséget detektáltunk az előírás szerint háromhavonta végzett pajzsmirigyfunkciós vizsgálatok során. Ezeknél az eseteknél endokrinológus bevonására és gyógyszeres terápia indítására volt szükség.

A nemzetközi irodalmat tekintve kevés „real-world” adatunk van az alemtuzumabkezelés során nyert tapasztalatokról. 2019 februárjában *Cocco* és

3. táblázat. Nemzetközi real-word alemtuzumabvizsgálatok

Study	Betegszám	Follow up (hó)	NEDA-3 teljesül	RR kezelés után	EDSS javul/stabil
Prosperini, et al. 2018	40	36	45%	NA	82,5%
Ioia, et al. 2020	35	36	67%	0,1	NA
Fox, et al. 2012	45	24	NA	0,17	86%
Tuohy, et al. 2015	87	84	NA	0,16	68%
Kim, et al. 2019	19	18	53%	NA	NA
Herman, et al. 2021	60	24	61%	0,11	NA
Willis, et al. 2015	100	72	NA	0,2	NA
Kalincik, et al. 2017	189	24	NA	0,15–0,2	NA
Huhn, et al. 2018	50	14	NA	0,34	NA
Frau, et al. 2019	90	38	44%	NA	81%

RR: relapszusráta

munkatársai közöltek egy 90, alemtuzumabbal kezelt betegről készült vizsgálatot, melyben a klinikai és MR-progressziót, valamint a kezelés esetleges mellékhatásait rögzítették. Kilencven betegük közül hét volt terápianai. A legtöbb esetben natalizumab (29 beteg) és fingolimod (20 beteg) volt az alemtuzumab előtti terápia. Az átlagos követési idő 27 hónap volt, mely idő alatt a betegek 43%-ánál nem jelentkezett klinikai vagy MR-progresszió. A mellékhatások megegyeztek az általunk rögzített mellékhatásokkal¹⁵.

Nemrégiben közölték az alemtuzumab kezdeti hatásosságáról és biztonságosságáról szóló klinikai vizsgálatok 9 évre történő kiterjesztésének klinikai eredményeit. Ebben 511 beteget vizsgáltak, és azt találták, hogy 9 év alatt a fizikai korlátozottság a betegek 43%-ánál javult, 29%-ánál nem változott és 34%-nál rosszabbodott. A fizikai korlátozottság javulása vagy rosszabbodása egyaránt 1 pontos változást jelentett az EDSS-értékben. Kilenc év után abban a csoportban, amelyikben előfordult a fizikális korlátozottság javulása, az EDSS-érték átlagosan 0,6 ponttal csökkent a kiinduláshoz képest, és a betegek 88%-ánál az EDSS-pontszám nem változott vagy javult. A rosszabbodást mutató csoportban az átlag EDSS-pont 1,7-del növekedett a kilencedik év végére, és csak a betegek 16%-ánál nem találtak EDSS-változást. Azoknál a betegeknél, akiknél sem javulást, sem rosszabbodást nem írtak le a kezelés utáni 9 évben, az átlag EDSS 0,1 ponttal csökkent, és a betegek 98%-ának EDSS-értéke nem változott vagy javult¹⁶.

Az alemtuzumabbal végzett egyéb real-world vizsgálatok eredményeit a **3. táblázat** foglalja össze^{15, 17–25}.

Össességében elmondhatjuk, hogy még mindig kevés a hosszú távú tapasztalatunk az alemtuzu-

mabkezeléssel kapcsolatban; ennél a terápiánál különösen fontos a már eddig szerzett tapasztalatok összegzése és megosztása. Adataink alapján is kimondhatjuk, hogy nagy MR-laesio-terhelés, magas betegségaktivitás esetén nagy hatásosságú terápia választása szükséges, mert az időben megkezdett kezeléssel nagyobb javulást tudunk elérni, valamint hosszabb távon tudjuk stabilizálni a betegek állapotát².

Már a diagnózis felállításakor igazolt magas MR-laesio-terhelés esetén a betegnél mielőbb részletes kivizsgálást kell végezni, melynek része a beteg vírusserológiai vizsgálata is. Ez fontos információt nyújt arról, hogy szükséges-e például varicella ellen védőoltásban részesíteni a beteget a betegségmódosító kezelés megkezdése előtt. Ez mindegyik nagy hatásosságú SM-terápia esetén elengedhetetlen, nem csak az alemtuzumabkezelés indítását hátráltathatja.

Adataink továbbá alátámasztják azt, hogy az SM kezelésében paradigmaváltásra van szükség^{26, 27}. Az időben, még a betegség kezdeti szakaszában indított intenzív kezelés hosszú távon képes stabilizálni a betegek állapotát. A megfelelő terápia kiválasztásához elengedhetetlen a betegségaktivitás felmérése, nyomonkövetése, valamint a kezdeti MR-laesio-terhelés ismerete és ennek rendszeres kontrollja.

Az alemtuzumabkezelésnek viszonylag sok mellékhatása lehet, de ezek ismerete, a monitorizálási protokoll követése, valamint az infúziók beadását követően előírt szigorú higiéniai és diétás szabályok betartása révén ezek könnyen észlelhetők, és szükség szerint kezelhetők. Ugyanakkor azt is tudjuk, hogy Magyarországon nem minden SM-centrumban adottak az ehhez a kezeléshez elengedhetetlen feltételek, de ilyen esetekben sem engedhető meg, hogy a betegek ne a betegségaktivitásukhoz

mérten legmegfelelőbb terápiát kapják. A vizsgálatok is alátámasztják, hogy a nagy hatásosságú betegségmódosító kezelések alkalmazásával megelőzhető a beteg fizikai korlátozottságának jelentős rosszabbodása, illetve a kezelés agresszív kórfolyásnál akár a beteg életét is megmentheti²⁸. A megfelelő kezdeti terápia kiválasztása vagy az idő-

ben történő terápiaváltás minden sclerosis multiplexes beteggel foglalkozó szakembernek alapvető feladata. Amennyiben az intézményi feltételek nem megfelelőek egy adott centrumban, a betegellátás progresszivitási elve alapján javasolt a pácienszt a megfelelő kezelést biztosítani tudó centrumba irányítani.

IRODALOM

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278-86.
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
3. Menge T, Stuve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: The advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology* 2014;83:87-97. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000540>
4. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017;89(11):1117-26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>
5. Katsavos S, Coles A. Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(10):a032029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032029>
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
7. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr KM, et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from european multiple sclerosis experts. *CNS Drugs* 2017;31(1):33-50. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0394-8>
8. McEwan L, Caon C, Chieffe C, Mayer L, Saldana-King T, Miller CE. Best practices in alemtuzumab administration: practical recommendations for infusion in patients with multiple sclerosis. *J Infusion Nursing* 2016;39(2):93-104. <https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000127>
9. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
10. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
11. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014;21(1):22-3. <https://doi.org/10.1177/1352458514549398>
12. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014. May 21.pii: jnnp-2014-307721.
13. Illés Z, Sejbaek T, Csépany T. Alemtuzumab: Benefits and challenges of a new therapy in multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz* 2015;68(5-6):155-64. Hungarian. <https://doi.org/10.18071/isz.68.0155>
14. Vécsei L. Controversies in neurology: Diagnosis, follow up and therapy of multiple sclerosis with pathomechanismal approach. *Ideggyogy Sz* 2021;74(7-08):249-55. Hungarian. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0249>
15. Frau J, Coghe G, Lorefice L, Fenu G, Musu L, Cocco E. Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2019;266(6):1405-11. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09272-6>
16. Hunter SF, Aburashed RA, Alroughani R, Chan A, Dive D, Eichau S, et al. CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS03409, and TOPAZ Investigators. Confirmed 6-month disability improvement and worsening correlate with long-term disability outcomes in alemtuzumab-treated patients with multiple sclerosis: Post hoc analysis of the CARE-MS studies. *Neurol Ther* 2021 Jun 24. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00262-3>
17. Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, Buscarinu MC, Gallo A, Matta M, et al. Italian Alemtuzumab Study Group. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J Neurol* 2018;265(12):2851-60. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9070-x>
18. di Ioia M, Di Stefano V, Farina D, Di Tommaso V, Travaglini D, Pietrolongo E, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis in real-world clinical practice: A report from a single Italian center. *Mult Scler Relat Disord* 2020;38:101504. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101504>
19. Fox EJ, Sullivan HC, Gazda SK, Mayer L, O'Donnell L, Melia K, et al. A single-arm, open-label study of alemtuzumab in treatment-refractory patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2012;19(2):307-11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03507.x>
20. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of

- multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):208-15. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307721>
21. Kim H, Lee EJ, Kim SK, Kim KK, Lim YM. Efficacy and safety of alemtuzumab in Korean multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2019;30:247-51. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.03.001>
 22. Herman JA, Khalighinejad F, York K, Radu I, Berrios Morales I, Ionete C, et al. A real-world cohort analysis of alemtuzumab outcomes in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;47:102619. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102619>
 23. Willis MD, Harding KE, Pickersgill TP, Wardle M, Pearson OR, Scolding NJ, et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort. *Mult Scler* 2016;22(9):1215-23. <https://doi.org/10.1177/1352458515614092>
 24. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 2015;138(Pt 11):3287-98. <https://doi.org/10.1093/brain/awv258>
 25. Huhn K, Bayas A, Doerck S, Frank B, Gerbershagen K, Hellwig K, et al. Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 50 relapsing-remitting MS patients with breakthrough disease on fingolimod: a multi-center observational study. *J Neurol* 2018;265(7):1521-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8871-2>
 26. Hartung HP, Meuth SG, Thompson AJ. Paradigm shifts: Early initiation of high-efficacy disease-modifying treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;27(10):1473-6. <https://doi.org/10.1177/13524585211033190>
 27. Biernacki T, Bencsik K, Kincses T Z, Sandi D, Fricška-Nagy Z, Faragó P, et al. Terápiás algoritmus változása sclerosis multiplexben két esettanulmány alapján. *Ideggyogy Sz* 2017;70(11-12):381-7. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0381>
 28. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler* 2020;26(9):1352458520924595. <https://doi.org/10.1177/1352458520924595>

SAKMAI HIRDETÉS

A LÁTÓIDEG-GYULLADÁS DIAGNÓZISA ÉS KLASSZIFIKÁCIÓJA

Axel Petzold, et al. *Diagnosis and classification of optic neuritis. Lancet Neurology*, 2022. szeptember 27.

Százegy nemzetközi szakértő a látóideg-gyulladás kritériumát és osztályozását írta le egy 3 éves munka során, a Delphi módszert alkalmazva. A szakértő panel neurológusokból, szemészekből, neurooftalmológusokból és radiológusokból állt.

A diagnosztikai kritérium klinikai és paraklinikai adatokat kombinál, és ennek alapján „definitív”, „valószínű” és „nem” látóideg-gyulladást definiál. A közlemény összefoglalja a tüneteket, amelyek segítik a diagnózis felállítását. A diagnózist követően több mint 60 lehetséges kórképet kell megfontolni. Ezért a diagnózis után fontos a látóideg-gyulladás osztályozása, ami három szintből épül fel. Az első szint meghatározza, hogy monofázisos vagy relapszáló a lefolyás; az első esetben rendszerint infektív vagy szisztémás okot, a másodikban autoimmun eredetet kell meg-

fontolni. A második szint az altípusokat veszi sorra, amihez az anatómiai lokalizációt (melyik kompartment), a biomarkereket (ellenanyagok, liquor) és az időbeli lefolyást (akut, szubakut, relapszáló, krónikus, primer progresszív) veszi figyelembe. A közlemény összefoglalja azokat a diagnosztikus vizsgálatokat is, amelyek segítik az altípusok meghatározását.

Végezetül, a nemzetközi szakértő panel definiálja, hogyan kell eldönteni a kezelés szükségességét, és hogy ki szorul tartós immunszuppresszióra. A klasszifikáció potenciális revízióját is figyelembe véve, a szerzők felsorolják a ritka altípusokat, amikben nem jutottak konszenzusra (harmadik szint).

A konszenzusközlemény számos újdonságot hoz, és lehetővé teszi homogén csoportok kialakítását a klinikai tanulmányok számára.

INVESTIGATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY

Ágnes PATZKÓ^{1,2}, Gabriella DELI¹, Tamás CSEH¹, Zsuzsanna BELEZNAVY³, Lajos NAGY⁴, Sándor KÉKI⁴, Andrea MIKE¹, Endre PÁL¹, Sámuel KOMOLY^{1,5}, Zsolt ILLES^{1,5}, Alexandra CSONGOR⁶, Zoltán PFUND¹

¹University of Pécs, Medical School, Department of Neurology, Pécs, Hungary

²University of Pécs, Medical School, Department of Ophthalmology, Pécs, Hungary

³University of Semmelweis, Immunological Laboratory, Budapest, Hungary

⁴University of Debrecen, Department of Applied Chemistry, Debrecen, Hungary

⁵Department of Neurology, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁶University of Pécs, Medical School, Department of Languages for Biomedical Purposes and Communication, Hungary



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0385> | www.elitmed.hu

AZ OXIDATÍV SRESSZ VIZSGÁLATA MULTIFOKÁLIS MOTOROS NEUROPATHIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEKNÉL

Patzkó Á, MD; Deli G, MD, PhD; Cseh T, MD; Beleznavy Zs, MD, PhD; Nagy L, PhD; Kéki S, PhD, DSc; Mike A, MD, PhD; Pál E, MD, PhD; Komoly S, MD, PhD, DSc; Illes Zs, MD, PhD, DSc; Csongor A, PhD; Pfund Z, MD, PhD, DSc

Idegyogy Sz 2022;75(11–12):385–393.

Background and purpose – Multifocal motor neuropathy (MMN) is a rare, immune-mediated illness attacking exclusively motor nerves. It is known that oxidative stress is present in peripheral neuropathies, but it has not been investigated MMN.

Methods – We measured in our prospective study the L-arginine, symmetric and asymmetric dimethylarginine (SDMA, ADMA) serum concentrations of 10 patients and 10 controls before and after intravenous immunoglobulin treatment (IVIG), as markers of the L-arginine/NO pathway involved in chronic inflammation and oxidative stress. The functions of motor nerves were tested in all patients and the serum antiganglioside antibody levels were detected, as well.

Results – MMN patients showed significantly higher ADMA ($p = 0.0048$; 0.98 and 0.63, respectively) and SDMA levels ($p = 0.001$; 0.88 and 0.51, respectively) than healthy controls, while L-arginine was not different. Controlling for the covariant age, ADMA ($B = -0.474$; $p = 0.041$) or SDMA ($B = -0.896$; $p < 0.0005$) serum levels proved to be the significant predictors of the presence of MMN. IVIG therapy decreased significantly ADMA concentrations ($p = 0.025$; 0.98 and 0.84, respectively) and showed a trend to reduce SDMA levels ($p = 0.1$; 0.88 and 0.74, respectively). The dimethylamine levels did not correlate with the number of affected nerves, disease duration, or

Háttér és cél – A multifokális motoros neuropathia (MMN) ritka, immunmediált progresszív betegség, ami kizárólag a motoros idegeket érinti. Habár számos tanulmány leírta az oxidatív stressz szerepét a perifériás neuropathiákban, MMN-ben még nem vizsgálták ennek a patomechanizmusnak a szerepét.

Módszerek – Tanulmányunkban prospektíven meghatároztuk 10 beteg L-arginin-, valamint szimmetrikus és aszimmetrikus dimetil-arginin- (SDMA- és ADMA-) szintjét, melyek az L-arginin/NO útvonal résztvevői, és szerepet játszanak mind a krónikus gyulladásban, mind az oxidatív stresszben. Az L-arginin, az ADMA és az SDMA szérumkoncentrációját HPLC-vel mértük az intravénás immunoglobulin- (IVIG-) kezelés előtt és után 10 MMN-es és 10 egészséges kontrollbetegben. Minden betegnél végeztünk elektrofiziológiai mérést és vizsgáltuk az antigangliosid antitestek jelenlétét a szérumban.

Eredmények – Az MMN-es betegeknél szignifikánsan magasabb az ADMA ($p = 0,0048$; 0,98 és 0,63) és az SDMA szérumszintje ($p = 0,001$; 0,88 és 0,51), mint az egészséges kontrolloknál, míg az L-arginin szintjében változást nem találtunk. Az életkorra mint kovariánusra kontrollálva (többszörös lineáris regresszióval) az ADMA- ($B = -0,474$; $p = 0,041$) és az SDMA- ($B = -0,896$; $p < 0,0005$) szérumszintek az MMN szignifikáns prediktorainak bizonyultak. Az IVIG-terápia szignifikánsan

Correspondent: Dr. Zoltán PFUND, Department of Neurology, Medical School, University of Pécs; 7623 Pécs, Rét u. 2. Hungary. Phone: +36304420461, e-mail: pfund.zoltan@pte.hu <https://orcid.org/0000-0002-1330-6637>

Érkezett: 2022. július 23. Elfogadva: 2022. október 9.

the presence of ganglioside antibodies. The conduction block-related peripheral motor dysfunction improved right after the IVIG treatment.

Conclusion – Dimethylamine levels are elevated in the serum and are responsive to IVIG therapy in MMN. These findings support the presence of oxidative stress in MMN.

Keywords: multifocal motor neuropathy, biomarkers, ADMA, SDMA, immune pathogenesis, L-arginine/NO pathway, oxidative stress, IVIG treatment

Multifocal motor neuropathy (MMN) is a progressive, scarce disorder with an estimated prevalence of < 1:100 000^{1, 2}. Acquired immune-mediated mononeuropathy exclusively involves motor nerves; conduction block is typical and can be detected on electrophysiological examination. Weakness is focal and asymmetric, typically following the distribution of at least two motor nerves. It usually starts and preponderates in the upper extremities with no sensory involvement. The most commonly used criteria to set up the diagnosis were developed by the European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society³, including further supportive and exclusion criteria besides those mentioned above clinical and neurophysiological characteristics.

Nerve dysfunction in MMN has recently been linked to an antibody-mediated attack of the node of Ranvier and the paranodal region, resulting in complement activation. Ganglioside GM1 is most abundant in the nodal and paranodal regions of the peripheral motor rather than sensory nerves⁴. Significant titers of serum GM1 IgM antibodies are present in about half of the patients; GM1/galactocerebroside (GM1/GalC) complexes can be detected in up to 70% of the cases^{5, 6}, aiding the identification of MMN patients. Occasionally MMN patients present with anti-GM2 and anti-GD1b IgM antibodies. Intravenous immunoglobulin (IVIG) remains the gold standard in the therapy of MMN patients; responsiveness to this therapy can be helpful to support the diagnosis in patients with a clinical phenotype compatible with MMN that do not show conduction block on electrophysiological examination.

csökkentette az ADMA szérumkoncentrációját ($p = 0,025$; $0,98$ és $0,84$) és tendenciát mutatott az SDMA szintjének csökkentésére ($p = 0,1$; $0,88$ és $0,74$). Nem találtunk összefüggést a dimetil-aminok szintje és az antigangliozid antitestek jelenléte között. A motoros idegek kondukciós blokkhoz köthető motoros funkciózavara javult közvetlenül az IVIG-kezelést követően.

Következtetés – A dimetil-aminok szintje emelkedett az MMN-betegek szérumában, és csökken IVIG-kezelés hatására. Ezek az eredmények támogatják az oxidatív stressz jelenlétét.

Kulcsszavak: multifokális motoros neuropathia; biomarkerek, ADMA, SDMA, immunpatogenezis, oxidatív stressz, IVIG-kezelés

As the pathophysiology of MMN and the exact mechanism of action of the IVIG therapy are not fully understood^{7, 8}, we searched for additional biomarkers. Oxidative stress was proven to contribute to numerous autoimmune disorders⁹ and peripheral neuropathies¹⁰, leading, among others, to axonal degeneration¹¹. ADMA is known to inhibit nitric oxide (NO) production in a concentration-dependent manner¹², which blocks NO's inhibitory effect on monocyte and leukocyte adhesion and superoxide radical release. Although both ADMA and SDMA levels have been reported to increase in the state of chronic inflammation¹³, no data exist for MMN. Hence, our aim in the present prospective study was to determine L-arginine, ADMA, and SDMA levels of MMN patients and to investigate the effect of IVIG therapy on the L-arginine/NO pathway.

Materials and methods

PARTICIPANTS

Ten previously diagnosed and IVIG-responsive MMN patients were enrolled in the study between 2016 and 2020. All patients (seven males and three females, mean age 52.8 ± 12.2 years, age range 38–72 years) fulfilled the Criteria of the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline for definite multifocal motor neuropathy³. Disease duration varied between three and 16 years (mean 8 ± 4.4 years), and the elapsed time between disease onset and the diagnosis of MMN was one-six years.

Table 1. Clinical data of patients with multifocal motor neuropathy (MMN)

Age (years)	Gender	Chronic disease	Disease duration (years)	Serum IgM antiganglioside antibody	Treatment frequency	Dose of treatment	Number of impaired nerves	Effectiveness of IVIG
38	F	–	6.5	GM1	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	5	+
40	M	–	9	GM1, GM2, GD1b	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	6	+
41	M	–	7	GM1	2 days/5 weeks	0.5 g/kg	5	+
43	F	–	16	GM1, GM2, GQ1b	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	6	+
52	M	–	10	GM1	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	3	+
54	M	Hypertension						
		Hyperlipidemia	3	GM1	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	4	+
59	F	Hypercholesterolemia	4	GM1	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	5	+
60	M	Mild overweight						
		Hypertension						
		Hypothyroidism	9	GM2, GD1b, GD2,3	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	6	+
69	M	Hypertension	2	–	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	2	+
72	M	Hypothyroidism, OSA	13	–	2 days/4 weeks	0.5 g/kg	7	+

At the onset of MMN, all patients were free of any medical comorbidity, and all later developed comorbidities were treated in the study period. List of abbreviations: F: female, M: male, IVIG: intravenous immunoglobulin, OSA: obstructive sleep apnea

Healthy controls were recruited from the staff of the city university through bulletin board advertisements. Ten age- and sex-matched controls were selected from the 50 screened individuals (seven males and three females, mean age 51.6 ± 11.2 years, age range 38-69 years).

All participants were carefully tested for chronic medical conditions, which could modify serum dimethylarginine levels. Healthy controls were free of any medical conditions. MMN patients had no comorbidities at the onset of the disease and the diagnosis, but five patients developed medical conditions that had to be treated before and during the study period. Clinical data of patients are shown in **Table 1**. The study was approved by the Regional Research Ethics Committee of the Medical Center University (#47414) in 2017. Patients and controls signed written informed consent.

EMG/ENG STUDIES

The electrophysiological measurements were performed using the Medtronic Keypoint G4-3 channel EMG/NCV unit (Alpine Biomed APS, Tonsbakken 16-18., DK-2740 Skovlunde, Denmark). The recordings of nerve conduction studies (NCS) of peripheral nerves were performed with surface electrode patches attached to the skin, while the electromyography (EMG) studies of striated muscles were

done by disposable concentric needles (Natus Neurodiagnostic Supplies).

In diagnosing MMN patients, other electrophysiological investigations were performed beyond the standard MMN protocol to rule out the presence of any type of motor neuropathy disease that can mimic MMN. During the follow-up period, each patient had EMG/NCV study at least once a year routinely or more times in case of clinical worsening.

In the study protocol, each patient underwent NCV studies twice, on the first day before IVIG treatment and on the second day after IVIG therapy. The bilaterally investigated mixed-type nerves were the following: median nerve, ulnar nerve, radial nerve, deep branch of the peroneal nerve and tibial nerve. The temperatures of the limbs were between 32 and 36 °C. On both days, all the electric stimulations were performed at the same place with the same electric current intensity (mA)/same motor nerve. ENG (electroneurography) criteria for motor nerve improvement were as follow: the before and after treatment amplitude differences of individual nerves were automatically calculated by the software program of the EMG/NCV unit in percentage; if the post-treatment values of conduction blocks (CBs) showed decreased amplitude differences of at least 20% or more, we evaluated it as a positive response to the treatment.

Table 2. Fasting serum L-arginine, asymmetric and symmetric dimethylarginine (ADMA, SDMA) levels ($\mu\text{mol/L}$) of patients with multifocal motor neuropathy (MMN) before and after intravenous immunoglobulin treatment and of healthy controls

Sex	Age	MMN L-arginine Before	MMN L-arginine After	MMN ADMA Before	MMN ADMA After	MMN SDMA Before	MMN SDMA After	Control L-arginine	Control ADMA	Control SDMA	Sex	Age
F	38	104.204	88.01	1.254	1.077	0.843	0.769	87.162	0.6	0.476	F	38
M	40	104.193	117.816	0.863	0.737	0.925	0.826	123.792	0.71	0.529	M	38
M	41	76.751	60.464	0.469	0.515	1.141	0.725	73.904	0.632	0.501	M	42
F	43	86.544	84.211	1.027	0.948	0.729	0.681	90.174	0.57	0.513	F	43
M	52	143.641	118.172	0.725	0.493	0.697	0.602	120.558	0.702	0.477	M	52
M	54	52.18	145.02	0.615	0.526	0.658	0.634	129.612	0.507	0.524	M	53
F	59	121.812	101.017	2.044	1.472	1.472	0.809	118.833	0.672	0.509	F	56
M	60	113.442	121.176	1.079	0.982	0.818	0.808	109.18	0.722	0.583	M	59
M	69	141.19	137.13	0.593	0.52	0.818	0.739	121.753	0.523	0.488	M	66
M	72	126.901	97.501	1.328	1.095	0.774	0.838	131.955	0.634	0.478	M	69
Mean	52.8	107.085	107.051	0.999	0.836	0.887	0.7431	110.693	0.627	0.507		51.6

IVIG TREATMENT

In the follow-up period, the dosage and frequency of IVIG treatments fit the clinical symptoms. In the study period, all patients received IVIG therapy (Human Intravenous Immunoglobulin, 10% liquid, manufactured by CSL Behring AG and distributed by CSL Behring LLC, Germany) with a frequency of 2 consecutive days/4 weeks in a 0.5 g/kg daily dose that proved to be effective without adverse effects. Regarding fine hand movements and limb strength, MMN patients were asked to evaluate the effectiveness of IVIG treatment.

LABORATORY PARAMETERS

Fasting blood samples were taken for L-arginine and dimethylarginine serum concentrations by venipuncture from the antecubital vein of all participants. Samples of all enrolled patients were collected on the first day of treatment before the first dose of IVIG and the second day of treatment after the last dose of IVIG. ADMA, SMDA, and L-arginine serum levels were determined using high-performance liquid chromatography with the internal standard of L-homoarginine, as described in detail elsewhere¹⁴. The findings of ADMA, SDMA, and L-arginine serum levels are summarized in **Table 2**.

According to the instruction manuals, antiganglioside antibodies (IgM isotypes) were detected from the sera of the patients using commercially available kits (Generic Assays, Germany). The measurements were performed manually and by automated determination. Findings can be found in **Table 1**.

STATISTICAL ANALYSES

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Software 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). First, the distribution of all study variables (for controls and patients before and after IVIG therapy) was investigated by applying the Kolmogorov-Smirnov Test.

Univariate analyses: differences in continuous variables (age, L-arginine, ADMA, SMDA) between patients and controls were compared using Independent-Samples T-Test, and changes in lab variables in patients after versus before IVIG therapy (L-arginine, ADMA, SMDA) were assessed with Paired-Samples T-Test.

Multivariate analyses: we tested predictors of L-arginine, ADMA, and SMDA levels by applying stepwise multiple linear regression analyses. Age was included as an independent variable along with the grouping variable (patient vs control or patients before and after treatment) and L-arginine, ADMA, and SMDA as the dependent variable. The assumptions of multiple linear regression were satisfied as judged by testing for linearity and normality and after excluding outliers (ADMA 1 Patient, SDMA 2 Patients).

Finally, we carried out Pearson's correlation to control for internal dependencies among the three laboratory parameters (L-arginine, ADMA, SMDA) in patients and controls; and to analyze possible correlations in patients among the lab mentioned above variables and the presence of antiganglioside antibodies, the number of impaired motor nerves and disease duration. The level of statistical significance was set as $p < 0.05$.

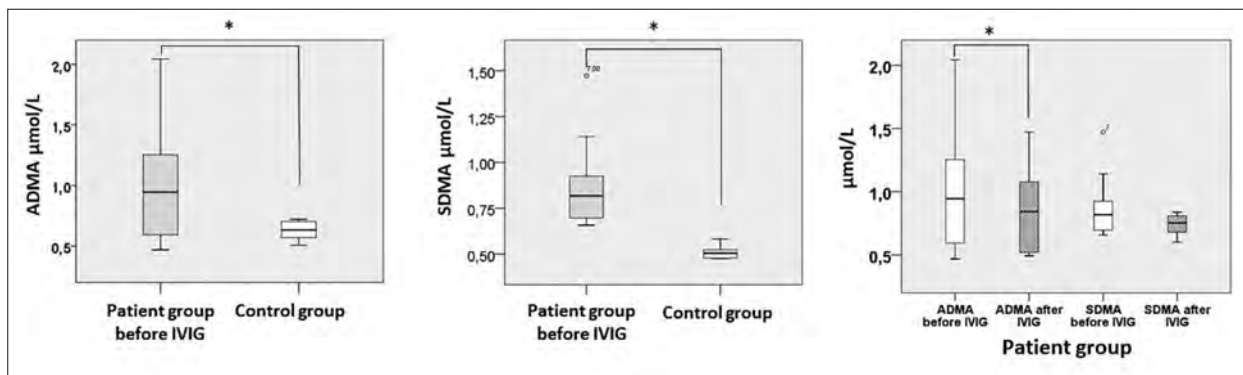


Figure 1. Asymmetric and symmetric dimethylarginine (ADMA and SDMA) serum concentrations in MMN patients and controls, as well as before and after IVIG treatment in MMN patients. Whiskers are set at minimum and maximum, the horizontal line represents the median, and the box depicts the interquartile range (25-75%). Outliers are marked with a circle. Significant differences between groups are indicated by a * on the plots

Results

ADMA, SDMA, AND L-ARGININE LEVELS IN MMN PATIENTS

Before treatment, serum concentrations of ADMA proved to be significantly higher ($p = 0.0048$) in MMN patients (0.99 ± 0.48) than in healthy controls (0.63 ± 0.08) (**Table 2, Figure 1**). Similarly, we found significantly elevated serum concentrations of SDMA before treatment ($p = 0.001$) in patients (0.88 ± 0.25) versus controls (0.51 ± 0.03) (**Table 2, Figure 1**). Controlling for the covariant age with stepwise multiple linear regression, no change in the significance pattern could be observed; ADMA ($B = -0.474$; $p = 0.041$) or SDMA ($B = -0.896$; $p < 0.0005$) serum levels remained significant predictors of the presence of MMN. We could not find a significant difference in L-arginine levels between patients (107.1 ± 28.9) and controls (110.7 ± 200).

EFFECT OF IVIG THERAPY ON SERUM LEVELS OF ADMA, SDMA, AND L-ARGININE

After IVIG therapy ADMA levels were significantly reduced in MMN patients ($p = 0.025$; 0.99 ± 0.48 and 0.84 ± 0.33 , respectively) (**Table 2, Figure 1**); SDMA levels also showed a trend towards decrease ($p = 0.1$; 0.88 ± 0.25 and 0.74 ± 0.08 respectively); however, it did not reach significance (**Table 2, Figure 1**).

Furthermore, ADMA levels were positively correlated with SDMA levels in all participants as before treatment ($R = 0.659$; $p = 0.002$) as well as in patients after treatment ($R = 0.636$; $p = 0.048$). No significant correlation was found among all

lab variants and age before treatment and among age, L-arginine and dimethylarginine after treatment.

IVIG therapy does not seem to influence serum L-arginine concentrations significantly (after IVIG 107.1 ± 25.8).

Being a progressive disorder, as expected, the number of affected nerves correlated with the disease duration of MMN ($R = 0.679$; $p = 0.031$). Nevertheless, we found that L-arginine, ADMA, and SDMA levels did not correlate with the number of affected nerves, disease duration, or the presence of ganglioside antibodies.

ENG FINDINGS

All patients reported better motor function after IVIG treatment. Altogether 49 peripheral motor nerves were found with conduction block (CB), typical for MMN pathology. Out of them, 37 (75,5%) nerves responded well to IVIG treatment ($\geq 20\%$ improvement of the amplitude increment). There was no patient with worsening (**Table 1, Figure 2**).

DISCUSSION

We demonstrated elevated serum concentrations of ADMA and SDMA along with normal L-arginine concentrations in MMN patients and reduced ADMA and SDMA after IVIG therapy. Nitric oxide / nitrogen monoxide (NO) is produced by endothelial cells and plays a crucial role in neuroprotection. L-arginine is a natural amino acid and is NO's primary precursor. Regulation of NO production is not limited by circulating L-arginine but by intracellu-

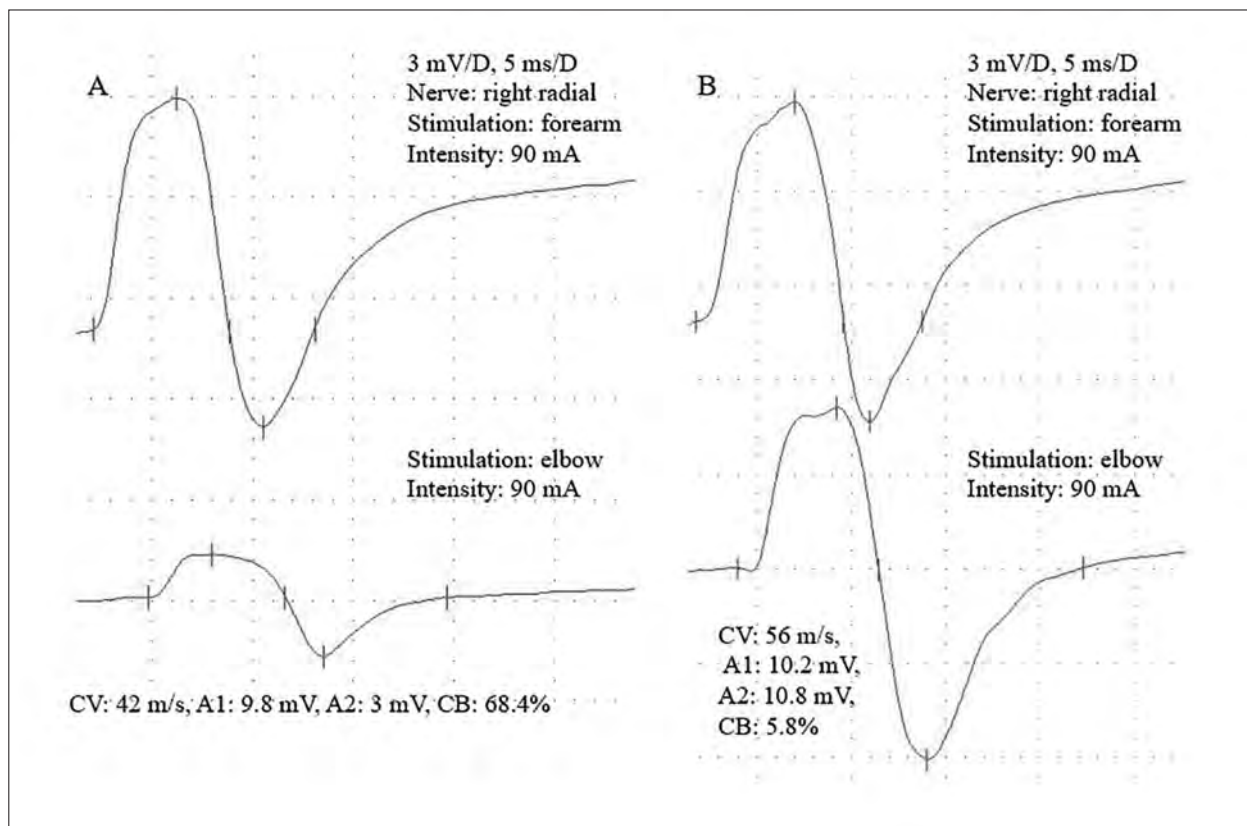


Figure 2. A 69-year-old MMN patient with nerve conduction velocity (NCV) study. **Figure 2A** shows severe conduction block (CB) before IVIG treatment, while the posttreatment measurements demonstrate complete recovery (**2B**)

lar substrate and co-factor availability, NOS activation by phosphorylation, and inhibition of NOS by the endogenously methylated L-arginine derivative ADMA¹⁴. Dimethylarginines naturally occur in human plasma and are formed during the proteolysis of methylated proteins. ADMA is a known mediator of oxidative stress via the concentration-dependent suppression and uncoupling of nitric oxide synthase (NOS)¹⁵, meaning that the oxidation of L-arginine to NO is incomplete, molecular oxygen acts as an electron acceptor, leading to superoxide radical (SOR) production. This process increases the expression of genes mediating inflammatory response¹⁶. In turn, inflammation promotes the activity of protein arginine methyltransferases and impedes that of dimethylarginine dimethylaminohydrolases (DDAHs)¹⁷, which are responsible for the metabolism of ADMA, leading to elevated dimethylarginines¹⁸ and reinforcing the vicious circle.

SDMA, the structural isomer of ADMA, has no direct inhibitory effect on NO production but blocks competitively cellular L-arginine uptake, indirectly influencing NO's bioavailability by diminishing substrate availability¹⁹. SDMA also triggers

inflammation by enhancing the production of reactive oxygen species (ROS) in vitro by modulation of stored-operated calcium channels²⁰. When an overload of free radicals (reactive oxygen species – ROS) cannot gradually be destroyed, their accumulation in the body generates a phenomenon called oxidative stress. Under oxidative stress conditions, ROS production is dramatically increased, resulting in subsequent alteration of membrane lipids, proteins, and nucleic acids²¹. Excessive production of ROS leads to the oxidative post-translational modifications of proteins. These may result in neoepitopes pinpointed by the immune system as antigens and persuade the formation of autoantibodies⁹ (**Figure 3**).

B cells and autoantibodies play a vital role in the pathogenesis of autoimmune peripheral nerve diseases. Autoantibodies against peripheral nerve molecules such as gangliosides, proteins of the Ranvier node, or myelin-associated glycoprotein have been described, allowing the identification of subgroups of patients with specific clinical phenotypes. The T cell activation process includes co-stimulatory molecules and key cytokines and discusses the role of antibodies against peripheral nerve glycolipids or

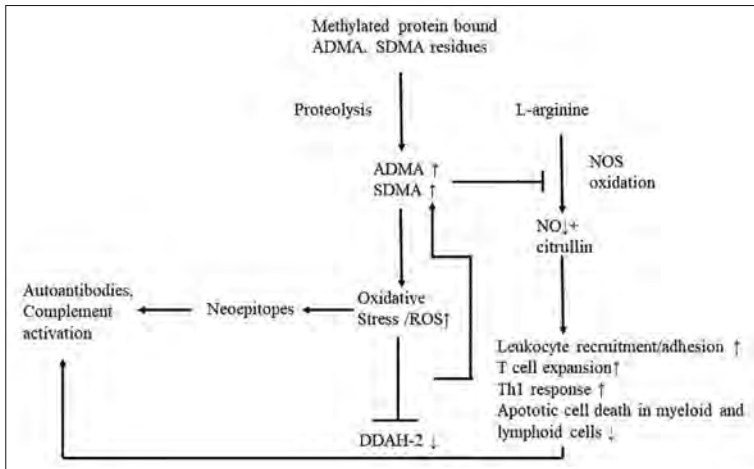


Figure 3. The role of elevated dimethylamine levels in the vicious circle of oxidative stress and inflammation

ADMA: asymmetric dimethylarginine, SDMA: symmetric dimethylarginine, DDAH-2: dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2, NO: nitric oxide, ROS: reactive oxygen species

glycoproteins. Special attention is given to the newly identified proteins in the nodal, paranodal, and juxta-paranodal regions as potential antigenic targets that could best explain conduction failure and rapid recovery. Cellular and humoral factors, independently or in concert with each other, play a role in the cause of these neuropathies. Although in some of them, there is direct evidence for autoimmune reactivity mediated by specific antibodies or autoreactive T lymphocytes, in others the underlying immune-mediated mechanisms have not been fully elucidated despite good response to immunotherapies²².

Furthermore, recent research suggests that the blockage of NOS aggravates the inflammatory response independently from ROS production. NOS would help limit immune response and contribute to the resolution of inflammation. Various functions of NOS include, among others, the downregulation of leukocyte recruitment^{23, 24}; the blockage of leukocyte adhesion and transendothelial migration^{25, 26}; the inhibition of T cell expansion in lymph nodes, the restriction of Th1 responses, the stimulation of apoptotic cell death in myeloid and lymphoid cells (e.g., effector memory T cells)^{26, 27}.

Elevated ADMA and SDMA levels are tied up with an increased cardiovascular risk and mortality²⁸ and can be found in several renal, pulmonary, cancer, and neurological conditions²⁹. In diabetic neuropathy, the link with increased ADMA levels is more likely to be based on microvascular complications³⁰.

Oxidative stress is a common factor of various polyneuropathies¹⁰ and has been shown to lead to

axonal degeneration. Secondary axonal loss is characteristic of MMN and correlates with clinical disability. We could not find a direct correlation between elevated ADMA levels and disease duration or the number of affected nerves. Therefore, ADMA does not seem to reflect axonal degeneration due to oxidative stress simply but acts more sophisticatedly. A recent publication reported elevated CSF ADMA levels in ALS (amyotrophic lateral sclerosis) patients versus controls, and ADMA was a predictor of axonal loss and disease progression³¹.

In contrast, another publication reported significantly decreased CSF ADMA concentrations in ALS patients³². Thus, the current state of research does not allow to differentiate MMN from its mimic exclusively based on this parameter. Out of ten

patients, IgM antiganglioside antibodies were detected in eight cases. Increasing evidence suggests that antiganglioside antibodies play a pathogenic role in MMN. Anti-GM1 IgM antibodies isolated from sera of MMN patients have been shown to bind GM1 and active complement *in vitro*³³. IVIG was able to taper the complement deposition in a dose-dependent manner. In peripheral motor nerves, the complement-mediated damage has been affirmed to take place at the nodes of Ranvier.

IVIG is effective in treating MMN based on controlled studies³⁴ and significantly reduced ADMA levels in our patients. It comprises IgG antibodies pooled from the serum of thousands of donors. Despite its broad efficacy, its ways of action are still not clear. Cellular and molecular pathways that may be connected to the IVIG-mediated immunosuppression in autoimmune neurological disorders include the blockage of autoantibodies, B cells, complement deposition, T-cell activation factors, Fc-receptors on macrophages, cytokines, chemokines, and adhesion molecules⁸. In MMN, the blockage of the complement system seems to be the key regulator. IVIG repressed the *in vitro* complement activation, implying that *in vivo* the consequential reduction in membrane attack complex (MAC)-mediated injury results the recovery of muscle strength. Even the serum of MMN patients without anti-GM1 antibodies induced IgM binding and complement activation to motor neurites. When pre-treated with IVIG, this process was considerably damped³⁵. Complement component C1q and C4 concentrations were markedly reduced in the

serum of MMN patients who reached clinical remission on IVIG maintenance therapy^{33, 36}. Thus, the reduction of dimethylamines in our patients might be due to the fact that IVIG limits the positive feedback of inflammation and oxidative stress directly or through effects on neurotransmission. It was also reported that IVIG therapy is associated with scavenging reactive oxygen species in oxidative stress³⁵.

STUDY LIMITATIONS AND FUTURE DIRECTIONS

The study population of MMN patients was relatively small due to the rarity of this disease. We cannot completely exclude the effect of chronic diseases (e.g., hypertension, hyperlipidemia; **Table 1**) and medication on dimethylarginine levels. Nevertheless, patients were successfully treated for their other medical conditions, which should normalize changes in ADMA levels resulting from other diseases to a certain extent. Some drugs, such as statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers, lower dimethylarginine levels³⁴. This effect would somewhat compensate for or mask even higher dimethylarginine levels in our patients.

Moreover, after detecting changes in this pilot study, the expansion of the control group, including mimics of MMN (ALS, other pure motor neuropathies) and disorders associated with changes in the dimethylamine pathway, is desirable.

Repeated measurements or serial studies could further explain the mechanisms of changes in ADMA and SDMA levels. These steps could help

decide whether dimethylamine levels are helpful parameters to test in connection with the known markers of MMN for the differential diagnosis and progression.

CONCLUSION

MMN is a slowly progressive autoimmune disease, and its cause is unknown. We investigated MMN patients and found elevated serum levels of dimethylarginines. IVIG therapy decreased the serum level of vascular oxidative stress markers ADMA and SDMA and effectively improved the conduction block-related peripheral motor dysfunction right after the treatment. Further experimental models are needed to decide how dimethylarginines are linked to the disease pathomechanism and changed by IVIG treatment.

DECLARATIONS OF INTEREST

None.

AUTHOR AGREEMENT STATEMENT

We confirm that all named authors have read and approved the manuscript.

FUNDING

This research received no specific grant from public, commercial, or not-for-profit funding agencies.

RESEARCH DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data supporting this study's findings are available on request from the corresponding author [PZ].

REFERENCES

1. Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014. <https://doi.org/10.1111/ene.12190>.
2. Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology* 2017. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003504>.
3. Van Schaik IN, Léger JM, Nobile-Orazio E, Cornblath DR, Hadden RDM, Koski CL, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First revis. *J Peripher Nerv Syst* 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x>.
4. Willison HJ. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002. <https://doi.org/10.1093/brain/awf272>.
5. Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, Messina P, Léger JM. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305755>.
6. Delmont E, Halstead S, Galban-Horcajo F, Yao D, Desnuelle C, Willison H. Improving the detection of IgM antibodies against glycolipids complexes of GM1 and Galactocerebroside in Multifocal Motor Neuropathy using glycoarray and ELISA assays. *J Neuroimmunol* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.11.001>.
7. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013. <https://doi.org/10.1038/nri3401>.
8. Dalakas MC. Mechanistic effects of IVIg in neuroinflammatory diseases: Conclusions based on clinicopathologic correlations. *J Clin Immunol* 2014. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0024-5>.

9. Smallwood MJ, Nissim A, Knight AR, Whiteman M, Haigh R, Winyard PG. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. *Free Radic Biol Med* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086>.
10. Mallet ML, Hadjivassiliou M, Sarrigiannis PG, Zis P. The Role of Oxidative Stress in Peripheral Neuropathy. *J Mol Neurosci* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01495-x>.
11. Galea E, Launay N, Portero-Otin M, Ruiz M, Pamplona R, Aubourg P, et al. Oxidative stress underlying axonal degeneration in adrenoleukodystrophy: A paradigm for multifactorial neurodegenerative diseases? *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.02.005>.
12. Ghebremariam YT, Erlanson DA, Yamada K, Cooke JP. Development of a dimethylarginine dimethylaminohydrolyase (DDAH) assay for high-throughput chemical screening. *J Biomol Screen* 2012. <https://doi.org/10.1177/1087057112441521>.
13. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002.
14. Erdélyi-Bótor S, Komáromy H, Kamson DO, Kovács N, Perlaki G, Orsi G, et al. Serum L-arginine and dimethylarginine levels in migraine patients with brain white matter lesions. *Cephalalgia* 2017. <https://doi.org/10.1177/0333102416651454>.
15. Wells SM, Holian A. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0302SM>.
16. Molnar T, Pusch G, Nagy L, Keki S, Berki T, Illes Z. Correlation of the L-Arginine Pathway with Thrombo-Inflammation May Contribute to the Outcome of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:2055-60. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.018>.
17. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(03)00033-3).
18. Lee DY, Teyssier C, Strahl BD, Stallcup MR. Role of protein methylation in regulation of transcription. *Endocr Rev* 2005. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0008>.
19. Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Förstermann U. Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide - Biol Chem* 1997. <https://doi.org/10.1006/niox.1996.0106>.
20. Schepers E, Glorieux G, Dhondt A, Leybaert L, Vanholder R. Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2009. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn670>.
21. Pham-Huy LA, He HP-HC. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;4:89-96.
22. Bhagavati S. Autoimmune Disorders of the nervous system: Pathophysiology, clinical features, and therapy. *Front Neurol* 2021;12:664664. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.664664>.
23. Rigamonti E, Touvier T, Clementi E, Manfredi AA, Brunelli S, Rovere-Querini P. Requirement of Inducible nitric oxide synthase for skeletal muscle regeneration after acute damage. *J Immunol* 2013. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202903>.
24. Chandrasekar B, Deobagkar-Lele M, Victor ES, Nandi D. Regulation of chemokines, CCL3 and CCL4, by interferon γ and nitric oxide synthase 2 in mouse macrophages and during salmonella enterica serovar typhimurium infection. *J Infect Dis* 2013. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit067>.
25. Chakrabarti S, Chan CK, Jiang Y, Davidge ST. Neuronal nitric oxide synthase regulates endothelial inflammation. *J Leukoc Biol* 2012. <https://doi.org/10.1189/jlb.1011513>.
26. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001. <https://doi.org/10.1038/ni1001-907>.
27. Purushothaman D, Marcel N, Garg M, Venkataraman R, Sarin A. Apoptotic Programs are determined during lineage commitment of CD4+ T effectors: Selective regulation of T effector-memory apoptosis by inducible nitric oxide synthase. *J Immunol* 2013. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103694>.
28. Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009. [tps://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838268](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838268).
29. Guccione E, Richard S. The regulation, functions and clinical relevance of arginine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0155-x>.
30. Liu J, Li C, Chen W, He K, Ma H, Ma B, et al. Relationship between serum asymmetric dimethylarginine level and microvascular complications in diabetes mellitus: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2941861>.
31. Ikenaka K, Atsuta N, Maeda Y, Hotta Y, Nakamura R, Kawai K, et al. Increase of arginine dimethylation correlates with the progression and prognosis of ALS. *Neurology* 2019. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007311>.
32. Isobe C, Abe T, Terayama Y. Decrease in asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in cerebrospinal fluid during elderly aging and in patients with sporadic form of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroSignals* 2010. <https://doi.org/10.1159/000312527>.
33. Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, Späth PJ. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205856>.
34. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: Evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.04.002>.
35. Harschnitz O, van den Berg LH, Johansen LE, Jansen MD, Kling S, Vieira de Sá R, et al. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. *Ann Neurol* 2016. <https://doi.org/10.1002/ana.24680>.
36. Molnar T, Csuka D, Pusch G, Nagy L, Garred P, Illes Z. Associations between serum L-arginine and ficolins in the early phase of acute ischemic stroke – A pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104951>.



ISCHAEMIÁS STROKE-ON ÁTESETT AFÁZIÁS SZEMÉLYEK OLVASÁSI FOLYAMATAINAK ELEMZÉSE

KIS Orsolya^{1,2}, STEKLÁCS János³, JAKAB Katalin¹, KLIVÉNYI Péter¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²SZTE, Neveléstudományi Doktori Iskola, Szeged

³PTE-BTK, Nevelés-és Oktatásméleti Tanszék, Pécs



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0397> | www.elitmed.hu

INVESTIGATION OF READING ABILITIES OF ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH APHASIA

Kis O, MD; Steklács J, Jakab K, MD; Klivényi P, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2022;75(11–12):397–409.

Háttér és cél – A nyelvi folyamatok részét képezi az olvasás is. Mivel a nyelvi folyamatok működése szoros interakció révén valósul meg, a nyelvi folyamat károsodása hatással van az olvasásra is. A stroke utáni rehabilitáció hatékonyságának növelése érdekében a nyelvi terápia megtervezésekor érdemes hangsúlyt fektetni az afáziához társuló olvasászavar vizsgálatára is. Kutatásunk célja az afáziához társuló olvasászavar jellegzetességeinek feltárása a személyre szabott nyelvi terápia kialakítása érdekében.

Módszerek – Kutatásunkban 19, ischaemiás stroke-on átesett afáziás személy vett részt. Minden beteg jobb kezű volt, tüneteiket bal arteria cerebri media területi infarktus okozta. Az afázia súlyosságát a Western Afázia Tesztel határoztuk meg, eszerint 10 enyhe és 9 közepesen súlyos beteg vett részt a vizsgálatban. Az olvasás vizsgálatára egy általunk összeállított olvasástesztet használtunk, ami négy feladatcsoportból állt. A tesztfelvétel során a betegek szemmozgásait a Tobii X120 szemkamerás készülékkel rögzítettük és elemeztük.

Eredmények – A betegek olvasásteszten elért pontszámait elemezve szignifikáns pozitív korrelációt kaptunk a Western Afázia Teszt által meghatározható főbb nyelvi területek, valamint az olvasás egyes részterületei között. A szemmozgásokat illetően vizsgáltuk a fixációk számát, valamint az összes fixációs időt. Adataink alapján a nyelvi zavar súlyosságának következtében szignifikánsan megnő a fixációk száma és ideje.

Következtetés – Eredményeink alapján még az enyhe afáziás betegeknél is kimutatható diszkrét olvasási zavar, ami az olvasástesztnél szenzitívebb eye-tracking módszerrel detektálható. Fontos lenne a célzott terápiát igénylő

Background and purpose – Reading is a part of the language processes; a strong interaction can be found between them so the damage of the one has a strong impact on the other. It is worth to put emphasis on the exploration of reading disorders which occur with aphasia to have a better outcome of the rehabilitation process. The aim of our study is to explore the main characteristics of acquired reading disorders to have a more specialized and individualized language therapy.

Methods – 19 ischemic stroke patients with aphasia took part in our study. All participants were right-handed with a lesion of left arteria cerebri media infarct. Due to the Hungarian version of Western Aphasia Battery 10 mild and 9 moderate participated. Reading abilities were investigated with our reading battery which consisted four main tasks: grapheme-phoneme correspondence, reading words, lexical access and reading comprehension. Tobii X120 device was used for recording and analyzing patients' eye-movements.

Results – Significant positive correlations were found between the four subscales of Western Aphasia Battery and some part of the reading tasks. Eye-movements were analyzed, especially fixation count and total fixation duration. The severity of language disorder had a strong impact on fixation count and fixation duration. The more serious the language disorder was the more eye movements were detected.

Conclusion – Our data support the idea that the severity of aphasia had a strong impact on reading processes and eye-movements. Eye-tracking device can help to have a deeper insight in the background brain mechanisms during reading.

Levelező szerző (correspondent): KIS Orsolya, Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika; 6100 Kiskunfélegyháza, Tóth Árpád u. 3. Telefon: 30/5919791, e-mail: kis.orsolya0809@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8093-9223>

Érkezett: 2021. április 30. Elfogadva: 2021. november 6.

szubklinikai olvasási zavar kimutatása. Afáziás betegeknél javasolt olvasásvizsgálatot is végezni, továbbá érdemes a betegek nyelvi rehabilitációjában erre a területre is fókuszálni. Vizsgálataink hozzájárulhatnak az afáziához társuló olvasászavar pontosabb diagnosztikájához és az egyénre szabott nyelvi terápia megtervezéséhez.

Kulcsszavak: afázia, alexia, olvasás, szemmozgásvizsgálat, stroke

Our results contribute to have a more accurate diagnostic process to have a more specialized language therapy with better outcome.

Keywords: aphasia, alexia, reading, eye-movements test, stroke

A nyelv és az olvasás között szoros kapcsolat van, ugyanis a nyelv és az olvasás folyamatai interaktálnak egymással, emiatt afázia esetén gyakran jelentkezik tünetként az olvasás zavara is¹⁻⁷. A két folyamat szoros együtt járását mind viselkedéses, mind agyi képkötő eljárásokkal sikerült alátámasztani.

Afáziás személyeknél együtt járást találtak a szóolvasás pontossága és a szövegértési feladatokon nyújtott teljesítmény között, vagyis minél jobbnak bizonyult a szóolvasás-feladatokban produkált eredmény, annál jobbnak mutatkozott a szövegértési képesség⁸. A nyelvi rendszer és az olvasás szoros kapcsolatára világítanak rá azok a kutatási eredmények is, amelyekben afáziás személyek szemmozgásait vizsgálták, ugyanis az olvasás közbeni szemmozgásokban detektálható eltérésekből következtetni lehet az olvasási folyamatok működésére. Afáziás személyeknél az egészséges kontrollcsoporthoz képest szignifikáns eltéréseket találtak két főbb szemmozgás, a fixációk, valamint a szakkádok esetében⁹. Ebből valószínűsíthető, hogy afáziás személyeknél eltérő olvasási stratégiák jelentek meg. A nyelvi és az olvasási folyamatok interakcióját erősítik azok a kutatási eredmények is, amelyek során az intenzív olvasástréningnek a nyelvi rendszerre való globális transzferhatásait vizsgálták. A tréning hatására javulást tapasztaltak minden nyelvi területen, beleértve az olvasást is^{10,11}. A nyelvi és az olvasási folyamatok szoros kapcsolatát agyi képkötők segítségével is sikerült igazolni, ugyanis átfedést találtak a nyelvi és az olvasási működések során aktiválódó pályarendszerek között¹²⁻¹⁷.

A fentiek alapján látható, hogy a nyelvi struktúrák finomabb működésének feltárása érdekében fontos az olvasási képességek részletes, specifikus vizsgálata is. A klinikai gyakorlatban a nyelvi és olvasási rendszer összefüggéseit jól lehet vizsgálni domináns féltekei ischaemiás stroke-os betegeknél, akiknél gyakran jelentkezik a nyelvi rendszer károsodása, ami magával vonja az olvasás folyamatai-

nak érintettségét is. Kutatásunk célja az afáziához társuló szerzett olvasási zavar jellegzetességeinek feltárása volt magyar anyanyelvű afáziás betegeknél.

Afázia

Az afáziával kapcsolatos kutatási eredmények hatására formálódott a nyelvi képességekről alkotott gondolkodásmód. A kezdeti leírásokban a modularista, a deficit-laesio korreláció alapján történő meghatározások domináltak, amelyeket fokozatosan felváltotta a kognitív és nyelvi működések szoros együtt járását hangsúlyozó, azok közös neurális hálózatát feltételező felfogás. Napjainkban az afázia leírásakor érdemes a szerzett nyelvi zavar legfontosabb és legjellemzőbb sajátosságainak meghatározására fektetni a hangsúlyt¹⁸.

Az afázia szerzett nyelvi zavar, háttérben a domináns hemisphaerium érintettsége áll. Az afázia következtében károsodik a nyelvi elemek produkciója és feldolgozása, ami a nyelv különböző modalitásaiban (expresszív beszéd, receptív beszéd, olvasás, írás) detektálható. A nyelvi rendszerben megjelenő tünetek különféle nyelvi szinteket (fonológia, morfológia, szemantika, szintaxis) érinthetnek⁵⁻⁷.

A nyelvről alkotott gondolkodásmód fejlődése az afázia típusainak meghatározásában is változásokat hozott. A kezdeti nézetek fókuszában a nyelvi képesség és az agy közötti viszony leírása állt¹⁸. Broca¹⁹ és Wernicke²⁰ úttörő munkásságának köszönhetően a nyelvi elemek produkcióját az inferior frontalis gyrus területéhez, a nyelvi elemek feldolgozását pedig a superior temporalis gyrushoz kötik²¹. Az ehhez kapcsolódó, klasszikusnak számító nézetek szerint az afáziák osztályozásának alapját képezheti a spontán beszéd fluenciája és a lokalizáció alapján történő csoportosítás. Eszerint két főbb afáziatípus különül el: a nonfluens afáziák,

amelyek általában a domináns hemisphaerium anterior pályarendszereinek érintettségéhez köthetők, valamint a fluens afáziák, amelyek a domináns hemisphaerium posterior rendszereinek károsodása következtében alakulnak ki^{5, 22, 23}. Manapság ugyanakkor az afáziáknak ettől eltérő, jóval átfogóbb osztályozási rendszere ismeretes. A klinikai-funkcionális személet alapját a nyelv funkcionális komponenseinek leírása adja. A nézet szerint az afázia egyes típusainak meghatározása a nyelv károsodott funkcióinak azonosítása alapján történik. Ez alapján *Whitaker*²³ öt afáziatípust különít el: Broca-afázia, Wernicke-afázia, vezetékes afázia, anomias afázia és globális afázia. A neurolingvisztikai szemlélet képviselői az afázia meghatározásához az egyes nyelvi szintek állapotának leírása felől közelítenek, vagyis az elmélet képviselői szerint az afázia a különböző nyelvi szintek károsodásában manifesztálódik. Ez alapján megkülönböztethetők fonológiai, morfológiai, szintaktikai, szemantikai zavarok, valamint a narratívában fellelhető, társalgásszervezési deficitek, továbbá említésre kerül az alexia (szerzett olvasási zavar) és agráfia (szerzett írászavar) jelensége is. A legfrissebb nézeteket a kognitív funkciók egységes működésének szemléletmódja uralja, ami szerint a nyelvi és a kognitív funkciók háttérben meghúzódó, közös neurális hálózatoknak köszönhetően ennek a két képességnek a működése egymással szoros interakcióban valósul meg¹⁸. Ennek megfelelően az afázia vizsgálatok a nyelvi rendszerben megjelenő tünetek globális feltárása felől kell közelíteni, vagyis a nyelvi zavar meghatározásakor törekedni kell a képességrendszer minél szélesebb körű, a nyelvi, a kognitív és az egyéb társtüneteket is magába foglaló vizsgálatára.

Az afáziáknak számos mintázata, tünete lehetséges, ezeket együttesen afáziaszindrómaként definiálja a szakirodalom²². Az afázia tünetegyütteseinek meghatározásakor cél a károsodott funkciók feltárása a nyelv különböző dimenziói mentén¹⁸. Az afázia fő tünetei közé tartozik a szótalálási nehézség (anomia), a parafáziák megjelenése, neologizmusok létrehozása, a nyelvtani szabályok nem megfelelő produkciója és feldolgozása (agrammatizmus vagy diszgrammatizmus), továbbá a beszédértés valamilyen fokú károsodása. Társtünetként gyakran megjelenik az olvasás, az írás, valamint a számolás érintettsége is^{6, 7, 21, 24, 25}. Afázia esetén a megjelenő tünetek a nyelv különböző modalitásaiban manifesztálódnak, ennek következtében gyakori társtünet az olvasás érintettsége is²⁶⁻²⁸. Nemzetközi szinten számos, a szerzett olvasási zavar jellemzőinek feltárására irányuló vizsgálóeljárás érhető el²⁹⁻³³.

Az olvasás folyamata

Az olvasás és a nyelv egymással szoros kapcsolatban van, egész pontosan az olvasás a nyelvi feldolgozásnak egy olyan része, amely vizuális feldolgozással kezdődik. Pszicholingvisztikai szempontból az olvasás során három meghatározó feldolgozási állomást lehet megkülönböztetni: (1) magát az ingerek vizuális észlelését, (2) a vizuális input nyelvi reprezentációba való konvertálását végző folyamatokat, valamint (3) azokat a mechanizmusokat, amelyek magával az átkódolt reprezentációval végeznek különböző műveleteket².

Az olvasáskutatás során a hangos olvasás működési mechanizmusának leírását célzó kognitív feldolgozási modellek több hulláma is megjelent. A kutatások kiindulópontja a modularista, reprezentáció alapú felfogás volt, amit idővel felváltott a folyamat tágabb kontextusban való értelmezésének konnekcionista felfogása. A kezdeti modellek az olvasást adatvezérelt (bottom-up), elsősorban a nyelvi folyamatokra alapozó, az alacsonyabb feldolgozási egységektől a magasabb szintek felé építkező modellként írták le. Később a koncepcióvezérelt (top-down) vagy tudásvezérelt folyamatok kerültek előtérbe, amelyek az olvasásra felülről lefele, vagyis a magasabb feldolgozási szintektől az alacsonyabb szintek felé építkező folyamatként tekintettek, továbbá a modellek fontos elemeként felmerült a memória olvasás során betöltött szerepe is^{4, 34-36}. A hangos olvasás modularista felfogásának egyik legelterjedtebb modellje az olvasás kettős út modellje³⁶, ami szerint az olvasás két módon, lexikai és nem lexikai utakon megy végbe. A modell alapján az írott szó vizuális észlelésének és elemzésének feldolgozása után a szavak elérése két különálló útra bontható: a lexikai úton történik a szavak lexikai-szemantikai elemzése és feldolgozása, a nem lexikai úton pedig a lexikai feldolgozás nélküli, graféma-fonéma (betű-hang) konverzió. Ezt követően a két útvonal a fonológiai tárban egyesül, aminek segítségével megtörténik a szóprodukciónhoz szükséges megfelelő szóalak kiválasztása¹.

Az újabb, konnekcionista modellek ugyanakkor a fentiekben említettéknél jóval komplexebben írják le az olvasás feldolgozási folyamatait. Az olvasás működését nem lehet egyetlen folyamatban megragadni, ugyanis kivitelezéséhez egyszerre több komponens, továbbá azok interakciója szükséges. Az újabb nézetek az olvasást tágabb kontextusból értelmezik. Eszerint meghatározó szerepe van mind az adatvezérelt (bottom-up), mind a koncepcióvezérelt (top-down) folyamatoknak, továbbá a nyelvi, a kognitív és szociokulturális tényezőknek, valamint ezek interakciójának^{4, 34, 35}. A konnekcionista

modellek az olvasás feldolgozási egységeit alapvetően egyutas modellként definiálják, valamint kétirányú kapcsolatot feltételeznek az ortografikus, a fonológiai, valamint a szemantikai feldolgozás között. A szóolvasás lényegében az előzőekben említett három feldolgozási egység interakciójaként jön létre, amelyek nemcsak specifikusan az olvasási folyamatok esetében működnek, hanem minden nyelvi feldolgozást igénylő folyamatban szerepet játszanak¹.

*Perfetti*²⁻⁴ az olvasást tágabb kontextusban, a nyelvi, a kognitív, továbbá az általános tudás interakciójaként definiálja. Az írott szöveg feldolgozása számos olyan folyamatot foglal magába, amelyet a szóbeli nyelvi produkció és feldolgozás során is alkalmazunk. Az olvasás komponensei az alacsonyabb, vizuális feldolgozási folyamatoktól egészen a magasabb szintű megértési és következtetési folyamatokig terjednek. Az egyes feldolgozási egységek között interakció van. A koncepció főbb alkotóelemei közé tartoznak a különböző tudástípusok, a kognitív és nyelvi feldolgozás folyamatai, valamint az ezek közötti interakciók. Fókuszában a lexikon áll, ami a szófelismerési rendszer és a megértési rendszer között elhelyezkedő központi elem. Az olvasás megértésének folyamatai elsődlegesen a szófelismerési folyamatokra építenek, ezt követi a szavakhoz tartozó, kontextushoz illeszkedő, megfelelő jelentés előhívása, majd a szintaktikai struktúra feldolgozásához szükséges morfémák feldolgozása, ezután a mondatokon belüli és mondatok közötti jelentéses egységek integrálása történik, majd egy általános (nyelvi és nem nyelvi) reprezentáció létrehozása²⁻⁴.

A fentiek alapján látható, hogy a nyelvi és az olvasási működésekhez szükséges folyamatok szoros kapcsolatban állnak egymással. Az olvasás feldolgozási folyamatainak megfelelő működéséhez a nyelvi, a kognitív, valamint számos előzetes tudás interakciója szükséges. Az interakcióknak köszönhetően bármely rendszer nem megfelelő működése a többi feldolgozási folyamat gyenge, nem megfelelő működése révén manifesztálódhat.

Alexia: az olvasás szerzett zavara

A nyelvi rendszert érintő károsodás a nyelvi működés valamennyi formájában megjelenik. A nyelvi rendszer szerves része az olvasás, ezért az olvasási zavar nyelvi zavarként értelmezhető. Afázia következtében a nyelvi működést érintő károsodás többek között az olvasás révén is megmutatkozik.

Az alexia vagy más néven szerzett diszlexia olyan szerzett olvasászavar, amely a már kialakult

olvasási képesség károsodására utal^{7, 27, 28}. Mind a két hemisphaerium sérülése esetén megjelenhet alexia, ugyanakkor a nyelvi zavarhoz kötődő olvasási zavar a domináns agyfélteke pályarendszereinek károsodása következtében alakul ki³⁷⁻⁴⁰.

A szerzett olvasászavarnak több típusa is ismert, amelyek két nagy csoportba sorolhatók. Az egyik csoportot a perifériás alexiák alkotják, amelyek kialakulásának hátterében az olvasás feldolgozásának alacsonyabb, a szóazonosításban szerepet játszó folyamatainak károsodása áll, ugyanis a sérülés következtében problémássá válik a nyelvi szimbólumok percepciója. Perifériás alexiák megjelenhetnek egy globális vizuális perceptuális zavar vagy neglect parciális tüneteként. Ezzel szemben a centrális alexiák az olvasás közben végbemenő magasabb szintű feldolgozási folyamatok károsodásának következtében alakulnak ki. Ennek során többek között érintett lehet a graféma-fonéma (betű-hang) megfeleltetési szabályok alkalmazása, valamint a lexikai-szemantikai műveletek (szóalak és jelentés összekapcsolása) kivitelezése²⁶⁻²⁸. A szerzett nyelvi zavar egyik tüneteként leggyakrabban a centrális alexiák csoportjába tartozó olvasászavarok valamelyike jelentkezik. A károsodás következtében megjelenhet a fonológiai vagy a szemantikai nyelvi szintek feldolgozásának zavara, aminek következtében az olvasásban paralexia, fonológiai jellegű tévesztések jelentkeznek. A centrális alexiák esetében a szógyakoriság, valamint a szavak szófaja befolyásolja az olvasási teljesítményt³⁷⁻⁴⁰. A szakirodalmak leggyakrabban négy centrális alexiatípusról tesznek említést: felszíni, fonológiai, mély, szemantikus. A felszíni alexia esetében a fő jellemző, hogy az izolált betűk, valamint a szabályos szóalakok olvasása megtartott, ugyanakkor a rendhagyó alakok olvasása az, ami zavart szenved. A fonológiai alexia jellemzője – a felszíni alexiával ellentétben –, hogy a jelentéssel nem rendelkező, absztrakt szimbólumok, vagyis az izolált betűk olvasása károsodik, ugyanakkor a szóolvasás jó szintű marad. A zavar hátterében a graféma-fonéma megfeleltetési szabályok károsodása áll. Mély alexia esetében károsodik a fonéma-graféma megfeleltetési szabályok alkalmazása, valamint a lexikai-szemantikai műveletek kivitelezése. Ennél az olvasási zavarnál mind az álszavak olvasása, mind a szavak olvasása érintett. Gyakoriak a szemantikai és vizuális jellegű hibázások, továbbá a konkrét szavak olvasása jobb szintű, mint az absztrakt szavaké³⁷⁻³⁹. Szemantikus alexia esetében a szemantikai feldolgozóegység nem működik, vagyis a betegek képesek a szavak szabályos és rendhagyó alakját is elolvasni, ugyanakkor a jelentéshez való hozzáférés károsodik. Az olvasászavar

háttérben a vizuális input és a szemantikus rendszer közötti kapcsolat megszakadása áll. Ez az olvasási zavar általában valamilyen progresszív kórkép (például dementia) velejárója^{37, 38}.

Kutatások az afázia és az olvasás témakörében

A nyelvi zavarhoz társuló olvasászavarok jellegzetességeinek mélyrehatóbb megismerésére nagyszemű lehetőséget nyújtanak azok a kutatások, amelyekben afáziás személyek olvasási folyamatait vizsgálják. *Smith* és munkatársai⁹ kutatásukban 48 afáziás páciens olvasás közbeni szemmozgásainak jellemzőit vetették össze kontrollesoportéval. Szignifikáns eltéréseket tapasztaltak az afáziás és a kontrollesoport között a fixációs idő, valamint a szakkádok amplitúdójának átlagában és szórásában, továbbá az afáziás személyek olvasás közbeni szemmozgásaira hosszabb fixációk, rövidebb szakkádok, valamint kevésbé változékony szemmozgások voltak jellemzők⁹. A fentiekén túl a nyelvi rendszer és az olvasás kapcsolatát tárják fel azok a kutatási eredmények is, amelyekben az olvasástréning nyelvi rendszerre gyakorolt pozitív hatásairól számolnak be^{10, 11}. *Cherney*¹⁰ 25 krónikus afáziás betegnél vizsgálta az ORLA nevezetű intenzív olvasástréning hatását. A fejlesztőprogram során a betegek heti 2-3 alkalommal 8-12 héten keresztül intenzív olvasástréningen vettek részt, aminek hatására szignifikáns javulás volt kimutatható nemcsak az olvasási, de globálisan minden nyelvi területen egyaránt.

A nyelvi és az olvasási folyamatok során aktiválódó corticalis régiók és pályarendszerek közötti átfedést funkcionális MR-rel is vizsgálták¹⁷. *Wooliams*¹⁶ 43 krónikus post-stroke afáziás beteg és 19 egészséges személy nyelvi és olvasási képességeit vizsgálta, és korreláltatta az MR-adatokkal (voxel-based correlational methodology). A fonológiai teljesítmény összefüggést mutatott a bal hemisphaerium több régiójával: frontális pólus, temporalis pólus, insularis cortex, gyus frontalis inferior, gyus temporalis superior, gyus temporalis medius, gyus supramarginalis (posterior), fasciculus arcuatus. Ez utóbbi kulcsszerepet játszik a dorsalis nyelvi pályarendszer működésében. A szemantikai teljesítmény főleg a bal temporalis lebeny fehérállományához volt köthető: planum polare, fasciculus longitudinalis inferior (FLI), valamint corticalisan a gyus temporalis medius. Az FLI a ventralis nyelvi pályarendszer egyik fő eleme. A beszédfluencia leginkább a bal frontális lebenyhez (gyus praecentralis, gyus frontalis superior, gyus frontalis me-

dius), valamint a putamenhez volt kapcsolható. Az olvasási képességek összefüggést mutattak a temporalis lebeny superior és a frontális lebeny inferior régiójával: frontális polus, gyus frontalis medius, opercularis kéreg, triangularis cortex, orbitofrontális kéreg, a gyus praecentralis inferior része, insularis kéreg, temporalis pólus, planum polare. Ez a széles körű kutatás is igazolta a nyelv és az olvasás képességéért felelős agyi struktúrák közötti átfedéseket.

SZEMMOZGÁSKÖVETŐ (EYE-TRACKING) MÓDSZER HASZNÁLATA AZ AFÁZIÁS SZEMÉLYEK OLVASÁSI VIZSGÁLATÁRA

A szemmozgáskövető műszerek fejlődésének köszönhetően egészen pontos információkat nyerhetünk az olvasás és szövegértés folyamatáról az olvasás közbeni szemmozgások vizsgálatával. Az infravörös szemmozgáskövető eszköz segítségével lehetőség nyílik a vizsgált személy feladat közbeni szemmozgásainak, szakkadikus tevékenységének rögzítésére, amiből az utóelemzés során értékes következtetés vonható le a háttérben zajló agyi folyamatokra vonatkozóan. Olvasás közben számos szemmozgás zajlik, ezek közül a legismertebbek a szakkádok (ugrások) és a fixációk (megállások)^{15, 41, 42}.

A nemzetközi gyakorlatban egyre jobban elterjedt az afáziás személyek olvasásvizsgálatakor a szemmozgáskövető módszer alkalmazása, ugyanis a készülék segítségével specifikusabban vizsgálhatók a nyelvi zavarhoz társuló olvasási zavarok főbb jellegzetességei. Egyre több adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy afáziás személyek szemmozgásait az egészséges személyektől eltérő működés jellemzi. Eltérések tapasztalhatók a fixációkat és a szakkádokat illetően is, továbbá afáziás személyeknél megnő a fixációkra fordított idő, sőt rövidülnek a szakkádok. Az eltérő szemmozgásbeli jellemzők rávilágítanak arra, hogy a szerzett nyelvi zavarral diagnosztizált személyek eltérő kompenzatorikus stratégiákat is használnak az olvasás kivitelezésére⁴³⁻⁴⁵. A szemmozgáskövető vizsgálatok segítik az olvasászavar természetének mélyrehatóbb megismerését, továbbá lehetőséget adnak a szerzett nyelvi és olvasászavarok pontosabb diagnosztikájára is.

Célkitűzés

Az egyénre szabott, specifikus nyelvi terápia megtervezéséhez elengedhetetlen a nyelvi működés részletes feltérképezése, ami a nyelvi funkciók vizsgálatán belül magába foglalja a nyelvi zavarhoz társuló olvasási deficit feltárását is. Kutatásunk

célja a nyelvi zavar és az olvasási képességek közötti kapcsolat feltárása, amihez magyar anyanyelvű afáziás személyek olvasási képességeit elemeztük egy általunk összeállított olvasásteszt segítségével. Nemzetközi szakirodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a szerzett nyelvi zavarhoz társul az olvasás szerzett zavara is¹⁻¹⁶. Jelen kutatás legfőbb célja a nyelvi képességprofil feltárásakor a klinikai gyakorlatban használatos Western Afázia Teszt⁴⁶ alapján értékelhető négy főbb nyelvi terület (spontán beszéd, auditoros verbális megértés, ismétlés, megnevezés), valamint az olvasás egyes részterületei (fonéma-graféma konverzió, szóolvasás, lexikai hozzáférés, szövegértés) közötti összefüggések feltárása. Legfőbb kérdésünk, hogy a nyelvi képesség különböző területeinek a sérülése az olvasás mely részterületeinek érintettségével jár együtt. Az olvasási folyamatok specifikusabb tanulmányozására szemmozgáskövető készülékkel rögzítettük a betegek szemmozgásait is. Elemzésünk fókuszában a nyelvi állapot és az olvasási funkciók közötti összefüggések feltárása állt. Legfőbb kérdésünk, hogy az olvasás különböző részterületein milyen különbségek tapasztalhatók a nyelvi képességprofil függvényében. Kutatásunk célja az afáziához társuló szerzett olvasászavarok természetének megismerése magyar anyanyelvű afáziás betegek esetében, továbbá az olvasás közben produkált szemmozgásaik mélyrehatóbb feltárása egy speciális, infravörös szemmozgáskövető készülék segítségével. Eredményeink segíthetik a pontosabb diagnosztikát, valamint a specifikusabb nyelvi terápia tervezését.

Betegek és módszer

RÉSZTVEVŐK

Kutatásunkban 19 afáziás (10 nő, 9 férfi), magyar anyanyelvű, ischaemiás stroke-on átesett beteg vett részt. Átlagéletkoruk 66,52 (42–84) év, átlagos iskolázottságuk 14 (11–15) év volt. Minden beteg jobb kezes, és a tüneteit bal arteria cerebri media területi infarktus okozta. Az afázia súlyosságát a Western Afázia Teszttel⁴⁶ határoztuk meg, ami szerint 10 enyhe és 9 közepesen súlyos beteget találtunk. Az afázia típusát illetően 2 fő Wernicke-, 3 fő Broca-, 3 fő vezetési, 9 fő anomikus, 1 fő transcortalis motoros, 1 fő transcortalis szenzoros afáziás volt (**1. táblázat**). Az eredmények objektivitása miatt a kutatásba olyan személyeket vontunk be, akiknél egyéb társtünet, beszédzavar nem állt fent, továbbá a dementiával, valamint depresszióval diagnosztizált betegeket kizártuk a kutatásból. A kutatás ala-

nyai az SZTE-ÁOK, Neurológiai Klinikán fekvő betegek közül kerültek ki. A részvétel önkéntes alapon történt, a páciensek egy előzetes tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozat aláírásával jelezték ki részvételi szándékukat. A kutatást a 70/2020-SZTE számú etikai engedély birtokában végeztük.

MÓDSZER

A kutatásban részt vevő személyek nyelvi képességprofiljának feltárására a Western Afázia Teszt⁴⁶ (továbbiakban WAB) magyar nyelvű változatát használtuk. A teszt alapján a nyelvvel kapcsolatos négy lényegi összetevő – a spontán beszéd információtartalma és fluenciája, auditoros verbális megértés, utánmondás, megnevezés – mentén meghatározható az afázia súlyossága és típusa. Ezen főbb nyelvi területek alapján megállapítható az afázia-együtthető, amit az úgynevezett afáziakvóciens (AQ) szemléltet⁴⁶.

A résztvevők a feladatokat a monitoron látták, eközben a képernyő aljára rögzített szemmozgáskövető készülék segítségével felvétel készült szemmozgásaikról. A vizsgált személyeknek a képernyőn bemutatott ingereket kellett hangosan felolvasniuk. A vizsgálatvezető feladata a betegek válaszadását követően a diák léptetése, valamint a résztvevő válaszainak feljegyzése volt. A feladatokat PowerPoint prezentáció formátumban szerkesztettük, valamint a vizsgált személy válaszainak rögzítése érdekében jegyzőkönyvet is készítettünk. Az ingerek bemutatása fehér háttéren fekete betűszínnel, 54-es méretben, Calibri betűtípussal, előre meghatározott fix sorrendben történt. Az olvasásteszt alatt a betegek szemmozgásait is rögzítettük. A tesztfelvételhez egy laptopot, valamint Tobii X120 szemmozgáskövető készüléket használtuk. A betegek a készüléktől 65 cm-re helyezkedtek el, a műszert minden alkalommal egyénre szabottan kalibráltuk a Tobii X120 kalibrációs protokolljának megfelelően. Ennek során a résztvevők feladata a képernyő 9 különböző részén megjelenő pontra való fixálás volt. A képernyőn egyszerre egy pont volt látható, amit 300 ms fixációs idő után követett a következő pont megjelenése. Az olvasás vizsgálatokor kapott szemmozgásos adatok dokumentálása és értékelése a Tobii Studio 3.3.2 szoftterrel történt. A szemmozgások elemzése során két főbb paramétert vizsgáltunk, az egyik a fixációk száma, a másik az összes fixációs idő volt. A fixációk száma a bemutatott ingeranyag olvasása közben történő megállások számát, a fixációs idő pedig az előzőekben említett megakadások összesített idejét jelöli. A rögzített szemmozgások eredményeinek értékelésébe összesen 9 fő adatait

1. táblázat. A kutatásban részt vevő személyek adatai

Beteg	Nem	Életkor	Etiológia	Lokalizáció	WAB AQ	Súlyosság	Típus
1.	férfi	42	ischaemiás stroke	bal ACM	81,8	enyhe	vezetési
2.	férfi	68	ischaemiás stroke	bal ACM	85,6	enyhe	anomikus
3.	férfi	45	ischaemiás stroke	bal ACM	84,3	enyhe	anomikus
4.	nő	66	ischaemiás stroke	bal ACM	86,8	enyhe	anomikus
5.	nő	68	ischaemiás stroke	bal ACM	90,7	enyhe	anomikus
6.	nő	67	ischaemiás stroke	bal ACM	93,9	enyhe	anomikus
7.	nő	75	ischaemiás stroke	bal ACM	55,8	közepes	Wernicke
8.	nő	60	ischaemiás stroke	bal ACM	60,1	közepes	Broca
9.	nő	53	ischaemiás stroke	bal ACM	52,7	közepes	Broca
10.	nő	73	ischaemiás stroke	bal ACM	63,8	közepes	anomikus
11.	férfi	66	ischaemiás stroke	bal ACM	63,8	közepes	anomikus
12.	férfi	67	ischaemiás stroke	bal ACM	81,8	enyhe	anomikus
13.	férfi	78	ischaemiás stroke	bal ACM	88,9	enyhe	anomikus
14.	férfi	76	ischaemiás stroke	bal ACM	37,5	közepes	Wernicke
15.	nő	70	ischaemiás stroke	bal ACM	82,9	enyhe	anomikus
16.	férfi	84	ischaemiás stroke	bal ACM	45,7	közepes	transcorticalis motoros
17.	nő	65	ischaemiás stroke	bal ACM	90,3	enyhe	anomikus
18.	férfi	67	ischaemiás stroke	bal ACM	68	közepes	anomikus
19.	nő	71	ischaemiás stroke	bal ACM	49,7	közepes	Broca

tudtuk bevonni, a többi személy kizárásra került a felvétel nem megfelelő minősége vagy egyéb, a vizust érintő probléma miatt.

Az olvasás vizsgálatára összeállított tesztünk, ami különböző nyelvi szinteken, fokozatosan nehezedő feladatokon keresztül mérte az olvasást, négy fő feladatcsoportból állt: graféma-fonéma konverzió, szóolvasás, lexikai hozzáférés mérése és szövegértés. A graféma-fonéma konverziót mérő részénél magánhangzók és mássalhangzók olvasása volt a feladat, a cél a betűazonosítás vizsgálata volt, vagyis ezzel az írott grafémákhoz tartozó fonémák összekapcsolásának a képességét mértük. A vizsgálatban résztvevőknek előbb magánhangzókat kellett hangosan felolvasniuk, ami összesen 26 ingert tartalmazott, majd ezt követően 28 mássalhangzó került bemutatásra. A következő rész a szóolvasás volt, amelyen belül két további rész különült el: a szemantikai tartalommal rendelkező és nem rendelkező ingerek. Az előbbi esetében a résztvevőknek 24 ingerből álló egy és két szótagú szavakat, majd összesen 20 ingerből álló három, illetve négy szótagból álló hosszabb szót kellett felolvasniuk. Az ingerek kiválasztása során a gyakorlatban alkalmazott olvasásvizsgálatok anyagai^{47, 48} közül válogattunk, majd azokat a Magyar Nemzeti Szövegtár⁴⁹ online elérhető szógyakorisági listája alapján rangsoroltuk. Ezt követően egyenlő arányban választottunk a gyakori, a kevésbé gyakori, valamint a ritka szavak közül. A szemantikai tartalommal nem ren-

delkező ingerek esetében jelentéssel nem rendelkező 30 szótagot⁴⁷, valamint 24 egy szótagtól egészen öt szótagig terjedő álszót⁵⁰ kellett a résztvevőknek felolvasniuk. A lexikai hozzáférést mérő feladatoknál a betegeknek a képernyő közepén bemutatott képhez tartozó megfelelő szót kellett kiválasztaniuk három alternatív válasz közül. Az ennél a résznél található 8 inger főneveket és igéket tartalmazott. A szövegértés-feladatok esetében egy rövid, ismeretterjesztő szöveg felolvasása volt a feladat, majd a szöveggel kapcsolatos kérdéseket kellett megválaszolni. A szövegértés pontozásához válaszonként előre meghatároztuk az elvárt kulcsszavakat, ennek során összesen 10 kulcsszó került meghatározásra. A feladat pontozása ezek mentén történt. A vizsgálat felvétele az SZTE-ÁOK Neurológiai Klinika Neurorehabilitációs Osztályán, egy csendes szobában történt.

A kapott adatokat az IBM SPSS Statistics 23 programmal elemeztük. Első lépésben adataink eloszlási jellemzőit vizsgáltuk. A normalitás tesztelésére a Shapiro–Wilk-próbát alkalmaztuk. Mivel adataink egyik esetben sem követték a normáloszlást, az elemzés során a különbségek vizsgálatára nem paraméteres próbákat alkalmaztunk. A nyelvi és az olvasási feladatokban nyújtott teljesítmények korrelációs elemzése Spearman-féle nem paraméteres korrelációs próbával történt. Az elemzések során a hibasáv minden esetben 95%-os konfidenciaintervallum volt.

Eredmények

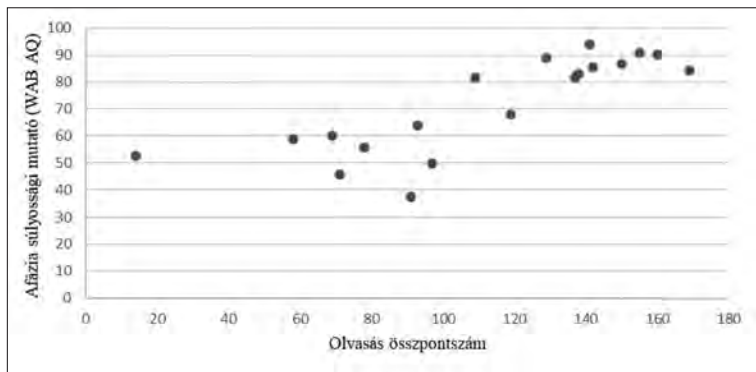
Elemzésünk során a WAB alapján megállapított nyelvi képességprofil, valamint az olvasásteszten produkált teljesítmény közötti összefüggésekre próbáltunk rávilágítani. Első körben vizsgáltuk a WAB alapján meghatározott afáziakvóciens (továbbiakban WAB AQ), valamint az olvasásteszten elért nyerspontok összesített pontszáma közötti összefüggést. Szignifikáns pozitív együtt járást tapasztaltunk a WAB AQ és az olvasásteszt összpontszáma között [$r(18) = 0,831$; $p < 0,001$]

(1. ábra). Ez alapján úgy tűnik, hogy minél súlyosabb a nyelvi állapotban detektálható eltérés, annál súlyosabb deficit jelentkezik az olvasásban is.

Vizsgáltuk a WAB AQ és az olvasás egyes feladatai közötti korrelációkat. Szignifikáns pozitív kapcsolat mutatkozott az afázia súlyossági mutatója és minden olvasást mérő feladat között, vagyis minél súlyosabb volt az afázia, annál súlyosabb károsodás volt detektálható a magánhangzók [$r(18) = 0,854$; $p < 0,001$], a mássalhangzók [$r(18) = 0,840$; $p < 0,001$], a szótagok [$r(18) = 0,750$; $p < 0,001$], az álszavak [$r(18) = 0,644$; $p < 0,003$], a rövid szavak [$r(18) = 0,736$; $p < 0,001$], a hosszabb szavak [$r(18) = 0,743$; $p < 0,001$] olvasásában, továbbá a főnevek [$r(18) = 0,518$; $p < 0,001$] és az igék [$r(18) = 0,512$; $p < 0,001$] lexikai hozzáféréseben, valamint a szövegértésben [$r(18) = 0,653$; $p < 0,002$].

Elemztük a WAB által vizsgált négy főbb terület – a spontán beszéd, az auditoros verbális megértés, az ismétlés, valamint a megnevezési és olvasási feladatok – összesített nyerspontszáma közötti együtt járásokat. Szignifikáns pozitív együtt járást mutatkozott az olvasási feladatokon produkált összpontszámok, valamint a spontán beszéd információtartalma és fluenciája [$r(18) = 0,824$; $p < 0,001$], az auditoros verbális megértés [$r(18) = 0,639$; $p = 0,003$], továbbá a megnevezési képesség [$r(18) = 0,745$; $p < 0,001$] között. Nem találtunk kapcsolatot az olvasási teljesítmény, valamint az ismétlési képesség között [$r(18) = 0,441$; $p = 0,059$]. A fentiek alapján az látható, hogy a nyelvi mutatók közül a spontán beszéd főbb jellemzői, valamint az auditoros verbális megértés és a megnevezési képesség az a WAB által meghatározható három főbb nyelvi mutató, ami a leginkább előrejelzi az olvasás globális állapotát.

Vizsgáltuk a WAB alapján kapott négy főbb nyelvi mutató és az olvasás egyes részfeladatai



1. ábra. A nyelvi zavar súlyossága és az olvasást mérő feladatokon produkált összesített nyerspontok közötti összefüggés

közötti együtt járásokat, Szignifikáns pozitív korrelációt kaptunk a spontán beszéd információtartalma és fluenciája, valamint a magánhangzók [$r(18) = 0,878$; $p < 0,001$], a mássalhangzók [$r(18) = 0,859$; $p < 0,001$], a szótagok [$r(18) = 0,739$; $p < 0,001$], az álszavak [$r(18) = 0,602$; $p = 0,006$], a rövid szavak [$r(18) = 0,713$; $p < 0,001$], a hosszabb szavak [$r(18) = 0,717$; $p < 0,001$] olvasása, a lexikai hozzáférést mérő feladatokon belül a főnevek [$r(18) = 0,577$; $p = 0,010$], valamint az igék [$r(18) = 0,562$; $p = 0,012$] feldolgozását mérő részfeladatok, továbbá a szövegértési képességeket vizsgáló feladatok eredményei között is [$r(18) = 0,712$; $p < 0,001$]. Szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk a megnevezés és a magánhangzók [$r(18) = 0,758$; $p < 0,001$], a mássalhangzók [$r(18) = 0,719$; $p < 0,001$], a szótagok [$r(18) = 0,693$; $p < 0,001$], a rövid szavak [$r(18) = 0,673$; $p = 0,002$] olvasása, a lexikai hozzáférést mérő feladatoknál a főnevek [$r(18) = 0,511$; $p = 0,025$], valamint az igék párosítása [$r(18) = 0,511$; $p = 0,025$], továbbá a szövegértést [$r(18) = 0,747$; $p < 0,001$] mérő feladatok eredményei között. Szintén szignifikáns pozitív együtt járást tapasztaltunk az auditoros verbális megértés és a magánhangzók [$r(18) = 0,639$; $p = 0,003$], mássalhangzók [$r(18) = 0,630$; $p = 0,004$], a szótagok [$r(18) = 0,597$; $p = 0,007$], az álszavak [$r(18) = 0,573$; $p = 0,010$], a rövid szavak [$r(18) = 0,637$; $p = 0,003$], a hosszabb szavak [$r(18) = 0,549$; $p = 0,015$] olvasását mérő feladatok, valamint a szövegértést [$r(18) = 0,591$; $p = 0,009$] vizsgáló feladatok eredményei között. Az ismétlési képességek csak a mássalhangzók olvasása során produkált eredményekkel mutattak szignifikáns pozitív kapcsolatot [$r(18) = 0,479$; $p = 0,038$] (2. táblázat).

Vizsgáltuk a betegek olvasásteszten produkált szemmozgásait is, azon belül az egyes feladatok során létrejött fixációk számát, valamint az összes fixációs időt. A fenti elemzésekhez hasonlóan a

2. táblázat. A *Western Afázia Teszt*⁴⁶ egyes altesztjei és az olvasási feladatok nyerspontszámai közötti együtt járások

Feladatcsoport	Feladat	Spontán beszéd	Auditoros verbális értés	Ismétlés	Megnevezés
Fonéma-graféma konverzió	magánhangzók	0,83***	0,63**	0,43	0,75***
	mássalhangzók	0,85***	0,63**	0,47**	0,71***
Szóolvasás	szótagok	0,73***	0,63**	0,35	0,69**
	álszavak	0,62**	0,59**	0,35	0,44
	rövid szavak	0,73***	0,63**	0,23	0,67**
	hosszabb szavak	0,74***	0,57**	0,40	0,68**
Lexikai hozzáférés	főnevek	0,52*	0,35	0,29	0,51**
	igék	0,52*	0,35	0,25	0,51**
Szövegértés	kérdésekre adott válaszok	0,68**	0,58**	0,26	0,74***
Olvasás-összpontszám		0,824***	0,63**	0,44	0,74***

A statisztikailag szignifikáns együtt járásokat az alábbiak szerint jelöltük: *gyenge pozitív irányú kapcsolat, **közepes pozitív irányú kapcsolat, ***erős pozitív irányú kapcsolat

fókusz ennél az elemzési módszerénél is a WAB által meghatározható négy főbb nyelvi mutató, valamint az olvasás egyes feladatai közötti összefüggéseken volt. Mivel a közepesen súlyos afáziás személyek a szövegértési feladatok nagy részét nem tudták teljesíteni, annak érdekében, hogy eredményeink objektivitása megmaradjon, az olvasástereszt ezen részét nem vettük be a szemmozgásos adatok elemzésébe. A fentiek alapján a résztvevőknek a magánhangzók, mássalhangzók, szótagok, álszavak, rövid szavak, hosszabb szavak olvasása során, valamint a lexikai hozzáférést mérő feladatok alatt produkált szemmozgásait elemeztük.

Elsőként az egyes feladatokban produkált fixációk (a bemutatott ingerek olvasása közben történő megállások) számát vetettük össze a nyelvi képességprofilal, vagyis vizsgáltuk a nyelvi képességprofil feltárása során meghatározott négy főbb nyelvi terület és az olvasási képességeket mérő feladatokban megjelenő fixációk száma közötti összefüggéseket (3. táblázat). Ez alapján szignifikáns negatív kapcsolat mutatkozott a spontán beszéd és az igékhez $[r(8) = -0,732; p = 0,025]$, valamint a főnevekhez $[r(8) = -0,843; p = 0,004]$ való lexikai hozzáférés között. Ezek alapján úgy tűnik, minél magasabb a spontán beszédre adott értékelés, annál kevesebb fixáció szükséges a lexikai hozzáférést mérő feladatok megoldásához. Ennél az elemzési szempontnál a többi feladat esetében nem találtunk összefüggést. Az ismétlési képességek és az olvasás között nem mutatkozott összefüggés. Szignifikáns negatív kapcsolat jelentkezett a megnevezési képesség és a rövid szavak olvasása $[r(8) = -0,678; p = 0,045]$, továbbá a lexikai hozzáférést mérő feladatoknál a főnevek $[r(8) = -0,745; p = 0,021]$, valamint az igék $[r(8) = -0,921; p < 0,001]$ feldolgozását vizsgáló feladatokban. Hasonló eredményeket tapasztaltunk az auditoros verbális megértési képesség tekintetében. Szignifikáns negatív összefüggés jelentkezett a rövid szavak olvasása $[r(8) = -0,812;$

géseket (3. táblázat). Ez alapján szignifikáns negatív kapcsolat mutatkozott a spontán beszéd és az igékhez $[r(8) = -0,732; p = 0,025]$, valamint a főnevekhez $[r(8) = -0,843; p = 0,004]$ való lexikai hozzáférés között. Ezek alapján úgy tűnik, minél magasabb a spontán beszédre adott értékelés, annál kevesebb fixáció szükséges a lexikai hozzáférést mérő feladatok megoldásához. Ennél az elemzési szempontnál a többi feladat esetében nem találtunk összefüggést. Az ismétlési képességek és az olvasás között nem mutatkozott összefüggés. Szignifikáns negatív kapcsolat jelentkezett a megnevezési képesség és a rövid szavak olvasása $[r(8) = -0,678; p = 0,045]$, továbbá a lexikai hozzáférést mérő feladatoknál a főnevek $[r(8) = -0,745; p = 0,021]$, valamint az igék $[r(8) = -0,921; p < 0,001]$ feldolgozását vizsgáló feladatokban. Hasonló eredményeket tapasztaltunk az auditoros verbális megértési képesség tekintetében. Szignifikáns negatív összefüggés jelentkezett a rövid szavak olvasása $[r(8) = -0,812;$

3. táblázat. A *Western Afázia Teszt*⁴⁶ alapján meghatározott nyelvi képességprofil és az olvasást mérő feladatokban produkált fixációk számának korrelációs elemzése

Feladatcsoport	Feladat	Spontán beszéd	Auditoros verbális értés	Ismétlés	Megnevezés
Fonéma-graféma konverzió	magánhangzók	-0,27	-0,36	-0,01	-0,29
	mássalhangzók	-0,16	-0,29	-0,18	-0,01
Szóolvasás	szótagok	-0,24	-0,49	-0,20	-0,41
	álszavak	0,24	-0,81***	-0,41	-0,67**
	rövid szavak	-0,60	-0,39	-0,02	-0,31
	hosszabb szavak	-0,25	-0,13	0,04	-0,10
Lexikai hozzáférés	főnevek	-0,73***	-0,69**	-0,08	-0,74***
	igék	-0,83***	-0,87***	-0,18	-0,92***

A statisztikailag szignifikáns együtt járásokat az alábbiak szerint jelöltük: **közepes pozitív irányú kapcsolat, ***erős pozitív irányú kapcsolat

4. táblázat. A Western Afázia Teszt⁴⁶ alapján meghatározott nyelvi képességprofil és az olvasást mérő feladatokban produkált összes fixációs idő korrelációs elemzése

Feladatcsoport	Feladat	Spontán beszéd	Auditoros verbális értés	Ismétlés	Megnevezés
Fonéma-graféma konverzió	magánhangzók	-0,49	-0,41	-0,01	-0,36
	mássalhangzók	0,03	-0,13	-0,02	0,11
Szóolvasás	szótagok	-0,17	-0,29	0,13	-0,36
	álszavak	0,27	-0,76***	-0,30	-0,72***
	rövid szavak	-0,64	-0,59	-0,15	-0,50
	hosszabb szavak	-0,56	-0,05	0,05	-0,01
Lexikai hozzáférés	főnevek	-0,85***	-0,61	0,07	-0,77***
	igék	-0,93***	-0,86***	-0,33	-0,86***

A statisztikailag szignifikáns együtt járásokat az alábbiak szerint jelöltük: ***erős pozitív irányú kapcsolat

$p = 0,008$], továbbá a főnevekhez [$r(8) = -0,695$; $p = 0,038$] és az igékhez [$r(8) = -0,879$; $p = 0,002$] való lexikai hozzáférés elemzésekor. Látható, hogy mind a megnevezési képességet, mind az auditoros verbális megértési képességet illetően fordított irányú összefüggéseket tapasztaltunk, vagyis minél magasabbnak bizonyult az adott nyelvi mutató, annál kevesebb volt a fixációk száma az egyes részfeladatokon belül.

A szemmozgások elemzésének második fázisában a nyelvi képesség és az olvasás összefüggését vizsgáltuk az összes fixációs idő tekintetében. Szignifikáns negatív korrelációt kaptunk a spontán beszéd mutatói, valamint a lexikai hozzáférést mérő feladatok között mind a főnevek [$r(8) = -0,885$; $p = 0,002$], mind az igék [$r(8) = -0,936$; $p < 0,001$] feldolgozása esetében. Az összes fixációs idő tekintetében az ismétlési és az olvasási képességek között nem találtunk kapcsolatot. Szintén szignifikáns negatív kapcsolat mutatkozott a megnevezési képesség és a rövid szavak olvasása [$r(8) = -0,728$; $p = 0,026$], valamint a főnevekhez [$r(8) = -0,778$; $p = 0,014$] és az igékhez [$r(8) = -0,862$; $p = 0,003$] való lexikai hozzáférés során. Az összes fixációs idő tekintetében az auditoros verbális megértés és a rövid szavak olvasása [$r(8) = -0,762$; $p = 0,017$], valamint az auditoros verbális megértés és az igék feldolgozása [$r(8) = -0,862$; $p = 0,003$] között szignifikáns negatív összefüggés mutatkozott (**4. táblázat**). Az összes fixációs idő tekintetében – a fixációk számának elemzéséhez hasonlóan – negatív irányú, fordított kapcsolatot észleltünk a spontán beszéd, az auditoros verbális megértés, valamint a megnevezési képességek és az olvasás különböző részfeladatai között, vagyis minél magasabb pontot ért el egy adott nyelvi mutatót illetően a résztvevők, annál kevesebb fixációs időt produkáltak az olvasás egyes feladatainak végrehajtása során.

Diszkusszió

Kutatásunk fókuszában a felnőttkori, szerzett nyelvi zavarhoz társuló, szerzett olvasászavar jellegzetességeinek feltárása állt magyar anyanyelvű, ischaemiás stroke-on átesett személyek esetében. A nyelvi és az olvasási folyamatok szoros kapcsolata miatt a nyelvi rendszert érintő károsodás az olvasás feldolgozási folyamataira is hatással van, emiatt a nyelvi képességprofil jellegzetességeinek feltárásakor érdemes hangsúlyt fektetni az olvasási funkciók vizsgálatára is, ezzel segítve a specifikusabb, egyénre szabott nyelvi terápia megtervezését és kivitelezését.

Jelen tanulmányunkban domináns féltekei ischaemiás stroke-os betegeket vizsgáltunk, akiknél különböző típusú és súlyosságú afázia állt fenn. A betegek a stroke-klasszifikáció szerint (TOAST) homogén csoportot alkottak, mindegyiküknél bal féltekei arteria cerebri media occlusio (M) igazolódott. Az afázia típusának és súlyosságának, valamint a nyelvi képességprofil főbb elemeinek (spontán beszéd, auditoros verbális értés, ismétlés, megnevezés) meghatározása a WAB magyar nyelvű változatával történt⁴². Az olvasási képességet egy általunk összeállított olvasástesztrel mértük fel, ami különböző nyelvi szinteknek megfelelően, négy fő feladatcsoporton keresztül (graféma-fonéma konverzió, szóolvasás, lexikai hozzáférés, szövegértés) vizsgálja az olvasási képességet. A papír alapú jegyzőkönyven felül a vizsgálat során egy szemmozgást követő készülékkel (eye-tracking) rögzítettük a vizsgált személyek olvasás közbeni szemmozgásait.

Elemzéseink fókuszában a nyelvi és az olvasási képességek közötti összefüggések feltárása állt. Eredményeink alapján szignifikáns pozitív kapcsolat van az afázia súlyosságát mutató afázia-együtt-

ható (afázia kvóciens), valamint az összesített olvasási teljesítmény között, vagyis a nyelvi zavar súlyossága az olvasási zavar súlyosságát vonja maga után. Vizsgáltuk a WAB által meghatározható négy főbb nyelvi terület, valamint az olvasási feladatok során produkált összpontszámok közötti összefüggéseket, három esetében (spontán beszéd, auditoros verbális értés, megnevezési képesség) szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk. Eserint minél magasabb az adott nyelvi területen elért pontszám, globálisan nézve annál jobban funkcionál az olvasási képesség. Elemeztük a nyelvi mutatók és az olvasás egyes részfeladatai közötti viszonyokat is. A spontán beszéd szignifikáns összefüggést mutatott az összes olvasást mérő feladattal. Kapcsolatot találtunk az auditoros verbális értés és a fonéma-graféma konverziót, a szóolvasást, valamint a szövegértési képességeket vizsgáló feladatok között, továbbá a megnevezési képesség és a fonéma-graféma konverzió esetében, a szóolvasáson belül a szótagok és a rövid szavak olvasásakor, valamint a lexikai hozzáférés és a szövegértési feladatok során. Az ismétlési képességek csak a magánhangzók olvasásával mutattak szignifikáns együtt járást.

Az olvasás közben produkált szemmozgások jellegzetességeiben tapasztalható diszkrét eltérések kimutatására eye-tracking vizsgálatot alkalmaztunk. Összesen 9 fő adatait tudtuk bevonni az elemzésbe, aminek során a fixációk számát, valamint az összes fixációs időt értékeltük. Minden esetben negatív kapcsolatot észleltünk a nyelvi területek és az olvasás egyes részfeladatai között, vagyis minél magasabbnak bizonyult egy adott nyelvi mutató, annál kevesebb volt a szemmozgásokban jelentkező fixációk száma, valamint a fixációk ideje. A fixációk számát illetően kapcsolatot találtunk a spontán beszéd és a lexikai hozzáférést mérő feladatok között, az auditoros verbális értés és a rövid szavak, valamint a lexikai hozzáférés között, továbbá a megnevezési képességek, a rövid szavak, valamint a lexikai hozzáférést mérő feladatok között. Az ismétlési képességek és az olvasás között a fixációk számában nem találtunk összefüggést. A szemmozgásokat illetően a fentiekén túl elemeztük az összes fixációs időt, az előzőekhez hasonlóan itt is minden

esetben negatív irányú kapcsolatot találtunk. Szignifikáns negatív korreláció jelentkezett a spontán beszéd és a lexikai hozzáférés, az auditoros verbális megértés és a rövid szavak olvasása, valamint az igék feldolgozása, továbbá a megnevezés és a rövid szavak olvasása, valamint a lexikai hozzáférés között.

Adataink alapján úgy tűnik, hogy a klinikumban könnyen és jól alkalmazható olvasásteszt mellett az eye-tracking módszerrel lehetőség nyílik további, a hagyományos eszközökkel nem detektálható, a szemmozgásokban jelentkező diszkrét eltérések kimutatására is. Eredményeink megerősítik azt a feltevést, hogy a nyelvi rendszer és az olvasás között szoros kapcsolat van, ami a szemmozgások eltérő jellegzetességeiben is manifesztálódik. Minél súlyosabb az afázia, annál jobban sérül az olvasási képesség, amit az olvasásteszt és az eye-tracking módszer is igazolt. Adataink alapján úgy tűnik, a nyelvi rendszer egyes területei az olvasás különböző részterületeivel mutatnak összefüggést, vagyis a nyelvi rendszer bizonyos komponenseinek a sérülése az olvasás különböző rendszereinek a károsodásával korrelál. További eredményünk, hogy a nyelvi zavar súlyossága és típusa befolyással van az olvasásra és az olvasás közben produkált szemmozgásokra, vagyis minél súlyosabb a nyelvi deficit, annál több fixációra, valamint annál hosszabb fixációs időre volt szükségük a feladat megoldásához a betegeknek. Fontos a szubklinikai olvasási zavar kimutatása, ami célzott terápiát igényel. A diagnosztika során afáziás betegeknel a nyelvi rendszer vizsgálatakor érdemes olvasásvizsgálatot is végezni, ezzel lehetőség nyílik a nyelvi képességprofil specifikusabb feltárására, ami segíti a betegek nyelvi rehabilitációjának tervezését is. Eredményeink hozzájárulhatnak az afáziához társuló ismeretek bővítéséhez, valamint segíthetik a nyelvi képességrendszer feltárását célzó eszköztár bővítését, ezzel támogatva a specifikus, egyénre szabott terápia tervezését, aminek hatékonyabb terápiás kimenet az eredménye. Vizsgálatunk alapján úgy tűnik, hogy a jól bevált afáziaterápiák mellett az olvasási funkciók specifikus fejlesztésére is érdemes figyelmet fordítani.

IRODALOM

1. Riley EA, Kendall DL. The acquired disorders of reading. In: Papathanasiou I, Coppens P (eds.). *Aphasia and related neurogenic communication disorders: Basic concepts and operational definitions*. Jones & Barlett Learning, LLC, an Ascend Learning Company. Burlington: MA; 2013. p. 157-72.
2. Perfetti CA. Comprehending written language: a blueprint of the reader. In: Collin M, Hagoort P (eds.). *The neurocognition of language*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 167-97.
3. Perfetti C, Stafura J. Word knowledge in a theory of

- reading comprehension. *Scientific Studies of Reading* 2014;18:22-37.
<https://doi.org/10.1080/10888438.2013.827687>
4. *Stafura J, Perfetti C.* Integrating word processing with text comprehension: Theoretical frameworks and empirical examples. In: *Cain K, Compton D, Parrila RK* (eds.). *Theories of reading development*. Vol. 15: Studies in written language and literacy. Amsterdam: John Benjamins Publishing Company; 2017. p. 9-32.
<https://doi.org/10.1075/swll.15.02sta>
 5. *Mészáros É.* Mondatfeldolgozás magyar agrammatikus afáziásoknál. Doktori értekezés. Kézirat. ELTE Bölcsészettudományi Kar Nyelvtudományi Doktori Iskola, Budapest, 2007.
 6. *Hallowell B, Chapey R.* Introduction to language intervention strategies in adult aphasia. In: *Chapey R* (ed.). *Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders*. United States Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 3-20.
 7. *Papathanasiou I, Coppens P, Potagas C.* Aphasia and related neurogenic communication disorders: basic concepts and operational definitions. In: *Papathanasiou I, Coppens P, Potagas C* (eds.). *Aphasia and related neurogenic communication disorders*. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2013. p. xix.
 8. *Smith KG, Ryan AE.* Relationship between single word reading, connected text reading, and reading comprehension in persons with aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology* 2020;29:4: 2039-48.
 9. *Smith KG, Schmidt J, Wang B, Henderson JM, Fridriksson J.* Task-related differences in eye movements in individuals with aphasia. *Frontiers in Psychology* 2018;9:2430.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02430>
 10. *Cherney LA.* Oral reading for language in aphasia: Impact of aphasia severity on cross-modal outcomes in chronic nonfluent aphasia. *Seminars in Speech and Language* 2010; 31(1):42-51.
 11. *Cherney LR.* Oral Reading for Language in Aphasia (ORLA): Evaluating the efficacy of computer-delivered therapy in chronic nonfluent aphasia. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2010;17:6:423-31.
<https://doi.org/10.1310/tsr1706-423>
 12. *Amunts K.* Architectonic language research. In: *Stemmer B, Whitaker HA* (eds.). *Handbook of the neuroscience of language*. London: Elsevier; 2008. p. 209-17.
 13. *Csépe V.* Kognitív fejlődés-neuropszichológia. Budapest: Gondolat Kiadó, 2005.
 14. *Csépe V.* A diszlexia természete. In: *Józsa K* (ed.). *Az olvasási képesség fejlődése és fejlesztése*. Budapest: Dinasztia Tankönyvkiadó; 2006. p. 61-75.
 15. *Tsapkini K, Hillis AE.* Neuroanatomical aspects of reading. In: *Hillis AE* (ed.). *The Handbook of Adult Language Disorders*. New York: Psychology Press; 2015. p. 24-37.
 16. *Woollams AM, Halai A, Ralph MAL.* Mapping the intersection of language and reading: the neural bases of the primary systems hypothesis. *Brain Structure and Function* 2018;223:3769-86.
 17. *Luzzatti C.* Acquired reading and writing disorders. In *Stemmer B, Whitaker HA* (Eds.). *Handbook of the Neuroscience of Language*. London: Elsevier; 2008. p. 209-17.
 18. *Tóth A.* Az afáziák definíciójának változása az idegtudományi eredmények tükrében. *Argumentum* 2018;14:97-109.
 19. *Broca P.* Perte de la parole. *Bulletin de la Societe d'Anthropologie de Paris* 1861;2:219-37.
 20. *Wernicke C.* Der Aphasische Symptomencomplex. Breslau: Cohn and Weigert. 1874.
 21. *Ardila A.* Aphasia Handbook. USA Florida International University; 2014. p. 102-14.
 22. *Raymer AM, Rothi L J G.* Cognitive neuropsychological approaches to assessment and treatment: Impairments of lexical comprehension and production. In: *Chapey R* (ed.). *Language intervention strategies in adult aphasia*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2018. p. 607-31.
 23. *Whitaker HA.* Language Disorders, Aphasia. In: *Birren JE* (ed.). *Encyclopedia of Gerontology*. Age, ageing and the aged. Second Edition. Oxford: Elsevier; 2007. p. 9-16.
 24. *Tóth A, Kis O, Ivaskó L, Jakab K, Vécsei L.* Numerikus képességek vizsgálata magyar agrammatikus afázias személyeknél. *Rehabilitáció: A Magyar Rehabilitációs Társaság folyóirata* 2018;28(4):115-28.
 25. *Kis O, Tóth A, Jakab K, Klivényi P.* A beszédsebesség vizsgálata Parkinson-kór-, sclerosis multiplex, valamint stroke-eredetű dysarthriák esetében. *Rehabilitáció: A Magyar Rehabilitációs Társaság folyóirata* 2020;30(1):3-10.
 26. *Denes G, Cipolotti L, Zorzi M.* Acquired dylexias and dysgraphias. In: *Denes G, Pizzamiglio L* (eds.). *Handbook of Clinical and Experimental Neuropsychology*. Hove: Psychological Press; 1998. p. 289-310.
 27. *Cherney LR.* Aphasia, alexia, and oral reading. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2004;11(1):22-36.
 28. *Woollams AM.* What does acquired dyslexia tell us about reading in the mind and brain? In: *Pollatsek A, Treiman R* (eds.). *The Oxford Handbook of Reading*. New York: Oxford University Press; 2015. p. 149-65.
 29. *Kay J, Lesser R, Coltheart M.* PALPA: Psycholinguistic assessments of language processing in aphasia. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1992.
 30. *LaPointe LL, Horner J.* Reading comprehension battery for aphasia. Second edition. Austin, TX: Pro-Ed; 1998.
 31. *Wiederholt JL, Bryant BR.* Gray oral reading tests – 4. Austin, TX: Pro-Ed; 2001.
 32. *MacGinitie WH, MacGinitie RK, Maria K, Dreyner LG.* Gates-MacGinitie Reading Tests. Fourth edition. Itasca, IL: Riverside Publishing; 2000.
 33. *Woodcock RW.* Woodcock reading mastery test-revised-normative update. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1998.
 34. *Alvermann DE, Unrau NJ, Ruddell, RB.* Models of reading and writing processes. In: *Alvermann DE, Unrau NJ, Ruddell RB* (eds.). *Theoretical models and processes of reading* (6th ed.). Newark, DE: International Reading Association; 2013. p. 691-8.
 35. *Csépe V.* Az olvasás rendszere, fejlődése és modelljei. In: *Pléh Cs, Lukács Á* (eds.). *Pszicholingvisztika*. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2014. p. 339-70.
 36. *Coltheart M, Rastle K, Perry C, Langdon R, Ziegler J.* DRC: A dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychological Review* 2001;108(1): 204-56. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.1.204>
 37. *Cherney LR.* Aphasia, alexia, and oral reading. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2004;11(1): 22-36.
 38. *Denes G, Cipolotti L, Zorzi M.* Acquired dylexias and dysgraphias. In: *Denes G, Pizzamiglio L* (eds.). *Handbook of clinical and experimental neuropsychology*. Hove: Psychological Press; 1998. p. 289-310.
 39. *Woollams AM.* What does acquired dyslexia tell us about reading in the mind and brain? In: *Pollatsek A, Treiman R* (eds.). *The Oxford Handbook of Reading*. New York: Oxford University Press; 2015. p. 149-65.
 40. *Coslett HB.* Acquired dyslexia. In: *Heilman KM, Valenstein E* (eds.). *Clinical neuropsychology*. New York: Oxford University Press; 2012. p. 115-29.

41. *Steklács J.* A szemkamerás vizsgálati módszer lehetőségei a pedagógiai szempontú kutatásokban. In: *Steklács J.* (ed.). *Szemkamerás vizsgálatok a pedagógiai kutatásokban.* Kaposvár: Kaposvári Egyetem Pedagógiai Kar; 2019. p. 5-25.
42. *Juhász BJ, Rayner K.* Investigating the effects of a set of intercorrelated variables on eye fixation durations in reading. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 2003;29:6:1312-8. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.6.1312>
43. *Smith KG, Schmid J, Wang B, Henderson JM, Fridriksson J.* Task-related differences in eye movements in individuals with aphasia. *Frontiers in Psychology* 2018;9:2430.
44. *Huck A, Thompson RL, Cruice M, Marshall J.* Effects of words frequency and contextual predictability on sentence reading in aphasia: an eye movement analysis. *Aphasiology* 2017;31(11):1307-32.
45. *Caute A, Woolf C, Wilson S, Stokes C, Monnelly K, Cruice M, Bacon K, Marshall J.* Technology enhanced reading therapy for people with aphasia: Findings from a quasi-randomised waitlist controlled study. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 2019;62(12):4382-416.
46. *Osmanné SJ.* Az afázia klasszifikációja és diagnosztikája II.: Az afázia egyes kategóriáinak jellemzői. *Ideggyogy Sz* 1991;44(8):351-62.
47. *Juhász Á.* (2007). *Logopédiai Vizsgálatok Kézikönyve.* Logopédiai Kiadó, Budapest.
48. *Sipos Zs.* Feladatgyűjtemény a hosszú szavak olvasásának gyakorlásához felső tagozatos tanulók részére. Budapest: Meixner Alapítvány; 2013.
49. Magyar Nemzeti Szövegtár <http://mnsz.nytud.hu/>
50. *Racsmány M, Lukács Á, Németh D, Pléh Cs.* A verbális munkamemória magyar nyelvű vizsgálóeljárásai. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2005;60(4):479-506. <https://doi.org/10.1556/MPSzle.60.2005.4.3>

DOES PANDEMIC CHANGE THE OCRELIZUMAB THERAPY APPROACH? YES. – SINGLE CENTER OCRELIZUMAB EXPERIENCE

Damla Çetinkaya TEZER¹, Ipek Gungor DOGAN¹, Melek Colak ATMACA¹, Murat Mert ATMACA², Serkan DEMIR¹

¹Department of Neurology, Health Science University Sancaktepe Sehit Prof. Dr. Ilhan Varank Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Neurology, Health Science University Sultan 2. Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0411> | www.elitmed.hu

MÓDOSULT-E A PANDÉMIA ALATT AZ OCRELIZUMABKEZELÉS? IGEN. – EGY KÖZPONTÚ TAPASZTALAT OCRELIZUMABKEZELÉSSSEL

Tezer DÇ, MD; Dogan IG, MD; Atmaca MC, MD; Atmaca MM, MD; Serkan Demir S, MD

Ideggyogy Sz 2022;75(11–12):411–417.

Background and purpose – We know that treatment algorithms have changed in Multiple Sclerosis (MS) practice during the pandemic. In this study, we aimed to investigate whether there was a change in the patient population for ocrelizumab (OCR) treatment during the pandemic period, the treatment compliance of the patients, and the course of the Coronavirus Disease-19 (COVID-19) disease in the patients who received OCR.

Methods – Our study was designed as a survey study. A questionnaire was sent to the patients assessing whether they had COVID-19 infection, whether they received treatments regularly before and after the pandemic, vaccination status and duration of OCR treatment. Demographic characteristics of the patients, treatments they used before, MS type, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were determined from the database. Each group of OCR started before pandemic and OCR started after pandemic were compared.

Results – We included into the study 86 patients who started OCR before pandemic period and 75 patients who started OCR after the pandemic. Demographic features were similar. EDSS scores were higher in the group that started OCR treatment before the pandemic ($p < 0.0001$). The patients who started OCR treatment before the pandemic had more disruptions than which started during the pandemic ($p < 0.0001$). No correlation was found between the duration of OCR treatment and COVID-19 infection ($p = 0.940$). We observed that the patients who had severe

Háttér és cél – Tudjuk, hogy a sclerosis multiplex (SM) kezelési algoritmusai megváltoztak a pandémia alatt. Vizsgálatunk célja az volt, hogy elemezzük, megváltozott-e az ocrelizumabkezelésben (OCR) részesült betegpopuláció a pandémia alatt, milyen volt a betegek terápiás adherenciája, és milyen volt a Coronavirus Disease-19 (Covid-19) betegség lefolyása az OCR-kezelésben részesült betegek körében.

Módszerek – Kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Kérdőívet küldtünk betegeinknek, és megkérdeztük, volt-e Covid-19 betegségük, részesültek-e rendszeres kezelésben a pandémia előtt és után, milyen a vakcinációs státuszuk, és milyen régóta részesülnek OCR-kezelésben. A betegek demográfiai jellemzőit, korábbi gyógyszerelésük adatait, SM-betegségük típusát, Expanded Disability Status Scale (EDSS-) pontszámukat adatbázisunkból gyűjtöttük ki. Összehasonlítottuk azokat a betegcsoportokat, akik OCR-kezelése a pandémia előtt, illetve utána indult.

Eredmények – Nyolcvanhat olyan beteget vontunk be a vizsgálatba, akinek OCR-kezelése a pandémia előtt indult, és 75 olyan beteget, akinek utána. A két csoport demográfiai jellemzői megegyeztek. A pandémia előtt indult OCR-kezelésben részesültek EDSS-pontszámai magasabbak voltak ($p < 0,0001$), és több megszakítás volt a terápiájukban ($p < 0,0001$), mint azoknak, akik kezelése a pandémia indulása után kezdődött. Nem találtunk összefüggést az OCR-kezelés időtartama és a SARS-CoV-2-fertőzés bekövetkezése között ($p = 0,940$).

Correspondent: Damla Çetinkaya TEZER, MD; Department of Neurology, University of Health Sciences Sehit Prof. Dr. Ilhan Varank, Sancaktepe Research and Training Hospital; Emek, Namik Kemal Cd. No: 54, 34785, Sancaktepe, Istanbul, Turkey. Phone: +90 216 606 33 00 (GSM: +90 536 306 30 21). E-mail: dr.damlacetinkaya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8511-2260>

Érkezett: 2022. június 13. Elfogadva: 2022. augusztus 3.

COVID-19 infection had received OCR therapy for a longer period.

Conclusion – This retrospective study concluded that the OCR treatment approach in our center had changed during the pandemic period. OCR therapy was started in patients with less disability. The possible reasons for this situation include the proven relationship between high EDSS and serious COVID-19 infection, and that the patients who have higher EDSS score had troubles in reaching health institutions during the pandemic. The result that patients with severe COVID-19 infection received OCR treatment for a longer period necessitates more evidence-based research to investigate the relationship between treatment duration and disease severity.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ocrelizumab, anti-CD20 therapies, multiple sclerosis

With the onset of the Coronavirus Disease-19 (COVID-19) pandemic, patients and physicians were faced with socially and medically challenging problems. The fact that people with Multiple Sclerosis (pwMS) are under immunomodulatory and immunosuppressive drug treatments with different mechanisms has also raised many questions about the severity of COVID-19 infection.

At the beginning of the pandemic, it was reported that severe COVID-19 infection was associated with age, immunosuppression, and comorbidities such as hypertension, diabetes, smoking, obesity^{1,2}. With an increasing number of studies and observations, anti-CD20 treatments are discussed as the first among the treatments that may pose a serious risk of COVID-19 infection in the treatment of MS. Recent studies have shown that severity of COVID-19 infection in pwMS depend on age, presence of comorbid diseases, higher expanded disability status scale (EDSS) score, progressive MS course and longer disease duration³. In addition, use of methylprednisolone within 1 month and anti-CD20 treatments are reported to increase the risk⁴.

Ocrelizumab (OCR) is an anti-CD20 treatment used in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS) after its efficacy was shown by phase 3 OPERA and ORATORIO studies^{5,6}. It is reported that as of July 31, 2020, an estimated 174.508 people with MS worldwide have been treated with OCR,

Megfigyelésünk szerint azok a betegek, akik súlyos Covid-19 betegségben szenvedtek, hosszabb ideig részesültek OCR-kezelésben.

Következtetés – Retrospektív vizsgálatunk eredménye szerint központunkban a pandémia alatt módosult az OCR-kezelés megközelítése. Enyhébb betegséggel küzdő betegeknél indult OCR-kezelés. E szituáció lehetséges okai közé tartozik a magas EDSS-pontszám és a súlyos Covid-19 betegség közötti bizonyított kapcsolat, valamint az, hogy a magasabb EDSS-pontszámmal bíró betegek nehezebben érték el az egészségügyi intézményeket a járvány alatt. Eredményük, miszerint a súlyos Covid-19 betegségben szenvedők hosszabb ideig részesültek OCR-kezelésben, arra hívja fel a figyelmet, hogy több bizonyíték alapú kutatásra van szükség a kezelés időtartama és a betegség súlyosság közötti összefüggés tisztázása érdekében.

Kulcsszavak: Covid-19, SARS-CoV-2, ocrelizumab, anti-CD20-terápiák, sclerosis multiplex

including approximately 167.684 in the commercial post-marketing setting, and 6.824 in clinical trials resulting in an exposure of 249.971 patient-years⁷. Especially for patients with high disease activity and PPMS, ocrelizumab treatment is important, but it has become challenging to initiate high-efficacy treatments, first of all, anti-CD20 therapies such as OCR, during the pandemic. At the same time, individuals who used OCR were concerned about whether their treatment would continue. However, treatment schedules were delayed in many clinics. This raised concerns about the risk of severe COVID-19 infection in individuals using OCR, as well as MS relapse in patients whose treatment was delayed.

The aim of this study was to investigate the treatment compliance, COVID-19 histories and vaccination status of the patients who started OCR before the pandemic and who started OCR during the pandemic period.

Materials and methods

PATIENTS

Patients who were followed up in our outpatient clinic and received OCR treatment were identified from the database. A questionnaire was sent to the patients assessing whether they had COVID-19 infection, whether they received treatments regularly before and after the pandemic, what was their

Table 1. Demographic and clinical data of patient groups

	Before pandemic (n=86)	During the pandemic (n=75)	P value
Female, n (%)	49 (57)	41 (54.7)	0.768
Male, n (%)	37 (43)	34 (45.3)	
Age, year±SD	43.5±9.3	43.2±10.8	0.831
Disease duration, year±SD	12.2±7.2	9.8±9.2	0.004
EDSS, n (%)			<0.0001
0-4	18 (20.9)	43 (57.3)	
>4	68 (79.1)	32 (42.7)	
MS type, n (%)			0.069
RRMS	33 (38.4)	42 (56)	
SPMS	34 (39.5)	19 (25.3)	
PPMS	19 (22.1)	14 (18.7)	

vaccination status and the duration of OCR treatment. Patients who did not answer were excluded. The data collection started on September 20, 2021 and closed for the analysis on December 23, 2021. Demographic characteristics of the patients who completed the questionnaire, treatments they used before, MS type, EDSS scores were determined from the database. Patients were divided into two groups: OCR started before pandemic and OCR started during the pandemic. In patient groups who started OCR before and after the pandemic, demographic features (age, gender, duration of disease, MS type), EDSS score, duration of OCR therapy, disease modifying therapies (DMTs) before OCR treatment (interferons, glatiramer acetate, teriflunamide, dimethyl fumarate grouped as first line treatment; fingolimod, cladribine, monoclonal antibody therapies and other immunosuppressive treatments like azathioprine, cyclophosphamide grouped as immunosuppressive-or second line treatments) were compared. Patients with and without COVID-19 infection were also compared in terms of MS type, EDSS scores, duration of OCR treatment, vaccination status. Patients who had COVID-19 were asked about COVID-19 severity.

Ethics committee approval was obtained. Each patient gave informed consent before answering the questionnaire.

STATISTICAL ANALYSES

Numerical data were presented as mean ± SD (minimum-maximum) and categorical variables in n (%).

Chi-square test was used to compare categorical data. We determined whether the numerical data complied with the rules of normal distribution. T-test was used for independent groups when there was homogenous distribution, and Mann-Whitney U test was used for nonhomogeneous data.

Statistical analysis was done using IBM SPSS (version 20.0), p value was deemed <0.05.

Results

Questionnaire was sent to 247 patients who were under OCR therapy. 161 patients who completed the questionnaire were included in the study.

Groups were determined as OCR started before pandemic and OCR started after pandemic. **Table 1** shows the demographic and clinical characteristics of the groups.

There were 86 patients who started OCR before pandemic period and 75 patients who started OCR during the pandemic. Comparing these two groups, the patients were found to be similar in gender distribution and age. The mean age (mean±SD) was 43.5±9.3 years (range = 21-63) in the group of before the pandemic, 43.2±10.8 years (range = 21-68) in the group of during the pandemic. Disease duration was higher in the before-pandemic group (12.2±7.2 vs. 9.8±9.2, p = 0.004).

EDSS scores were categorized as 0-4 and >4. When EDSS scores were compared, it was found that EDSS scores were statistically significantly higher in the group that started OCR treatment before the pandemic (p<0.0001) (**Figure 1**). There was no difference for MS type among the groups. Although it was not statistically significant, we

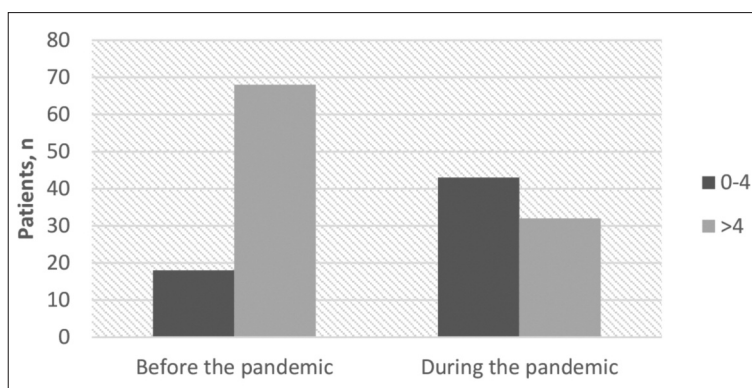


Figure 1. Distribution of EDSS score of patients

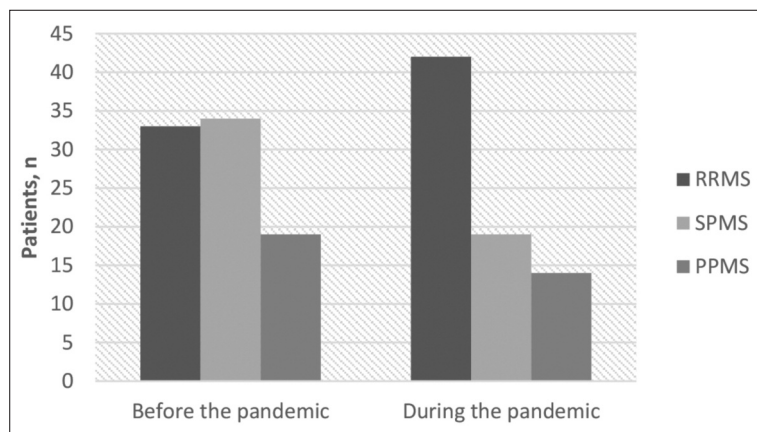


Figure 2. MS types of the cohort

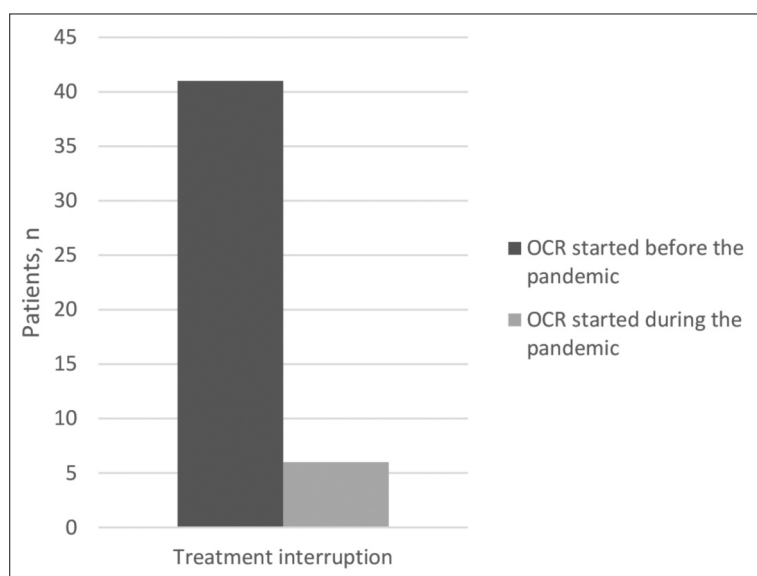


Figure 3. Treatment interruptions among the patients before the pandemic vs. during the pandemic

tended to start more OCR treatment in the RRMS group during the pandemic (**Figure 2**).

One of the questions in our survey was whether patients were receiving OCR therapy regularly. It was observed that the patients who started OCR treatment before the pandemic period had significantly more disruptions than which started during the pandemic ($p < 0.0001$) (**Figure 3**).

34 of 161 patients had been infected with COVID-19 in our cohort. There was no significant difference among the groups who had and had not been infected with COVID-19 in terms of MS type, EDSS score and previous use of immunosuppressive therapy. Duration of OCR therapy was 22.3 ± 13.3 months in the group of pwMS who had

got infected with COVID-19, and 22.5 ± 14.9 months in the group of who had not get infected. No correlation was found between the duration of OCR treatment and COVID-19 infection ($p = 0.940$). However, it was found that patients with severe COVID-19 symptoms requiring intensive care were receiving OCR treatment for a statistically significantly longer period ($p = 0.009$). **Table 2** shows the characteristics of the groups infected and not infected with COVID-19.

Eighteen patients were not vaccinated and 143 patients were vaccinated with at least two doses of inactivated vaccine (Sinovac) or mRNA vaccine (BioNTech). COVID-19 infection was higher in the unvaccinated group, but it was not statistically significant ($p = 0.066$). In our cohort two patients had been lost due to COVID-19 infection. EDSS score of both patients was >4 and they were vaccinated. The age of the patients were 59 and 44 years. One of the patients had hypertension; the other patient did not have comorbid disease. The second patient had used immunosuppressive treatment before OCR therapy and the duration of OCR therapy were 39 and 45 months, respectively.

Discussion

Since Multiple Sclerosis especially affects active, young adults and the treatment options include immunosuppressive drugs, developments related to COVID-19 are followed with curiosity and meticulousness by neurologists. Increasing number of studies had showed that the course of the COVID-19 disease in pwMS is similar to normal population with similar age and comorbidities, and there is no increase in the risk of developing the disease with effective preventive approaches^{8,9}.

Although data are contradictory, COVID-19 infection can be a trigger for MS attacks¹⁰. Also, *Garjani et al.* reported that COVID-19 can worsen existing symptoms^{10,11}. Both situations can result in increased EDSS score. Just before this report *Etemadifar et al.* suggested that COVID-19 infec-

Table 2. Comparison of patients with and without COVID-19 infection

	Covid-19 (+) (n=34)	Covid-19 (-) (n=127)	P value
Duration of OCR therapy, months (mean ± SD)	22.3 ± 13.3	22.5 ± 14.9	0.940
MS type, n			0.059
RRMS	19	56	
SPMS	13	40	
PPMS	2	31	
EDSS Score, n			0.656
0-4	14	47	
>4	20	80	
Previous immunosuppressive treatment, n	15/34	47/127	0.449

tion is not associated with MS relapses¹¹. Prevention of COVID-19 infection is the primary goal, but effective treatment is also very important in case of infection. As a precaution against catching infection, there is no other option than social distance, hygiene rules and vaccination. The fact is that anti-CD20 therapies cause lower humoral immune response against vaccination, and recent reports show that anti-CD20 therapies are associated with severe COVID-19 infection^{12,13}. There is no guideline for anti-CD20 therapies during the pandemic. Experience of MS experts and patient selection may influence initiation of OCR therapy and following the patients who receive OCR therapy. So, we would like to share our OCR therapy experience comparing before the pandemic and during the pandemic period.

It is known that higher EDSS score is associated with poor outcomes for COVID-19 infection^{4,14,15}. Some papers emphasize that there was no correlation between COVID-19 related mortality and DMTs in pwMS⁹. However, recent studies have shown that anti-CD20 therapies may be associated with severe COVID-19 infection and especially rituximab is associated with mechanic ventilation needs^{3,4}. Our tendency to initiate OCR therapy in patients with lower EDSS scores during the pandemic compared to the pre-pandemic period is also related to this data. In addition to this, duration of MS was higher in the before-pandemic group in our cohort. In the first years of OCR therapy, active progressive patients were treated even though their EDSS scores were high and the disease duration was longer. Later, it has been reported in post-marketing studies that OCR treatment is more effective

in patients with low EDSS scores rather than progressive patients¹⁶. Our clinical practice also supports this data.

Roche – Genentech clinical research, post-marketing data and the OPTUM database provided that COVID-19 in pwMS treated with OCR was mild to moderate in most patients that would not require hospitalization⁷. These data are compatible with the general population's and COVID-19 MS data. Mortality rates for pwMS treated with OCR are within similar ranges as the general population and other MS cohorts, and in our study mortality rate was similar among the patients to whom we sent the questionnaire (n: 2/247). In our study there was no correlation between the duration of

OCR treatment and COVID-19 infection, but patients who had required intensive care were using OCR for longer. This data is compatible with the literature, so while the limited number of cases is a limitation for the study, we can say that OCR treatment, especially long-term use, is associated with severe COVID-19 infection. Two patients in our cohort died due to COVID-19 infection. Based on our observations, the following comment can be made: Only two patients had mortal course, it might be related to the younger age of our patient group and to less comorbid diseases. On the other hand, deceased individuals had higher EDSS score so it was compatible with the literature.

We found that patients who started OCR therapy before pandemic had more interruptions for OCR doses. This can be explained by the fact that the patients in this group had higher EDSS scores and experienced transfer problems to the hospital. On the other hand, at the beginning of the pandemic, strict restrictions caused some troubles. After the organizations were arranged, infusions were started for the patients who deserved OCR treatment. Additionally, until the vaccine was developed, treatments were delayed for some patients who started OCR before the pandemic and had risk factors. For these reasons, it can be predicted that there will be fewer disruptions in the treatment of patients in the group in which OCR was started after the pandemic.

In a study on delaying OCR doses due to COVID-19, it was reported that none of the 33 patients whose treatment was delayed had a relapse. In our study, no recurrence was seen in patients whose treatment was delayed. This may suggest

that ocrelizumab is protective for longer than 6 months¹⁷.

In a multicenter study comparing patients who underwent extended interval dosing (EID) and standard interval dosing (SID), no recurrence was observed in either group. No statistically significant difference was found in SID and EID groups when comparing three-month confirmed progression of disability. With these results, it is thought that EID may be a treatment strategy for anti-CD20 treatments in disaster situations such as pandemics. In our study, there was not observed different clinical and radiological course in patients whose treatment was delayed compared to those who received treatment within the standard practice¹⁸.

LIMITATIONS

There was no control group that we would compare with patients receiving OCR treatment. Because of the small number of patients who were infected with COVID-19, it was difficult to comment on mortality. We sent the questionnaire to 247 patients via mobile phone, 161 patients answered. This is another limitation for this study.

Conclusion

Identification of risk factors can improve the treatment of pwMS and COVID-19 by alerting clini-

cians requiring more careful treatment or monitoring. While the process of rapid normalization is being carried out all over the world with the vaccination, it is important that pwMS can get the treatments they deserve without delay. COVID-19 and its possible consequences should be kept in mind when deciding treatment. Especially for anti-CD20 treatments, in patient selection high EDSS score, comorbid diseases and age should be considered, which increase the risk of serious COVID-19 infection.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Damla Cetinkaya Tezer: Conceptualization, methodology, investigation, writing - Original draft. Ipek Gungor Dogan: Methodology, investigation, writing - Review & editing. Murat Mert Atmaca: Formal analysis. Melek Colak Atmaca: Investigation, formal analysis. Serkan Demir: Conceptualization, writing - Review & editing, supervision.

DECLARATION OF INTEREST

None.

FUNDING

None.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

De-identified data will be shared by the corresponding author with any qualified investigator by request.

REFERENCES

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:934-43. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.0994>
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46:846-8. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-05991-X>
3. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-modifying therapies and Coronavirus Disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021;89:780-9. <https://doi.org/10.1002/ANA.26028>
4. Simpson-Yap S, De Brouwer E, Kalincik T, et al. Associations of Disease-Modifying Therapies With COVID-19 severity in multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97:e1870-e1885. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012753>
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
7. Hughes R, Whitley L, Fitovski K, et al. COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102725. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2020.102725>
8. Zhang Y, Yin H, Xu Y, et al. The Epidemiology of COVID-19 and MS-related characteristics in a national sample of people with MS in China. *Front Neurol* 2021;12:682729. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.682729>
9. Bsteh G, Assar H, Hegen H, et al. COVID-19 severity and mortality in multiple sclerosis are not associated with

- immunotherapy: Insights from a nation-wide Austrian registry. *PLoS One* 2021;16(7):e0255316. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0255316>
10. Garjani A, Middleton RM, Hunter R, et al. COVID-19 is associated with new symptoms of multiple sclerosis that are prevented by disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2021;52:102939. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.102939>
 11. Etemadifar M, Sedaghat N, Aghababae A, et al. COVID-19 and the risk of relapse in multiple sclerosis patients: A fight with no bystander effect? *Mult Scler Relat Disord* 2021;51:102915. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.102915>
 12. Brill L, Rechtman A, Zveik O, et al. Humoral and T-cell response to SARS-CoV-2 vaccination in MS patients treated with ocrelizumab. *JAMA Neurol* 2021;78:1510-4. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.3599>
 13. Sormani MP, Schiavetti I, Carmisciano L, et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *eBioMedicine* 2021;72:103581. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2021.103581>
 14. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, et al. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2021;78:699-708. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.0688>
 15. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020;77(9):1079-88. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>
 16. Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Wuerfel J, et al, & CASTING Investigators. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: A primary analysis from the phase 3b CASTING single-arm, open-label trial. *European Journal of Neurology* 2022;29(3):790-801. <https://doi.org/10.1111/ene.15171>
 17. Barun B, Gabeli T, Adamec I, et al. Influence of delaying ocrelizumab dosing in multiple sclerosis due to COVID-19 pandemics on clinical and laboratory effectiveness. *Mult Scler Relat Disord* 2021;48:102704. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2020.102704>
 18. Rolfes L, Pawlitzki M, Pfeuffer S, et al. Ocrelizumab extended interval dosing in multiple sclerosis in times of COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2021;8(5):e1035. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001035>

Az Ideggyógyászati Szemle minden lapszáma elérhető az eLitMed.hu szakportálon!

75 évfolyam

4500 cikk

Regisztrált orvosok számára ingyenes

Részletes keresés

- Közlemény címében
- Szerzők között
- Közlemény kulcsszavai között
- Közlemény absztraktjában



eLitMed.hu
A GYÓGYÍTÁS MŰVÉSZETE



IDEGGYÓGYÁSZATI
SZEMLE

Az ISZ Archívumát
közvetlenül
az alábbi
helyen érheti el:



ARE MORE NERVE INJECTIONS IN THE SAME SESSION MORE EFFECTIVE IN MIGRAINE TREATMENT? 3-MONTH FOLLOW-UP RESULTS

İsmet ÜSTÜN¹, Aygul TANTIK PAK², Yildizhan SENGUL²

¹Department of Neurology, Bezmialem Foundation University Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Neurology, Gaziosmanpasa Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0419> | www.elitmed.hu

HATÉKONYABB-E AZ EGY ÜLÉSBEN BEADOTT TÖBB LIDOKAININJEKCIÓ A MIGRÉN KEZELÉSÉBEN? HÁROM HÓNAPOS UTÁNKÖVETÉSI EREDMÉNYEK

Üstün I, MD; Tantik Pak A, MD; Sengul Y, MD
Ideggogy Sz 2022;75(11-12):419-424.

Background and purpose – Peripheral nerve blockade techniques have been developed for both acute and prophylactic treatment of migraine. Our aim was to compare pain parameters between the groups of patients who only had greater occipital nerve blockade (GON), and those who also had blockade to the supraorbital nerve (SON) and infraorbital nerve (ION) together with greater occipital nerve blockade, in order to reduce pain more effectively in migraine patients.

Methods – 50 patients diagnosed with migraine were included in our study. 22 patients underwent only bilateral GON blockade (GONB), and 28 patients underwent bilateral GON blockade and bilateral SON and ION blockades (MCNB). In both groups, the number of headache days and visual analog scale scores of the patients were noted in the first month before the injection, in the first, second and third months after the injections (injections were applied to patients 3 times with one-month intervals).

Results – While the number of headache days before injection was 9.6 days/month in the GONB group and 9.3 days/month in the MCNB group, it was 6.2 days/month and 5.2 days/month after the first injection, 5.3 days/month and 3.8 days/month after the second injection, and 3.9 days/month and 2.8 days/month after the third injection, respectively ($p < 0.01$). While the visual analog scale scores of both groups were 8.1 before injection, it decreased to 5.9 and 6.0, respectively, after the third injection.

Conclusion – There was no significant difference in the reduction of pain parameters between only GON blockade and SON and ION blockades in addition to GON blockade.

Keywords: headache, migraine, greater occipital nerve, supraorbital nerve, infraorbital nerve, nerve block

Háttér és cél – Perifériás idegblokád-technikák használatosak mind az akut, mind a profilaktikus migrénkezelésben. Vizsgálatunk célja az volt, hogy megállapítsuk: hatékonyabban csökkenthetjük-e a migrénben szenvedők fájdalmát, ha a nagyobb occipitalis ideg (GON) blokádján kívül a supraorbitalis ideg (SON) és az infraorbitalis ideg (ION) blokádját is alkalmazzuk.

Módszerek – Ötven, migrénnel diagnosztizált beteget vontunk be a vizsgálatba. Huszonkét beteg csak kétoldali GON-blokádban részesült, míg 28 beteg egyaránt részesült bilaterális GON-blokádban és bilaterális SON- és ION-blokádban (multiplex cranialis idegblokád, MCNB). Mindkét csoportban rögzítettük a havi fejfájás napok számát, és a betegek vizuális analóg skálával (VAS) értékelték a fájdalomintenzitást, először az injekció előtti hónapban, majd az injekciókat követő első, második és harmadik hónapban (a betegek egy hónapos időközönként háromszor kaptak injekciót).

Eredmények – A havi fejfájás napok száma a GON-blokád-csoportban az injekció előtt 9,6 volt, az MCNB-csoportban 9,3; az injekciót követő első hónapban 6,2 nap, illetve 5,2 nap; a második injekció után 5,3 és 3,8 nap; a harmadik injekció után 3,9 és 2,8 nap ($p < 0,01$). A VAS-pontszám az első injekció előtt mindkét csoportban 8,1 volt, a harmadik injekció után pedig 5,9-re, illetve 6,0-ra csökkent.

Következtetés – Nem találtunk szignifikáns különbséget a fájdalomparaméterek csökkenésében a csak GON-blokádban, illetve a GON-blokádon kívül SON- és ION-blokádban is részesült migrénbetegek körében.

Kulcsszavak: fejfájás, migrén, nagyobb occipitalis ideg, supraorbitalis ideg, infraorbitalis ideg, idegblokád

Correspondent: Aygul TANTIK PAK, MD, Department of Neurology, Gaziosmanpasa Training and Research Hospital, Karayollari, Osmanbey Street. 621, 34255 Gaziosmanpasa, Istanbul, Turkey.

E-mail: aa.aygultantik@hotmail.com

<https://www.orcid.org/0000-0002-7414-3800>

Érkezett: 2021. június 2. Elfogadva: 2021. augusztus 5.

Migraine is a common neurological disease that affects 15% of the general population and impairs quality of life and causes loss of labor^{1, 2}. Migraine headaches are severely painful and are difficult to treat with existing prophylactic drugs³. Therefore, peripheral nerve blockade techniques have been developed for both acute and prophylactic treatment of migraine⁴.

Nerve blockade is the temporary interruption of nerve impulse conduction for the treatment of pain⁵. This minimally invasive procedure is generally effective and tolerable. There are very few serious and negative side effects⁶. Local anesthetics and corticosteroids are used in nerve blockage. Local anesthetics reversibly prevent pain transmission of demyelinated C fibers and myelin A-delta fibers with Na-channel blockade. Corticosteroids act by suppressing inflammation, by preventing the synthesis and release of proinflammatory cytokines^{7, 8}. The most commonly used blockade injection site is the greater occipital nerve (GON), originating from the cervical 2 dorsal roots. Other areas of use are the small occipital nerve, the supratrochlear, supraorbital, auriculotemporal nerve, which are the end branches of the trigeminal nerve⁹. The anatomical view of the trigeminal nerve end branches, GON and occipital nerve can be used to increase the trigeminovascular response⁷.

There is no consensus on the application of peripheral nerve blockage therapy. Unilateral GON blockade, bilateral GON blockade or multiple pericranial nerve blockade applications are performed. Our hypothesis was that in addition to GON blockade, superior orbital nerve (SON) and inferior orbital nerve (ION) blockades from the end branches of the trigeminal nerve decreased the pain and the number of headache days in migraine patients. For this purpose, a comparison of the group of patients with only GON blockade and the group of patients with multiple nerve blockade was planned.

There is a paucity of studies about nerve block in migraine, and parts of these studies are retrospective series. Also, a significant part of these studies addressed the acute treatment of migraine attacks⁹. The present study, apart from the original goal of studying whether a combination of nerve block sites is superior to the GON block, can also give us some details about the efficacy of these blocks. This study is important for this reason.

Methods

This study was designed as an observational prospective cohort study. Approval was obtained

for the study from the ethics committee of Gaziosmanpasa Training and Research Hospital. A total of 50 patients who applied to the neurology outpatient clinic of Bezmialem Foundation University Medical Faculty Hospital and were diagnosed with migraine were included in the study. Written consent was obtained from the patients for the study. The inclusion criteria were being between the ages of 18-65, and having a diagnosis of migraine according to the International Classification of Headache Disorders ICHD-III-B¹⁰ classification, and the exclusion criteria were having previously received GON blockade, pregnancy, and an additional headache other than migraine. The prophylactic treatments that patients received during the study were not changed. They had been using prophylactic treatments for at least 6 months. Monthly headache days and visual analog scale (VAS) scores were recorded before the application. Only bilateral GON blockade (GONB) was made to 22 of the patients forming group GONB, and bilateral GON, SON and ION blockages were made to group multiple cranial nerve blocked (MCNB) of 28 patients. In both groups, 6 mg (1 cc) betamethasone and 20 mg (1 cc) 1% lidocaine were applied to the bilateral GON area, and the same mixture was applied to the SON and ION areas as an additional dose to the MCNB group. Injections were applied to patients 3 times with one-month intervals. The number of headache days and VAS scores of the patients before injection were compared with the number of headache days and VAS scores in the first, second and third months after the injection.

STATISTICAL ANALYSIS

IBM SPSS Statistics Version 20.0 package program was used. Categorical measurements were evaluated as numbers and percentages, while numerical measurements were evaluated as mean and standard deviation (median and minimum-maximum where necessary) and descriptive statistical methods were used. In the comparisons between groups, independent sample T test was used for the data with normal distribution, and Mann-Whitney U test was used for those without normal distribution. Statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

Results

Of the patients participating in the study, 88% (n: 44) were female and 12% (n: 6) were male and the mean age of all patients was 30.92 ± 6.98 years. All

Table 1. Age, sex, treatments, pre-injection clinical evaluation by groups

	All patients		
Age (year)	30.92 ± 6.98		
Sex% (n)			
Female	88% (n: 44)		
Male	12% (n: 6)		
Treatments			
Topiramate + SNRI	28% (n: 14)		
Topiramate	20% (n: 10)		
SSRI + SNRI	10% (n: 5)		
Propranolol + amitriptyline	8% (n: 4)		
Valproicacid + topiramate	8% (n: 4)		
SNRI + amitriptyline	6% (n: 3)		
Flunarazin + propranolol	6% (n: 3)		
Propranolol	4% (n: 2)		
Flunarazin	4% (n: 2)		
Amitriptyline	3% (n: 6)		
	GONB (n: 22)	MCNB (n: 28)	P value
Age (year)	30.1 ± 6.7	31.6 ± 7.2	0.46*
Sex% (n)			
Female	86.3% (n: 19)	89.3% (n: 25)	0.75**
Male	13.7% (n: 3)	10.7% (n: 3)	
Number of headache days Visit I days/month ± SD	9.68 ± 3.91	9.36 ± 1.95	0.72*
Average VAS score before the injection	8.18 ± 0.96	8.18 ± 0.94	0.98*

SNRI: selective norepinephrine reuptake inhibitor, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors GONB: greater occipital nerve blocked, MCNB: multiple cranial nerve blocked, SD: standard deviation, VAS: visual analog scale

*Independent Sample T test, **Chi Square Test

patients have throbbing pain in the occipital, frontal areas and face. The mean age of the GONB group in which only bilateral GON blockade was applied was 30.1 ± 6.7, and the mean age of the MCNB group in which bilateral SON and ION blockades were additionally performed was 31.6 ± 7.2 (p = 0.46). In group GONB women were 86.3% (n: 19), and men were 13.7% (n: 3), in group MCNB women were 89.3% (n: 25), and men were 10.7% (n: 3) (p = 0.75).

The number of headache days in the 1-month period before the injection was 9.7 ± 3.9 in the GONB group and 9.4 ± 1.9 in the MCNB group (p = 0.72). While the mean VAS score of the GONB group was 8.2 ± 1.0, this value was 8.2 ± 0.9 in the MCNB group (p = 0.98). Age, number of headache days, and pain intensity of the groups were determined to be at similar rates (Table 1).

While the number of monthly headache days in both groups before injection was 9.68 ± 3.91 days / month and 9.36 ± 1.95 days / month, respectively, and was similar (p = 0.72), it was 6.2 ± 2.43 days /

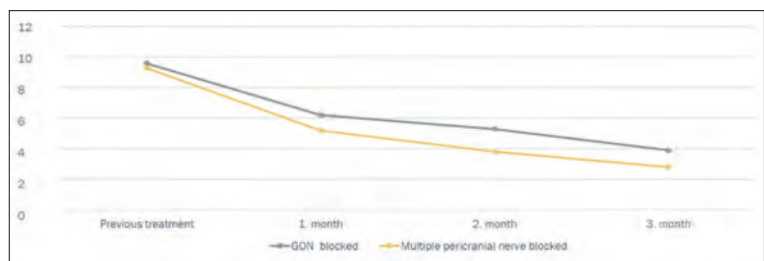


Figure 1. Monthly change of the number of headache days of the groups with treatment

month and 5.2 ± 1.52 days / month (p = 0.08) after the first injection, 5.36 ± 2.06 days / month and 3.89 ± 1.29 days / month (p < 0.01) after the second injection, and regressed to 3.95 ± 1.73 days / month and 2.82 ± 1.16 days / month after the 3rd injection, respectively (p < 0.01) (Figure 1).

Before injection, both groups' VAS scores were 8.18 ± 0.96 and 8.18 ± 0.94 (p = 0.99) in the GONB and MCNB groups, respectively, it was 6.91 ± 1.06 and 7.32 ± 0.86 (p = 0.14) at the 1st month, 6.73 ± 0.94 and 6.46 ± 0.64 (p = 0.24) at the 2nd month, and decreased to 5.95 ± 1.13 and 6.4 ± 0.51 (p = 0.76), respectively, as a result of repeated injections

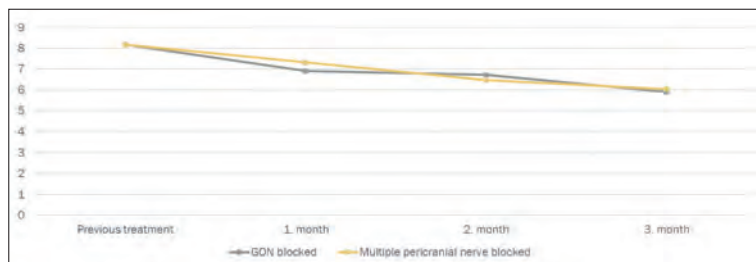


Figure 2. Monthly change of the VAS score of the groups with treatment

at the 3rd month (**Figure 2**). When the difference between the number of headache days experienced 1 month before injection and the number of headache days at the 3rd month after injection was compared, while it was more pronounced in group MCNB (Group GONB: 5.73 ± 3.18 and Group MCNB: 6.53 ± 2.44) it was not statistically significant ($p = 0.31$). The difference between VAS scores was similar (GONB Group: 2.23 ± 1.23 and MCNB Group: 2.14 ± 0.93 , $p = 0.78$) (**Table 2**). In addition, there was no local or systemic side effect in patients after injections.

Discussion

It is important to develop alternative treatments in patients who do not respond to medical treatment in migraine, to improve the loss of labor and comfort of patients. Therefore, an effective method should be determined in the treatment of nerve blockade. Our study was performed considering that bilateral GON, SON and ION blockages combined were more effective than bilateral GON blockade in migraine patients. In our study, the number of headache days decreased in the group with multiple nerve blockade, but there was no statistically significant difference. It was observed that multiple nerve blockade was not superior to bilateral GON blockade in both decreasing the VAS score and headache days.

GON blockade therapy has been applied for many years and there are many studies in the literature using different procedures. In one study, 1: 1 0.5% bupivacaine and 2% mepivacaine were applied to 60 patients to the GON and an additional SON blockade was applied according to their sensitivity, but only 38.3% of patients responded fully for 2 weeks. They reported that the effectiveness of the treatment lasted a maximum of 3 months¹¹. In our study, differently from this study, patients received monthly administration. In the third month, the number of monthly headache days and pain intensity decreased in both groups.

In the study carried out by Caputi et al. on 27 cases, 1 ml of 0.5% bupivacaine was applied unilaterally or bilaterally, according to the spreading region of the pain, to SON or GON, or both areas together, on alternating days. The observation period in this study was 6 months. Patients' pain was evaluated with total pain index, and they determined that the pain decreased more than 50% in the first month and 85% of patients responded positively until the 6th month¹². In our study, corticosteroid injection was performed in addition to bupivacaine in patients.

Unilateral and bilateral GON blockade was compared in a study methodologically different from our study, which included 41 patients. GON blockade was performed with 0.5% bupivacaine every week for a month. In the study, the number of painful days and the duration of headache continued to decrease for 3 months, but no significant difference was found between the groups (Group 1: Unilateral GON blocked, Group 2: Bilateral GON blocked)¹³. In our study, bilateral GON blockade was applied to all patients and similar to this study, it was observed that the decrease in the number of monthly headache days lasted for 3 months.

Table 2. Change of headache days and VAS score between the groups

	Visit I and Visit II		Visit I and Visit III		Visit I and Visit IV	
	Difference of headache days	VAS score difference	Difference of headache days	VAS score difference	Difference of headache days	VAS score difference
GONB group	3.41 ± 2.91	1.27 ± 1.03	4.32 ± 2.82	1.45 ± 1.01	5.73 ± 3.18	2.23 ± 1.23
MCNB group	4.14 ± 1.93	0.86 ± 0.89	5.46 ± 2.22	1.71 ± 1.05	6.53 ± 2.44	2.14 ± 0.93
p* value	0.32	0.13	0.13	0.38	0.31	0.78

GONB: greater occipital nerve blocked, MCNB: multiple cranial nerve blocked, VAS: visual analog scale

*Independent Sample T test

Inan et al. compared two groups who underwent only GON blockade (n: 53) and who received GON blockade (n: 25) while receiving medical treatment. They reported that there was a similar decrease in headache parameters in both groups and consequently GON blockade was effective in migraine patients who did not respond to treatment and migraine patients who did not receive medication. In our study, the prophylactic treatment that our patients received was not interrupted, and blockade therapy was applied¹⁴. Similarly, in our study, it was observed that the number of monthly headache days and decrease in VAS score occurred after our nerve block treatment and was not associated with the effectiveness of medical treatment.

In a study with patients with primary headaches, they chose the side with headache and applied GON blockade with unilateral 3 ml of 2% bupivacaine and 80 mg of methylprednisolone. They reported a total response rate of 53% and 26 (48%) of 54 patients with migraine developed a response. They determined that the treatment activity that started on the 6th day with this application in migraine patients lasted up to 60 days⁶. Unlike this study, whose only similarity to our study was the use of local anesthetics and corticosteroids, in our study, the efficacy lasted up to 3 months as a result of monthly and bilateral applications.

This study should be assessed within the context of several limitations. The number of patients was low. The follow-up period of the patients could have been longer. We did not have a placebo control group.

Conclusion

In our study, in the group with GON blockade or in the group where GON and additional nerve block-

ages were applied, it was found effective in decreasing the number of monthly headache days and VAS score. However, it was found that the treatment effectiveness between the groups was not statistically different. Treatment of nerve blockade in migraine has been carried out for a long time and has been reported to be effective in many studies. However, different methods are used in GON blockade in each center. There is still no consensus on this issue. The answers to the questions such as the dosage of local anesthetics and corticosteroid used, whether GON blockade should be performed unilaterally, bilaterally, or if additional nerve region injections should be applied, and which patient group should be selected will be clarified by the development of the studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank The Turkish Neurological Society for their support.

FUNDING

There is no funding source for this study.

CONFLICT OF INTEREST

There is no conflict of interest.

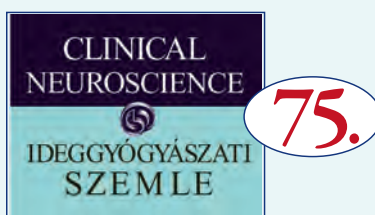
AUTHOR CONTRIBUTIONS

IU, YS made a substantial contribution to the acquisition of data. ATP, YS, IU made a substantial contribution to the conception or design of the study and the acquisition/interpretation of data. ATP, YS, IU made a substantial contribution to the conception or design of the study. All authors made a substantial contribution to manuscript development, gave final approval of the manuscript for submission and agreed to be accountable for all aspects of the work. ATP, YS, IU is the guarantor for the overall content of the manuscript.

REFERENCES

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
3. Diener HC, Dodick DW. Headache research in 2015: progress in migraine treatment. *The Lancet Neurology* 2016; 15:4-5. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00341-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00341-5)
4. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, Narouze S, Grosberg B, Nett R, Lipton RB. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management-a systematic review and suggestions for future research. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2010;50:943-52. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01675.x>

5. *Naja ZM, El Rajab M, Al Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM.* Occipital nerve blockade for cervicogenic headache: a double blind randomized controlled clinical trial. *Pain Practice* 2006;6:89-95. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2006.00068.x>
6. *Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ.* Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes-prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006;122:126-9. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.016>
7. *Dach F, Eckeli AL, Ferreira KDS, Speciali JG.* Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias-a practical approach. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2015;55:59-71. <https://doi.org/10.1111/head.12516>
8. *Tetzlaff JE.* The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiology Clinics of North America* 2000;18:217-33. [https://doi.org/10.1016/S0889-8537\(05\)70161-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8537(05)70161-9)
9. *Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, et al.* Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches-a narrative review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2013;53:437-46. <https://doi.org/10.1111/head.12053>
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
11. *Pinero MR, Carrillo PM, Hueso MP, de la Cruz Rodríguez C, Mesonero LL, Peral AG.* Pericranial nerve blockade as a preventive treatment for migraine: experience in 60 patients. *Neurología (English Edition)* 2016;31:445-51. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.07.001>
12. *Caputi CA, Vincenzo F.* Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1997;37:174-9. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1997.3703174.x>
13. *Ünal-Artık HA, İnan LE, Ataç-Uçar C, Yolda TK.* Do bilateral and unilateral greater occipital nerve block effectiveness differ in chronic migraine patients? *Neurological Sciences* 2017;38:949-54. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2861-5>
14. *Inan N, Inan LE, Coşkun Ö, Tunç T, İlhan M.* Effectiveness of greater occipital nerve blocks in migraine prophylaxis. *Nöro Psikiyatri Arşivi* 2016;53:45. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.10003>



75 éves az Ideggyógyászati Szemle,
az első magyar nyelvű, impakt faktorral rendelkező szakfolyóirat
(IF 2021: 0,708)

**2022. október 20-án a Magyar Tudományos Akadémia dísztermében
került megrendezésre az Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
75. évfordulója alkalmából szervezett konferencia.**

Az ünnepi esemény szakmai szimpóziuma keretében a kilenc tulajdonostársaság,
illetve tizedikként a Magyar Tudományos Parkinson Társaság előadásai a megalakulásuk
időbeli sorrendjében hangzottak el:

Magyar Neurológiai Társaság – prof. dr. Csiba László elnök

A PubMed és az Ideggyógyászati Szemle témaspektrum-változása 2002–2022 között

Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság – prof. dr. Kamondi Anita elnök

Klinikai neurofiziológia: múlt – jelen – jövő

Magyar Idegsebészeti Társaság – dr. habil. Erőss Loránd PhD, volt elnök

Idegsebészet az alpha-generáció korában

Magyar Gyermekneurológiai Társaság – prof. dr. Hollódy Katalin elnök

Múlt nélkül nincs jövő... a társaság megalakulásának és működésének története

Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság – dr. Folyovich András PhD, elnök

A Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság története

Magyar Neuroradiológiai Társaság – prof. dr. Barsi Péter pénztáros

Neuroradiológia 1947–2022, MNRT 1989–2022

Magyar Stroke Társaság – dr. habil. Szapáry László elnök

Az agyi elzáródások kezelésének forradalma

Magyar Idegtudományi Társaság – dr. Kittel Ágnes, az MTA doktora

Egy akarattal a sokféleség felfedezésében

Magyar Epilepszia Liga – prof. dr. Janszky József elnök

A Magyar Epilepszia Liga története

Magyar Tudományos Parkinson Társaság – prof. dr. Kovács Norbert PhD, elnök

Parkinson-kór és a magyar kutatások

Felhívjuk tisztelt olvasóink figyelmét, hogy az elitmed.hu oldalon az Ideggyógyászati Szemle
75 évfolyamának minden lapszáma, cikkenként PDF formában elérhető, letölthető.



PROXIMAL SCIATIC NEUROPATHY SECONDARY TO HAMSTRING TENDON AVULSION

Ismail KOC¹, Javid SHAFIYEV¹, Bilgin OZTURK¹, Zeki ODABASI²

¹Gulhane Training and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey

²University of Health Science, Gulhane Medical School, Department of Neurology, Ankara, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0429> | www.elitmed.hu

PROXIMÁLIS ÜLŐIDEG-SÉRÜLÉS A COMBHAJLÍTÓ ÍN SZAKADÁSA KÖVETKEZTÉBEN

Koc I, MD; Shafiyev J, MD; Ozturk B, MD; Zeki Odabasi Z, MD
Ideggyogy Sz 2022;75(11–12):429–432.

We herein present the exceptional case of a patient, who injured a sciatic nerve due to avulsion of proximal hamstring tendon in a motorcycle accident. The 63-year-old man was diagnosed firstly with an incomplete fracture of distal femur. A foot drop on the right side was observed when the full-length cast was removed two months later. The patient was referred to the neurology clinic and was diagnosed with a sciatic nerve lesion at the proximal level of the biceps femoris. Magnetic resonance imaging of the thigh showed a proximal avulsion of hamstring muscles tendon. The patient did not improve by short-term physiotherapy and neurosurgical intervention. Sciatic nerve injury can be a result of proximal hamstring avulsion in events such as motorcycle accidents even in the absence of complete or major femur fracture.

Keywords: *avulsion, hamstring muscles, motorcycle accident, sciatic neuropathy*

Bemutatjuk egy motorkerékpár-balesetben sérült beteg különleges esetét; a balesetben a combhajlító ín proximális szakadása miatt megsérült az ülőideg. A 63 éves betegnél először a distális combcsont inkomplett törését diagnosztizálták. Két hónappal később, amikor a teljes hosszúságú gipszet eltávolították, a lábfej dorsoflexiós képtelenségét állapították meg a jobb oldalon. A beteget ideggyógyászati klinikára irányították, ahol ülőideg-sérülést diagnosztizáltak a femoralis bicepsz proximális részén. A comb mágnesrezonanciás vizsgálata a combhajlító izom inának proximális szakadását mutatta. A beteg állapota rövid távú fizioterápia és idegsebészeti beavatkozás révén nem javult. Az ülőideg-sérülés a combhajlító ín proximális szakadásának következménye is lehet például motorkerékpár-baleset esetén, még akkor is, ha nem áll fenn súlyos vagy komplett combcsonttörés.

Kulcsszavak: *ínszakadás, combhajlító izom, motorkerékpár-baleset, ülőideg-sérülés*

Correspondent: Ismail KOC, MD, Gulhane Training and Research Hospital, Department of Neurology; 06010, Etilik, Kecioren, Ankara, Turkey.

E-mail: ismailkoc.tip@gmail.com, phone: +90 543 331 9740.
<https://orcid.org/0000-0002-7307-6802>

Érkezett: 2021. július 27.

Elfogadva: 2021. október 15.

The hamstring muscles are closely associated with the sciatic nerve and this relation puts the sciatic nerve at risk of injury arising from proximal hamstring tendon avulsion. Complete ruptures of the hamstring muscles or the proximal hamstring tendon are difficult to identify and are relatively rare injuries. Besides, sciatic nerve-related symptoms after proximal hamstring avulsion might be underrecognized¹. The usual causes of sciatic nerve

injury are fractures of the hip joint, surgery (iatrogenic) like hip replacement procedures, immobilization in intensive care units, the piriformis syndrome, an intramuscular injection, and neoplasms². Also hamstring syndrome, that is entrapment of the proximal sciatic nerve caused by tendinous structures along the hamstring muscles, can be a cause of sciatic neuropathy³. Herein we present an exceptional case of a man, whose sciatic nerve injured

proximally due to proximal tendon avulsion of hamstring muscles in a motorcycle accident.

Case report

A 63-year-old male was involved in a motorcycle accident without collision at low speed about 20 km/h. He further described his hip going into flexion and ipsilateral knee hyperextension while falling off. He was diagnosed with incomplete fracture of distal femur and he was then discharged with a full length cast. When the full length cast was removed two months later, the orthopedician recognized a foot drop on the right side, and the patient was referred to neurology clinic. Neurologic examination revealed no ecchymosis at the posterior thigh, however the patient described an ecchymosis and severe pain in this area after the accident. The right leg was edematous, that might be secondary to immobility of the lower limb. He described diminished sensation to light touch at the dorsal and plantar aspect of the right foot. Muscle strength was 3/5 for Medical Research Council Scale at the right hamstring muscles, 1/5 at the tibialis anterior, peroneus longus and brevis, extensor hallucis longus, and 4/5 at the right gastrocnemius. Patellar tendon reflex was normal, however achilles tendon reflex was absent. There was no Tinel sign over the right sciatic nerve. Muscle strength was 5/5 at the muscles of left leg.

Electroneuromyography (ENMG) was performed. Sensory nerve conduction studies revealed no sensory nerve action potential (SNAP) in the superficial peroneal or sural nerves on the right side. Motor conduction studies in the right tibial nerve showed low compound muscle action potential (CMAP), with slow conduction velocities and normal distal latencies. CMAP was absent on recording from the right peroneal nerve at the extensor digitorum brevis muscle and tibialis anterior. Needle examination of the right lower extremity revealed evidence of total denervation in the tibialis anterior and the short head of biceps femoris, while partial denervation and decreased recruitment of the long head of biceps femoris and gastrocnemius muscles. The tensor fascia lata and paraspinal muscles were normal. These findings were compatible with sciatic nerve injury proximal to biceps femoris and we ruled out radiculopathy or plexopathy. We requested magnetic resonance imaging (MRI) for detailed lesion localization.

MRI of the right thigh showed an extensive, complete hamstring tendon rupture involving the long head of the biceps femoris, semimembranosus,

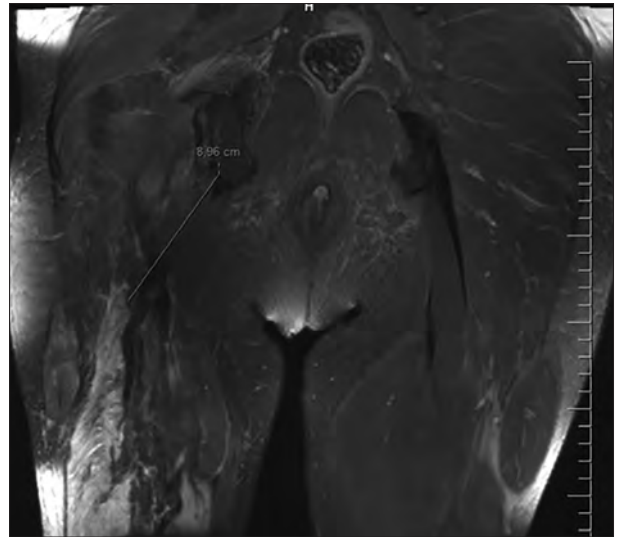


Figure 1. T2 W-coronal sequence MRI of the right thigh showing complete hamstring tendon rupture. The hamstring muscles were atrophied and located almost 10 cm distal to ischial tuberosity on the right

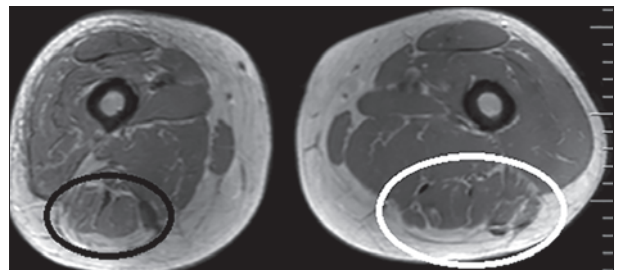


Figure 2. T1 WI-axial scan showed atrophy of the right hamstring muscles (black circle). The hamstring muscles on the left side in normal size and shaped (white circle)

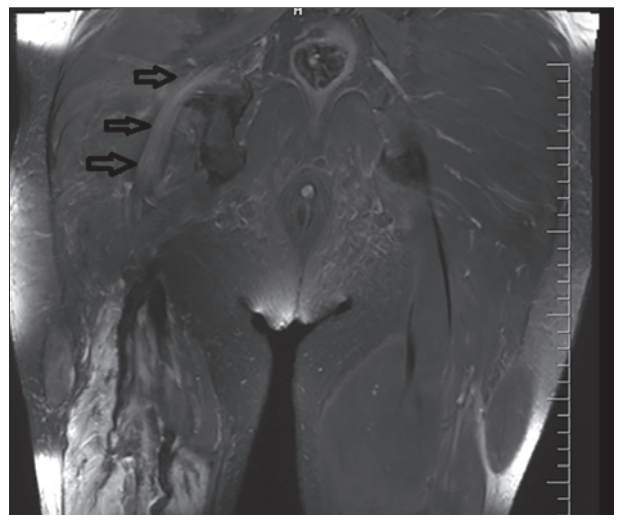


Figure 3. T2 W-coronal scan shows increased diameter and intensity of the right sciatic nerve consistent with sciatic neuropathy (black arrows)

and semitendinosus muscles, all of which were atrophied and located almost 10 cm distal to the ischial tuberosity (**Figure 1** and **2**). The MRI also showed increased diameter and intensity of the right sciatic nerve consistent with sciatic neuropathy (**Figure 3**). Although the sciatic nerve was seen intact in MRI, in the light of clinical and ENMG findings we predicted there was an axonotmesis, that could be a third degree nerve injury of Sunderland classification, at the proximal site of sciatic nerve. The patient was referred to physiotherapy department firstly, he received physiotherapy for three weeks but did not improved significantly. Orthopedicians didn't concerned about surgery because the time was not appropriate to repair a proximal avulsion of the hamstring muscle tendon for an accident that occurred almost three months ago. After that he was referred to neurosurgery department and the patient underwent a surgery of sciatic nerve. The sciatic nerve was noted to be intact, although it was edematous and adherent to scar tissue of the avulsed hamstring tendons. A sciatic neurolysis was performed. After surgery, the patient had still foot drop and his muscle strength showed minimal improvement. It is too early to say a definite opinion about complete benefit of surgery but at the third month follow-up, his dorsal foot muscles strength was 3/5 and he could walk with a crutch. A written informed consent to present this case report was obtained from the patient.

Discussion

Hamstring strains are common injuries, however complete rupture of the proximal hamstrings or avulsion of proximal tendon of hamstring muscles is uncommon. If complete rupture of hamstring tendon is not treated in early times, that may lead to weakness, chronic pain, overall loss of functional control of the affected leg despite adequate rehabilitation and potential for sciatic neuralgia. Acute diagnosis of complete ruptures could be difficult due to the minimal clinical awareness⁴. A palpating defect in the muscle belly often is a classic sign, but it is difficult to aware of this sign⁵. Although the clinical history, physical examination and radiological imaging are substantial, also electrodiagnostic studies are crucial in the diagnosis to accurately identify the site of the sciatic nerve injury, determine the severity of sciatic nerve involvement, and aid in surgical approach planning.

A mechanism of sciatic nerve injury with hamstring tendon avulsions is not clear, however a few differential could account for the nerve-related

symptoms, including contusion of the nerve by the avulsed tendon, stretch of the nerve at the time of injury, compression or irritation of the nerve by associated hematoma, and secondary injuries, including entrapment of the nerve by scar formation or injury to the sciatic nerve in the segment exposed by retraction of the hamstring muscle group⁴. In our case, the lesion was on the proximal and relatively medial site of the sciatic nerve, however peroneal trunk of the sciatic nerve was more affected than tibial trunk. That can be related with stretch injury because sciatic nerve was edematous although it was intact.

Ultrasound and MRI are the most frequently used imaging technics for visualizing peripheral nerve damages. Ultrasound can identify nerve continuity and lesions, however MRI can identify muscle denervation and atrophy better than ultrasound. MRI can be more suitable in areas that are difficult to visualize or to localize the lesion using ultrasound such as radiculopathy, proximal sciatic nerve and lumbosacral plexus lesions⁶. Besides suspected lesion site was difficult to be shown by ultrasonography, also we preferred MRI studies to show if there was any damage at the bone and muscles, and MRI studies were read by the radiologist with expertise in MRI of the nerve and musculoskeletal system at our tertiary care center. In conventional MRI sequences acute axonal nerve lesions cause a hyperintense signal on T2-weighted MRI characterized by a prolongation of the T2 relaxation time at the lesion site and distal to it⁷.

On a literature review, pain was the most common symptom, however motor deficit like foot drop in our patient was seen in only a small portion of the cases of proximal hamstring tendon avulsion⁴. Furthermore sciatic nerve involvement was shown in only 5% of the patients⁸. If an interdisciplinary approach involving neurosurgeon or neurologist is applied, the rate of diagnosis can be increased like the study of Wilson et al. showed 11% of patients had sciatic nerve related motor or sensorial symptoms⁴.

The management can be a combination of non-operative modalities, such as rest and ice with non-steroidal anti-inflammatory drugs, physiotherapy, extracorporeal shock wave therapy, or peri-tendinous injections in incomplete rupture of hamstring tendon, however non-operative treatment was often inefficient in complete ruptures. So surgical repair can be offered especially in early times of avulsion because acute (<2 months) surgery is more satisfactory than late one. The procedure is technically more challenging and the risk of complications is higher in chronic cases⁸. Our patient was diagnosed with proximal hamstring tendon avulsion two months after the accident and the repair of proximal

tendon was not considered, however we referred him to neurosurgery for sciatic nerve surgery. The majority of patients who underwent a neurolysis had good outcome in the studies^{4, 9}. Our patient improved slightly one year after sciatic nerve surgery, however the follow-up period was longer than three years in most of the studies^{2, 9}. So we need a long-term follow-up to determine that the patient got benefit from sciatic nerve surgery.

Additionally, proximal hamstring avulsions in the literature belong to sports injuries in the most cases. The patient in our case report was involved in a noncollision motorcycle accident, felt off slowly and so the diagnosing was complicated.

Conclusion

Proximal sciatic nerve lesions can be a result of hamstring tendon avulsion in events such as motor-cycle accidents even in the absence of complete fracture of femur.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL DISCLOSURE

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

REFERENCES

1. Degen RM. Proximal hamstring injuries: Management of tendinopathy and avulsion injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2019;12:138-46. <https://doi.org/10.1007/s12178-019-09541-x>
2. Shim HY, Lim OK, Bae KH, Park SM, Lee JK, Park KD. Sciatic nerve injury caused by a stretching exercise in a trained dancer. *Ann Rehabil Med* 2013;37:886-90. <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.6.886>
3. Saikku K, Vasenius J, Saar P. Entrapment of the proximal sciatic nerve by the hamstring tendons. *Acta Orthop Belg* 2010;76:321-4.
4. Wilson TJ, Spinner RJ, Mohan R, Gibbs CM, Krych AJ. Sciatic nerve injury after proximal hamstring avulsion and repair. *Orthop J Sports Med* 2017;5:1-8. <https://doi.org/10.1177/2325967117713685>
5. Cohen S, Bradley J. Acute proximal hamstring rupture. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:350-5. <https://doi.org/10.5435/00124635-200706000-00004>
6. Zaidman CM, Seelig MJ, Baker JC, Mackinnon SE, Pestronk A. Detection of peripheral nerve pathology: comparison of ultrasound and MRI. *Neurology* 2013; 80:1634-40. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182904f3f>
7. Bendszus M, Wessig C, Solymosi L, Reiners K, Koltzenburg M. MRI of peripheral nerve degeneration and regeneration: correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol* 2004;188:171-7. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.03.025>
8. Irgler M, Willinger L, Lacheta L, Pogorzelski J, Imhoff AB, Feucht MJ. Proximal hamstring tendon avulsion injuries occur predominately in middle-aged patients with distinct gender differences: epidemiologic analysis of 263 surgically treated cases. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020;28:1221-9. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05717-7>
9. Bodendorfer BM, Curley AJ, Kotler JA, et al. Outcomes after operative and nonoperative treatment of proximal hamstring avulsions: A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2018;46:2798-808. <https://doi.org/10.1177/0363546517732526>