

CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2023. március 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A spinális izomatropia személyre szabott terápiás lehetőségei (Hungarian)

Szabó-Taylor Katalin, Molnár Mária Judit

Alkalmos-e a carotisultrahang a carotisintervenciót követő neurológiai kockázat előrejelzésére? (English)

Yi-chun Chen, Oláh László, Csiba László

A rosszindulatú daganatos fájdalom kezelése gyógyszerekkel és idegblokkadokkal (Hungarian)

Embey-Isztin Dezső

Stroke-ot követő rehabilitáció eredménye rehabilitációs intézetben (Hungarian)

Dénes Zoltán, Borosnyay Kata, Masát Orsolya

A nervus medianus és a nervus ulnaris összehasonlítása a carpalis alagút szindróma diagnosztikájában diabetikus polineuropathiás betegeknel – neurofiziológiai vizsgálat (English)

Murat Alemdar

A betegség súlyosság és a krónikus CPAP-terápia hatása a kognitív funkciókra és az eseményhez kapcsolódó potenciálokra OSAS-ban (English)

Eda Turk Arisoy, Fusun Mayda Domaç, Sakir Gica, Mustafa Ulker, Gulay Ozgen Kenangil

Akut parkinsonizmus transdermalis metanolmérgezés következtében: Első beszámoló (English)

Gozde Baran, Ozlem Gelisin, Gulsen Babacan Yildiz

Personalized treatment options for spinal muscular atrophy (Hungarian)

Katalin Szabó-Taylor, Judit Mária Molnár

Can carotid ultrasound predict neurological risk after carotid intervention? (English)

Yi-chun Chen, László Oláh, László Csiba

Cancer pain relief with drugs and neurolytic nerve blocks (Hungarian)

Dezső Embey-Isztin

Stroke rehabilitation outcome in an inpatient neurological rehabilitation unit (Hungarian)

Zoltán Dénes, Kata Borosnyay, Orsolya Masát

Median to ulnar nerve comparison on diagnosis of carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy – A neurophysiological study (English)

Murat Alemdar

The effect of disease severity and chronic CPAP-therapy on cognitive functions and event related potentials in OSAS (English)

Eda Turk Arisoy, Fusun Mayda Domaç, Sakir Gica, Mustafa Ulker, Gulay Ozgen Kenangil

Acute parkinsonism due to transdermal methanol intoxication: First report (English)

Gozde Baran, Ozlem Gelisin, Gulsen Babacan Yildiz

CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2023. március 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

HIVATALOS LAPJA



L

M

Chief Editor • Főszerkesztő: **Tajti János** Szeged
Managing Editor • Felelős szerkesztő: **Kovács Tibor** Budapest
Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár: **Hornya 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 Idegtudományi Társaság)
Folyovich András (Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság)
Sas Katalin (Magyar Stroke Társaság)
Szapáry László (Magyar Stroke Társaság)
Réthelyi János (Magyar Idegtudományi 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)
Révész Tamás (London)
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
hirdetéseket tartalmáért nem vállal felelősséget.
Előfizetési díj egyéni előfizetők részére: 10 000 Ft/év
Intézmények részére: 15 000 Ft + áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 16 500 Ft + áfa/év
Csak online előfizetés:
Intézményi 10 000 Ft + áfa/év
Egyéni bruttó 6600 Ft/év
A lap egy példányá bruttó 2200 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú bankszámlá-
ra utalja át az előfizetési díjat.
© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



a LifeTime Media egészségügyi divíziója

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

A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Sándor Zsolt
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

TARTALOM CONTENTS

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A spinális izomatropia személyre szabott terápiai lehetőségei (Hungarian) 77
Szabó-Taylor Katalin, Molnár Mária Judit

Alkalmas-e a carotidultrahang a carotisintervenciót követő neurológiai kockázat előrejelzésére? (English) 95
Yi-chun Chen, Oláh László, Csiba László

A rosszindulatú daganatos fájdalom kezelése gyógyszerekkel és idegblokkádokkal (Hungarian) 103
Embey-Isztin Dezső

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Stroke-ot követő rehabilitáció eredménye rehabilitációs intézetben (Hungarian) 109
Dénes Zoltán, Borosnyay Kata, Masát Orsolya

A nervus medianus és a nervus ulnaris összehasonlítása a carpalis alagút szindróma diagnosztikájában diabeteses polineuropathiás betegeknél – neurofiziológiai vizsgálat (English) 115
Murat Alemdar

A betegség súlyosság és a krónikus CPAP-terápia hatása a kognitív funkciókra és az eseményhez kapcsolódó potenciálokra OSAS-ban (English) 129
Eda Turk Arisoy, Fusun Mayda Domaç, Sakir Gica, Mustafa Ulker, Gulay Ozgen Kenangil

ESETISMERTETÉS

Akut parkinsonizmus transzdermalis metanolmérgezés következtében: Első beszámoló (English) 141
Gozde Baran, Ozlem Gelisin, Gulsen Babacan Yildiz

REVIEW ARTICLES

Personalized treatment options for spinal muscular atrophy (Hungarian) 77
Katalin Szabó-Taylor, Judit Mária Molnár

Can carotid ultrasound predict neurological risk after carotid intervention? (English) 95
Yi-chun Chen, László Oláh, László Csiba

Cancer pain relief with drugs and neurolytic nerve blocks (Hungarian) 103
Dezső Embey-Isztin

ORIGINAL ARTICLES

Stroke rehabilitation outcome in an inpatient neurological rehabilitation unit (Hungarian) 109
Zoltán Dénes, Kata Borosnyay, Orsolya Masát

Median to ulnar nerve comparison on diagnosis of carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy – A neurophysiological study (English) 115
Murat Alemdar

The effect of disease severity and chronic CPAP-therapy on cognitive functions and event related potentials in OSAS (English) 129
Eda Turk Arisoy, Fusun Mayda Domaç, Sakir Gica, Mustafa Ulker, Gulay Ozgen Kenangil

CASE REPORT

Acute parkinsonism due to transdermal methanol intoxication: First report (English) 141
Gozde Baran, Ozlem Gelisin, Gulsen Babacan Yildiz



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Richter Gedeon Nyrt. (2. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (76. oldal), ExtractumPharma Zrt. (102. oldal), Roche Magyarország Kft. (140. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:

Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar, EBSCO

**ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY****REVIEW ARTICLE**

A spinalis izomatropia személyre szabott terápiás lehetőségei

SZABÓ-TAYLOR Katalin¹ , MOLNÁR Mária Judit² ¹Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest²Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0077> | www.elitmed.hu**Levelező szerző**

(correspondent):

Dr. SZABÓ-TAYLOR Katalin,
Semmelweis Egyetem,
Genetikai, Sejt- és Immun-
biológiai Intézet;
1089 Budapest, Nagyváradi
tér 4.Telefon: + 36 20 666 3273,
e-mail: szabo-taylor.katalin@med.semmelweis-univ.hu
<https://www.orcid.org/0000-0002-4763-3521>**Érkezett:**

2022. december 5.

Elfogadva:

2023. február 22.

A spinalis izomatropia (SMA) a betegség természetes lefolyása esetén progresszív izomgyengeséggel jár, ami súlyos esetben kiterjed a bulbaris és légzőizmokra is. A betegség klinikai megjelenése, a tünetek súlyossága heterogén spektrumot képez, a legsúlyosabb esetben perinatalis halál is előfordulhat, a legenyhébb formában a járóképességet még felnőttkorban is megőrizheti a beteg.

A spinalis izomatropia gondozása gyökeresen megváltozott az elmúlt évek terápiás fejlesztéseinek köszönhetően. Az FDA 2016-ban hagyta jóvá a nusinerszent, amit 2019-ben az onasemnogén abeparvovek, majd 2020-ban a riszdiplám követett. Az EMA az FDA után egy évvel hagyta jóvá mindhárom terápiát. A terápiák közül kettő pre-mRNS-szinten, egy DNS-szinten hat. A jóváhagyást megelőző klinikai vizsgálatok különböző állapotú és életkorú betegeket vizsgáltak, részben eltérő skálákat használva, ezért ezek eredményeinek közvetlen összehasonlítása nem egyszerű feladat. Az elmúlt néhány évben felhalmozódott „real-world” adatok azonban egyre több lehetőséget nyújtanak a valós életben az egyes terápiák hatásosságának megítélésére a különböző életkorú és súlyosságú esetekben. Jogosan vetődhet fel a kérdés, hogy „melyik terápia a legjobb?”. Ez a kérdés ebben a formában megválaszolhatatlan. Helyesen feltéve a kérdést, sokkal inkább arra keressük a választ, hogy „melyik egyén számára melyik terápia a legmegfelelőbb egy adott időpontban?”. Közleményünk a három terápia eddig elért, objektíven mérhető eredményeit foglalja össze, és kitekintést nyújt a lehetséges jövőbeni terápiás utakról.

Kulcsszavak: SMA, RNS-alapú terápia, gén-terápia, „real-world” adatok, longitudinális követés**Personalized treatment options for spinal muscular atrophy**

Szabó-Taylor K, PhD; Molnár MJ, MD, PhD

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disease leading to progressive muscle weakness and atrophy, in severe cases also affecting the bulbar and respiratory muscles. The clinical spectrum of the disease is extremely variable, in the most severe cases resulting in perinatal death, while at the least severe end of the spectrum causing some motor deficits in old age without the loss of ambulation. Spinal muscular atrophy care has changed dramatically in recent years due to the availability of new therapeutic options.

The FDA approved nusinersen in 2016, this was followed by the approval of onasemnogene abeparvovec in 2019 and risdiplam in 2020. The EMA approved all three therapies a year later. Two of the therapies work at the pre-mRNA level, one at the DNA level. The clinical studies leading to the approval of the three drugs included patients of different ages and clinical conditions, and utilised partly different motor and functional scales. Therefore, direct comparison of these clinical studies is not possible. However, an increasing amount of real-world data contribute to the better understanding of the efficacy of the different therapies for patients of different ages and clinical conditions, in a real-world setting. Thus, the question may arise “Which is the best SMA therapy?”. This is an impossible question to answer. Indeed the question “Which therapy is the most suitable for a certain patient at a certain time?” is much more realistic. Here, we provide a brief overview of the objectively measurable results of the three therapies to date and an outlook into future therapeutic avenues.

Keywords: SMA, RNA-based treatment, gene therapy, real-world data, longitudinal follow-up

5q spinális izomatropia (gerincvelői izomsorvadás)

Genetika

Az 5q spinális izomatropia (5qSMA) progresszív neurodegeneratív kórkép, ami a cystás fibrosist követően a második leggyakoribb autoszomális recesszív betegség a kaukázusi populációban¹. Világszerte 1:6000-1:10000 közé tehető az SMA-val világra jövő gyermekek aránya, de bizonyos populációkban ez az arány még magasabb. Az 5-ös kromoszóma hosszú karjának SMN-t magába foglaló régiója igen dinamikus, így nagyon sokféle duplikációs, konverziós, mutációs esemény történt itt az evolúció során, illetve történhet *de novo*. A betegséget az esetek körülbelül 95%-ában az SMN1 gén (ami a „survival motor neuron”- [SMN] fehérje kódolásáért felelős) homozigóta deléciós variánsai (többnyire a 7-es exon vagy a 7-es és 8-as exon deléciója) okozzák a kaukázusi populációban². Bizonyos népcsoportoknál, például az afrikai fekete lakosság körében más patogén variánsok jellemzőek, így ezeknél a betegeknek nemcsak az Európában és USA-ban hagyományosan használt genetikai tesztek adnak nagyon gyakran hamis negatív eredményt, hanem a klinikai prezentáció is eltérhet a kaukázusinál megszokottól³. Az SMN-fehérje teljes hiánya embrionálisan letális, az embernél azonban létezik egy paralóg génkópia, az SMN2, ami megmentheti a fenotípust. Az SMN2 néhány bázispáreltérést mutat az SMN1-hez képest, azonban egy translációsan csendes mutáció elront egy ESE-szekvenciát (exonic splicing enhancer), és helyette egy ESS-szekvenciát (exonic splicing silencer) hoz létre, ami azt eredményezi, hogy a 7-es exon csak kis százalékban íródik át a fehérjébe. A 7-es exon nélküli SMN-fehérje nem stabil, hamar degradálódik, de a kis mennyiségben az SMN2-ről képződő normális szerkezetű SMN lehetővé teszi, hogy homozigóta SMN1-deléció mellett is megszülessen az érintett magzat². Magasabb SMN2-kópiaszám nagyobb mennyiségű SMN-termelést, így enyhébb fenotípust eredményez. Ebből adódóan az SMN2 kópiaszámának (0–8 között változik, leggyakrabban 2 [az apai és anyai 5-ös kromoszómán is 1-1 kópia]), és az egyéb módosító tényezőknek függvényében alakulnak ki az eltérő súlyosságot mutató SMA-formák. Ezek a következők: igen súlyos („SMA 0”), súlyos („SMA1”), átmeneti („SMA2”), enyhe („SMA3”) és felnőttkori („SMA4”) típus. A számos egyéb módosító genetikai és nem genetikai tényező miatt az SMN2 gén kópiaszáma és az SMA tüneteinek súlyossága közötti korreláció nem szoros, klinikai következtetések levonására korlátozottan alkalmas⁴.

Az SMA háttérben álló SMN1-deléciók, mutációk tehát változatosak. Az SMA1 fenotípusú érintettek többnyire valódi SMN1-deléciót hordoznak. Az enyhébb, 2–4 fenotípusú betegeknek ezzel szemben gyakran egy gén-

konverzió eredményeként az SMN1 gén SMN2-vé konvertálódik, ami az SMN2 kópiaszám emelkedésével jár. Az SMA-val élők 2%-ánál viszont *de novo* SMN1 deléció áll a betegség háttérben. Az SMN2 is deletálódhat, ez azonban SMN1 deléció hiányában nem jár fenotípusos változással. Génkonverzió fordítva is előfordulhat, azaz az SMN2 is konvertálódhat SMN1-gyé. Ennek megfelelően vannak három vagy több SMN1-kópiát hordozó egyének, akiknél ez fenotípusosan nem jelenik meg, azonban náluk idősebb korban nagyobb a késői motoneuron-betegségek (például ALS) megjelenésének rizikója². Tovább bonyolítja a képet az úgynevezett 0 + 2 és 0 + 3 hordozók léte, akiknél két vagy három SMN1 kópia helyezkedik el az egyik 5-ös kromoszómán, míg a másikon egy sem. Így ők fenotípusosan nem feltűnőek, és rutin szűrő genetikai teszttel sem azonosíthatók, úgynevezett „csendes hordozók”⁵. Az SMN1 pontmutációit hordozó egyének is csendes hordozók, mivel rutin szűrővizsgálatokon ők sem kerülnek detektálásra⁵.

Módosító genetikai tényezők az SMN2 kópiaszám mellett az SMN1 és SMN2 gén különböző variánsai, illetve egyéb, SMN-től független gének. Az SMN2 génen két olyan variánst írtak le, melyek pozitív módosítóként hatnak, azaz a kópiaszám alapján várhatóanál enyhébb fenotípus megjelenését okozzák. Az egyik a c.859G>C a 7-es exonon, ami feltehetőleg egy új ESE-helyet alakít ki, a másik a c.835-44A>G a 6-os intronban, ami egy splicing represszor fehérje kötődésének mértékét csökkenti⁶.

SMN-független módosító gén a NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), ami az SMA1-betegek közel 70%-ánál deletálódott. A fehérjének a motoneuronpusztulás (ami a születés utáni fiziológiás folyamat része) megakadályozásában van szerepe². Protektív módosító gének a plastin 3 (PLS3) és a neurocalcin delta (NCALD)².

Ezért kizárólagosan csak az SMN2-kópiaszám alapján nem lehet a betegség lefolyását egyértelműen prognosztizálni: minden ismert genetikai és nem genetikai modifikáló faktort figyelembe kell vennünk a terápia választásánál.

Az SMN-fehérje

Az SMN számos sejtteni folyamat szabályozásában vesz részt, a teljesség igénye nélkül ismert például szerepe az snRNS (small nuclear RNS) és a microRNS biogenezisében, a splicing és a DNS-hibajavítás mechanizmusában, az aktin dinamikájában és az endocitózisban⁷. A motoneuronokban ezen kívül specifikus szerepet is játszik az mRNS axonális transzportjában és a translációban². Bár az SMN-fehérje ubikviter, a központi idegrendszerben szükséges belőle a legnagyobb mennyiség. SMA-ban különösen a gerincvelő elülső sarvának és az agytörzsnek az α -motoneuronjai érintettek,

1. táblázat. A három SMN-t célzó betegségmódosító terápia klinikai vizsgálatait, és a klinikai vizsgálatokban és a valós életben kezelt egyének hozzávetőleges száma

	Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
Szimptómás SMA1–3	ENDEAR, CHERISH, EMBRACE SHINE (mindhárom study nyílt követéses vizsgálata)	START, STRIVE, SMART	FIREFISH, SUNFISH
Preszimptómás csecsemők	NURTURE	SPR1NT	RAINBOWFISH
Újszerű terápiais megközelítés (magasabb dózis vagy más bejuttatási útvonal)	DEVOTE, ONWARD	STRONG, STEER	
Korábban más terápiaiban részesült	ASCEND, RESPOND		JEWELFISH
Kombinációs terápia (például myostatininhibitor)			MANATEE
Klinikai vizsgálatban résztvevők száma összesen	1125	281	673
Valós életben kezelt betegek hozzávetőleges száma	>13 000	>2000	>7000

így ezek pusztulnak el leghamarabb a betegség során. Jellemző azonban egy úgynevezett küszöbeffektus: a normális mennyiség körülbelül 20%-ánál kisebb mennyiségnél (mint ami a 2 SMN2 kópiás egyénekre jellemző kezelés nélkül) megjelenik az egyéb szervek (például cardiovascularis rendszer, pancreas) érintettsége. Ki kell emelni, hogy az egyéb szervi érintettség nem feltétlen manifesztálódik kisgyermekkorban².

A legnagyobb SMN-mennyiségre perinatalisan van szükség⁸, ami azt jelenti, hogy az SMN hiánya következtében a praenatalis fejlődés is érintett lehet, ami miatt a motoneuronok mellett a neuromuscularis junkció (NMJ) és a vázizmok fejlődése is eltérhet az egészségestől⁹. Ezért fontos, hogy a tünetmentes gyerekek is minél hamarabb részesüljenek kezelésben¹⁰. A perinatalis terápiais ablakon belül csaknem teljesen megelőzhetők a súlyos klinikai tünetek, ennek elmulasztása esetén azonban már nem lehet tünetmentes állapotot elérni egyik terápiával sem². Arra vonatkozóan azonban nem rendelkezünk tapasztalattal, hogy ha tünetmentesen kezelünk négy SMN2 kópiás beteget, a terápiais ablakon túl is szükséges-e a kezelés folytatása, vagy esetleg kezelési szünet is beiktatható, ha RNS vagy kismolekula alapú terapiát kapott a beteg.

SMN-t célzó terápiais lehetőségek

Jelenleg három, az SMN szintjét specifikusan növelő gyógyszer áll az SMA-betegek rendelkezésére, a nuszinerszen (Spinraza), az onaszemnogén abeparvovek (Zolgensma) és a riszdiplám (Evrysdi). Mindhárom

gyógyszerrel számos klinikai vizsgálat zajlott, elsőként szimptómás SMA1 típusú csecsemők körében, majd vizsgálatok indultak szimptómás 2–3. típusú egyének, illetve preszimptómás csecsemők körében is. A vizsgálatok különböző életkorú és típusú SMA-betegek terápiais választait és a készítmények mellékhatásait elemezték (**1. táblázat**). A klinikai vizsgálatok részletes tárgyalása messze túlmenne a jelen összefoglaló mű keretein. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatok jelentőségét – bár kétségkívül fontos szerepük van a kezdeti dózisoptimalizálás, a biztonságosság és hatékonyság megállapítása és a gyógyszer engedélyeztetése szempontjából – ritka betegségek esetén nem szabad túlbecsülni. Az **1. táblázatból** kitűnik, hogy a klinikai vizsgálatok korlátozott számú résztvevőjéhez képest mostanra a „real-world” adatok sok ezer betegről állnak rendelkezésre^{11–13}. Azaz a valós klinikai populáció körében tapasztalt hatásosságról és mellékhatásokról is jóval realisabb képet kaphatunk a „real-world” adatok elemzése által. Éppen ezért elengedhetetlenek a precízen vezetett, nemzetközi összehasonlításra is alkalmas regiszterek. A **2. táblázat** röviden bemutatja a betegek követésére használt motoros skálákat^{14–19}.

Nuszinerszen (Spinraza)

Molekuláris mechanizmus és kezelési protokoll

Az FDA 2016-ban, az EMA 2017-ben hagyta jóvá az SMA betegség első módosító kezelését, a nuszinerszent. A nuszinerszen egy 18 nukleotidból álló

2. táblázat. A betegek követésére használt motoros skálák rövid leírása

	Célcsoport	Mért funkciók, skála
<i>CHOP-INTEND</i> (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neurological Disorders)	Nem ülő, 3 évnél fiatalabb egyének	4 doménben (fej/nyak, felső végtagok, alsó végtagok, törzs) 16 funkció, 0–64 pont
<i>HFMSE</i> (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded)	Ülő és járóképes egyének	7 doménben (ülés, forgás, mászás, térdelés, állás/járás, guggolás/ugrás, lépcsőzés) 33 funkció, 0–66 pont
<i>HINE-2</i> (Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Section 2)	Motoros mérföldkövet mér	8 tevékenység (fejkontroll, ülés, fogás, rúgás, gurulás, mászás, állás, járás), 0–26 pont
<i>MFM-32</i> (Motor Function Measure)	SMA2 és -3 egyének	3 doménben (állás, proximális és distalis motoros képességek) 32 funkció, 0–100 pont
<i>RULM</i> (Revised Upper Limb Module)	Felső végtagi funkció, nem ülő és ülő egyének	19 tevékenység 7 eszköz használatával (ceruza, papírszéttépés, pénzérmék felvétele, pohár szájhoz emelése, gomb megnyomása, csekély súly magasba emelése, doboz kinyitása), 0–37 pont
<i>6MWT</i> (6-Minute Walk Test)	Járóképesek	6 perc alatt megtett út méterben

antiszenz oligonukleotid (ASO), ami az SMN2 gén 7-es intronrégiójához kötődve módosítja a pre-mRNS splicing mechanizmusát, ami által a 7-es exon körülbelül 70%-ban átíródik, és így a nuszinerszen az SMN2 kópiaszámától függően emeli az SMN fehérje szintjét. A nuszinerszent négy feltöltő adagot követően (0., 14., 28. és 63. napon), négyhavonta intrathecalisan jutattják a liquorba (mint ASO, nem jut át a vér-agy gáton, így közvetlenül a cerebrospinalis folyadékba kell bejuttatni)²⁰.

Klinikai vizsgálatok

Az engedélyezéséhez az ENDEAR és CHERISH vizsgálatok eredményeit használta a fejlesztő, melyekben különböző életkorú, és klinikai súlyosságú SMA-s csecsemőket és gyermekeket vizsgáltak (**3. táblázat**). Az ENDEAR a nuszinerszen hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta tünetes SMA1-es 7 hónaposnál fiatalabb, két SMN2 kópiával rendelkező csecsemőknél. A dózist (12 mg) egy megelőző II-es fázisú tanulmány során alapították meg. Később a vizsgálatot az EMBRACE keretein belül kiterjesztették olyan gyermekekre is, akik az ENDEAR és a CHERISH kritériumainak nem feleltek meg. Az ENDEAR, CHERISH és EMBRACE vizsgálatok résztvevői valamennyien bekapcsolódhattak a SHINE nyílt követéses vizsgálatba, aminek tervezett záró időpontja 2023. augusztus²⁰.

Jelenleg a NURTURE, RESPOND, DEVOTE, ASCEND és SHINE klinikai vizsgálatok folynak. A NURTURE keretein belül 5q-asszociált SMA genetikai diagnózissal rendelkező preszimptomás csecsemőket ke-

zelnek. Az első nuszinerszeninjekciót 6 hetes kor előtt kapják meg a csecsemők²¹.

A RESPOND és az ASCEND tanulmányok olyan betegeket vizsgálnak, akik korábban onaszemnogén abeparvovek-, illetve rizsdiplámtérapiában részesültek, a DEVOTE pedig magasabb dóziszú nuszinerszen hatását vizsgálja. A DEVOTE vizsgálat első, biztonságosságot elemző „A” fázisa lezárult, és az adatok szerint a magasabb dóziszú nuszinerszen nem járt újabb biztonságossági aggályokkal, a vizsgálat során előfordult adverz reakciók az alapbetegséghez vagy a lumbáláshoz voltak köthetők, a mellékhatásprofil megegyezett a befogadott dózishoz köthetővel²². A nuszinerszen lezárult klinikai vizsgálatait²³ a **3. táblázat** foglalja össze.

„Real-world” adatok

Az eredeti engedélyezést követően világszerte több mint 13 000 beteg részesült nuszinerszenkezelésben¹¹, így a „real-world” adatok mára bőségesebb és kiegyensúlyozottabb képet adnak a nuszinerszen hatékonyságáról és biztonságosságáról, mint a kis elemszámú klinikai vizsgálatok. Ennek megfelelően a készítmény biztonságossága nem csökkent, a súlyos mellékhatások nagyon ritkák, és többnyire a lumbálpunkcióhoz köthetők. A nuszinerszenkezelések a klinikai tapasztalatok szerint a betegek többségénél javulást vagy a betegség stabilizálódását eredményezték.

Egy metaanalízis 11 kezelőcentrum 428 felnőtt és serdülő (12–18 éves) SMA-betegének legalább 6 hónapos követési idővel elvégzett nuszinerszenkezelései

3. táblázat. *A nuszinerszen lezárult klinikai vizsgálatai*

Vizsgálat	ENDEAR (NCT02193074)	CHERISH (NCT02292537)	EMBRACE (NCT02462759)
A vizsgálat típusa	Fázis III., randomizált, dupla vak, placebokontrollált	Fázis III., randomizált, dupla vak, placebokontrollált	Fázis II., randomizált, dupla vak, placebokontrollált
Résztevők (SMA-típus, életkor, SMN2 kópiaszám)	SMA1, 2 SMN2 kópia, 7 hónaposnál fiatalabb, n = 122	SMA2 és 3 típus, 2–12 éves életkor, n = 126	SMA1 vagy 2 típus, 2–3 SMN2 kópia, bármilyen életkor, n = 21
Primer végpont	Új motoros mérőföldkövet elérők %-os aránya (HINE-2), halál vagy állandó lélegeztetés igényének bekövetkeztéig eltelt idő	A HFMSE-skálán mért változás	Biztonságosság, tolerálhatóság, neurológiai és növekedési vizsgálatok
Szekunder végpont	CHOP-INTEND-skálán mért változás	A HFMSE-skálán elért változás mértéke, a RULM-skálán elért változás, motoros mérőföldkövek, biztonságosság, tolerálhatóság, neurológiai, fiziológiai és növekedési vizsgálatok	Farmakodinamikai mérések
Fontosabb eredmények	Hat hónap után a kezelésben részesülők 71%-a ért el javulást a CHOP-INTEND-skálán a kontroll 3%-hoz képest. A kezelésben részesülők 80%-a nem igényelt állandó (több mint napi 16 óra) lélegeztetést a kontroll 41%-ához képest. A végső elemzésben a kezelésben részesülők 51%-a ért el motoros mérőföldkövet (HINE-2) a kontroll 0%-ához képest.	HFMSE-skálán átlag + 3,9 pont a kezelt csoportban, -1 pont a kontrollcsoportban	Egy kivétellel valamennyi résztvevő fejlődést mutatott a HINE-2 skálán
Vizsgálat állapota	Idő előtt leállították jó eredményei miatt (nem lett volna etikus a placebokarral szemben a folytatás), a SHINE vizsgálat a folytatása	Idő előtt leállították jó eredményei miatt (nem lett volna etikus a placebokarral szemben a folytatás), a SHINE vizsgálat a folytatása	Lezárult, a SHINE vizsgálat a folytatása

dokumentációjának elemzése során a felnőtt betegeknel – akik funkcionális motoros skálákkal monitorozhatóak voltak – statisztikailag szignifikáns javulást talált bizonyos motoros skálákon (HFMSE, RULM), míg a 6MWT stabilizálódást mutatott²⁴. A tüdőfunkció vonatkozásában egyes közlemények bizonyos skálákon mutatott javulást (peak cough flow, Forced Expiratory Volume in 1s [FEV₁]) riportálták, a metaanalízis során pedig stabilizálódást (Forced Vital Capacity [FVC]) találtak. Az esetek zömében csak a lumbáláshoz köthető enyhe mellékhatások jelentkeztek (fejfájás, hátfájás), az esetek 2%-ánál jelentkezett súlyos mellékhatás (húgyúti komplikációk, meningitis, epilepsziás roham).

Egy másik átfogó közlemény 400 publikált tanulmány adatai alapján végzett metaanalízist a 2–3. típusú SMA-betegek (felnőtt, gyermek, járóképes és nem járóképes) nuszinerszenkezelésének eredményeiről, és konzisztens

javulásról számol be a különböző motoros skálákon²⁵. Ezek a tanulmányok ráirányítják a figyelmet, hogy a nuszinerszen hosszabb ideje fennálló betegség esetén is értékes, hatékony és jól tolerálható terápia. A fent említett metaanalízisek mellett több kisebb tanulmányt is közöltek a nuszinerszenkezeléssel kapcsolatos „real-world” tapasztalatokkal²⁶.

Lehetséges mellékhatások

A nuszinerszennel kapcsolatos mellékhatások többnyire a lumbálpunkcióhoz köthetőek (poszt punkciós fejfájás, a liquor szivárgása, többszöri anesztézia, illetve sugárterhelés), a súlyos mellékhatások esélye (például meningitis, a VI. agyideg átmeneti paralysis) gondos alkalmazás mellett minimális. Az egyéb ASO-knál előforduló mellékhatások (vesetoxicitás, thrombocytopenia) a

nuszinerszennél nem, vagy igen ritkán és enyhe mértékben lépnek fel, biztonságossági profilja kitűnő²⁷. Súlyos gerincdeformitással élő betegeknél gondot okozhat a lumbálpunkció. Ilyenkor alternatíva lehet a ciszternapunkció. Felnőtt betegeknél a két kezelés közötti időszakban hatásgyengülésről („wearing-off effect”) számoltak be, ami elsősorban a magasabb testsúlyú betegekre jellemző²⁸. Ezért fut jelenleg többek között az emelt dózisu kezelés hatásait elemző DEVOTE vizsgálat.

Szisztémás szövetekre gyakorolt hatás

A nuszinerszennel kapcsolatban felmerül, hogy egy központi idegrendszerbe adott gyógyszernek lehet-e szisztémás szövetekre gyakorolt hatása. A nuszinerszen alapvetően a központi idegrendszerben oszlik el, de kis mennyiségben kijut a szisztémás szövetekbe is. A gerincvelőben a nuszinerszen a legmagasabb koncentrációt a lumbalis régióban éri el, a myelonban caudalis irányban csökken koncentrációja. Feltehetőleg ezzel magyarázható a súlyosabb SMA-s betegeknél a javuló motoros funkciók mellett perzisztáló bulbaris gyengeség²⁹.

A központi idegrendszeri adagolás ellenére, a nuszinerszennek átfogó hatása van a szisztémás szervek működésére is. A CSF-metabolitok mérésén keresztül alátámasztották, hogy a nuszinerszenkezelésben részesülő SMA-s egyéneknek jelentős változások mérhetők az aminosav-anyagcserében. Súlyos típusoknál ezen kívül a glükózmetabolizmusban is kedvező változások lépnek fel, míg átmeneti típusnál a zsírsavanyagcsere változását mérték. Feltehetőleg a nuszinerszen a neurotranszmitter-metabolizmusra gyakorolt stimuláló hatásán keresztül közvetlen hatással van az egész neuromuscularis rendszerre, és az ideg-izom szinapszisok funkcionális javítása által közvetetten a máj és a zsírszövet működésére is jótékony hatású³⁰. A szerzők felvetik azt a lehetőséget, hogy a nuszinerszenterápia hatékonyságát aminosavak étrendi kiegészítése útján lehetne fokozni³⁰. A tartós nuszinerszenkezelés hatása az izmokon is mérhető: DTI- (diffusion tensor imaging) technikával az izomrostok számának, hosszúságának és szerkezetének javulását figyelték meg SMA3-betegeken³¹. A légzésfunkciót illetően a legtöbb közlemény stabilizálódásról vagy javulásáról számol be³².

EMA-törzskönyv és hazai hozzáférés

Az EMA-törzskönyv alapján a nuszinerszen bármilyen életkorú 5q-SMA-betegnél alkalmazható, megkövetés nélkül²⁰. Magyarországon 2018 áprilisa óta érhető el 18 év alatti SMA-betegekre részére, egyedi méltányossági alapon. A felnőttek számára 2021. óta érhető el közfinanszírozottan a gyógyszer. 2023. februári állapot szerint 109, SMA-val élő egyén részesül

nuszinerszenterápiában hazánkban. A hazai nuszinerszenkezelés első két évének tapasztalatairól Szabó és munkatársai számoltak be³³. Közleményükben főleg gyermekekről szerzett tapasztalatokról olvashatunk. A szerzők a kezelt betegek motoros fejlődéséről számolnak be, új biztonságossági aggály nem merült fel a készítménnyel kapcsolatban. A hazai felnőtt SMA-betegek nuszinerszenkezelésével kapcsolatos tapasztalatokat írásos közlemény formájában még nem összegezték, az adatokat a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság 2022. évi Konferenciáján hallhattuk. A nuszinerszen hazai bevezetésével párhuzamosan került sor a hazai SMA-diagnosztikát és -menedzsmet szabályozó szakmai irányelvek kidolgozására³⁴.

Onaszemnogén abeparvovek (Zolgensma)

Molekuláris mechanizmus és kezelési protokoll

Az onaszemnogén abeparvovek egy adenoasszociált vírus- (AAV9) vektor alapú terápia, ami egyszeri intravénás infúzióval bejuttatva eljut a különböző szövetekbe. Az SMN1-transzgen episzomálisan, azaz a gazdasejt genomjába nem beépülve helyezkedik el a sejtmagban, és ott történik meg az SMN1 fehérje translációja³⁵.

Klinikai vizsgálatok

Az onaszemnogén abeparvovek hatásosságát és biztonságosságát a STRIVE, SPRINT és START klinikai vizsgálatok során vizsgálták. Az EMA a klinikailag SMA1-gyel diagnosztizált betegek, illetve a legfeljebb 3 SMN2 kópiás, biállélikus SMN1 delécióval rendelkező 5q-SMA-betegek számára hagyta jóvá^{12,35}.

Az 1-es fázisú START vizsgálat során 15 szimptomás, két SMN2 kópiával rendelkező csecsemőt kezeltek, három biztonságossági okból FDA-ajánlásra alacsonyabb, szubterápiás dózissal ($6,7 \times 10^{13}$ vektorgenom/ttkg), tizenkettőt terápiás dózissal ($2,0 \times 10^{14}$ vektorgenom/ttkg). A gyermekek fejlődését természetes betegségefolyással hasonlították össze. A kezelést követő 24. hónapban valamennyi gyermek életben volt, egyikük sem igényelt invazív lélegeztetést. A magasabb dózisu kezelésben részesülők átlag CHOP-INTEND-eredménye 56,5 volt; minél korábban kapták a kezelést és minél magasabb volt a kezdeti CHOP-INTEND-érték, annál jobb eredményt értek el a magasabb dózisu kezelésben részesülők. A tanulmányban részt vevő gyermekek közül 13-at további 15 évig terveznek követni. Az 5 éves követési eredmények alapján a 10 gyermek, aki a terápiás dózist kapta, megtartotta az első 24 hónapban elért funkcióit, sőt kettő esetében nuszinerszenkezelés nélkül is megjelent új funkció (állás támasszal)³⁶. A hosszú távú követés interpretációját bonyolítja, hogy három, szuboptimális dózisu kezelésben

4. táblázat. Az onaszemnogén abeparvovok engedélyztetéséhez vezető klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	STRIVE-US (NCT03306277)	STRIVE-EU (NCT03461289)
A vizsgálat típusa	Fázis III., nyílt követéses, egy dózis, egy kar	Fázis III., nyílt követéses, egy dózis, egy kar
Résztevők (SMA típus, életkor, SMN2 kópiaszám)	SMA1, SMN2 kópiaszám 1-2, 6 hónál fiatalabb, n = 22	SMA1, SMN2 kópiaszám 1-2, 6 hónál fiatalabb, n = 33
Primer végpont	Eseménymentes túlélés, 18 hónapos életkorra önálló ülés képessége legalább 30 mp-ig	18 hónapos életkorra önálló ülés képessége legalább 10 mp-ig
Szekunder végpont	Eseménymentes túlélés 14 hó után	Eseménymentes túlélés 14 hó után
Fontosabb eredmények	Tizennégy hónapos korban 20 gyermek volt életben, tizennyolc hónapos korig 13 gyermek érte el az önálló ülés képességét 30 mp-ig vagy hosszabban. A leggyakoribb mellékhatás a láz volt, két gyermeknél jelentkezett májtranszaminázszint-emelkedés és egy gyermeknél hydrocephalus	Új mellékhatások nem léptek fel, és valamennyi gyermek fejlődést mutatott a CHOP-INTEND-skálán.
A vizsgálat állapota	Lezárult, nyílt követéses vizsgálat folytatódik	Lezárult, nyílt követéses vizsgálat folytatódik

részesülő gyermek, illetve négy, terápiás dóziszú kezelésben részesülő gyermek fenntartó nuszinerszenkezelésben is részesül. A csecsemők CHOP INTEND-pontszáma nagyon szórt a génterápia beadásakor. Az alacsony CHOP-INTEND-pontszámmal rendelkező gyermekeknél érték el kisebb mértékű javulást. Ez a tény is alátámasztja azt a megfigyelést, hogy a génterápia is akkor hatásos, ha a betegség nagyon korai, illetve lehetőség szerint tünetmentes állapotában alkalmazzuk. Ezt támasztotta alá a SPRINT tanulmány is. A 3-as fázisú STRIVE vizsgálat az onaszemnogén abeparvovok terápiás dózisének ($1,1 \times 10^{14}$ vektorgenom/ltkg) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta (4. táblázat).

A SPRINT (NCT03505099) vizsgálat az újszülött-szűrés során diagnosztizált, tünetmentes újszülötteket vizsgálta, a STRONG (NCT03381729) és STEER (NCT05089656) vizsgálatok idősebb, SMA1 és SMA2 típusú betegek esetében vizsgálja az intrathecalis génterápiás kezelés lehetőségét, a SMART (NCT04851873) pedig a génterápia 12 hónapon túl mérhető hatásait 8,5–21 kg testsúlyú SMA1-gyermekeknél²³. Az onaszemnogén abeparvovok engedélyztetéséhez vezető klinikai vizsgálatokat a 4. táblázat foglalja össze²³.

Lehetséges mellékhatások

A génterápia minden esetben alapos előkészítést igényel. Csak akkor alkalmazható, ha az AAV9-ellenes antitest titer nem magas. Továbbá szteroid-előkezelést igényel, és a génterápiás beavatkozást követően legalább két hó-

napig a kezelő centrum közelében kell tartózkodnia a betegnek, annak érdekében, hogy ha az immunogenitás miatt akut beavatkozásra lenne szükség, az azonnal megtörténhessen. A kezelést követően májenzimszint-emelkedés, thrombocytopenia, myocarditis, ritkán thromboticus microangiopathia jelentkezhet a celluláris és humorális immunválasz következtében³⁷. Ezek kivédésére szteroidkezelést alkalmazunk, a kezelés hossza és dózisa betegre szabottan határozandó meg. Egy jól működő és megfelelő körülményekkel dolgozó kezelő centrum a fenti mellékhatásokat jól tudja kezelni, amennyiben a szülők compliance-e is megfelelő. Ezért nagyon fontos a génterápiás beavatkozás előtt több alkalommal hosszasan egyeztetni a családdal, hogy milyen szövődmények várhatók, és hogy a kezelés után milyen orvos-beteg kapcsolat az ideális. Egy német „real-world” adatot feldolgozó közlemény ajánlása szerint is a génterápiás készítmény hatékony 24 hónap alatti gyermekeknél, azonban a mellékhatások magas aránya miatt szorosan követni kell a kezelt gyermekek állapotát³⁸.

Biztonságossági aggályok

Az onaszemnogén abeparvovok klinikai vizsgálatokban hatékonyan bizonyult az SMA súlyos formáiban, tünetes gyermekeknél és tünetmentes újszülötteknél is, emiatt ez egy értékes kezelési opció. A génterápiás beavatkozás nagyon új eljárás, és jelen formájában elsősorban csecsemők számára ideális, mivel az életkor előrehaladtával csökken a vírus transzfekciós hatékonysága, illetve a ma-

gasabb testúly magasabb vírusvektordózist tesz szükségessé, ami a készítmény immunogenitását növeli².

A készítmény alkalmazása során néhány esetben történt immunogenitás miatt kialakuló májelégtelenségre és thromboticus microangiopathiára visszavezethető halálestet³⁵. Ezen incidensek ellenére a génterápia megfelelő tudással és tapasztalattal rendelkező kezelő centrumban biztonságosnak tekinthető, hiszen eddig több mint 2000 esetben történt meg ez a típusú kezelés fatális kimenetel nélkül. Mindenesetre a súlyos mellékhatások megelőzésére Németországban „Rote Hand Brief”-et adtak ki, az USA-ban pedig „black box warning” került az onaszemnogén abeparvovok betegtájékoztatójába.

A fentiek alapján vetődik föl a kérdés, hogy egy génterápiás beavatkozást követően vajon van-e létjogosultsága az SMN2-expressziót fokozó terápiák alkalmazásának, mert a génterápia már önmagában megemeli az SMN fehérje mennyiségét. Ehhez képest is rendszeresen tovább emelni a fehérjeszintet az SMN2 gén aktiválásával jelenleg még előre nem látható negatív következményekkel is járhat. Arra a kérdésre, hogy a génterápia nem ideális hatását követően van-e haszna a másik két, SMN-szintet növelő kezelésnek, jelenleg a RESPOND vizsgálat keres választ, ugyanis a korábban génterápiában részesült gyermekek nuszinerszenkezelésének hatásosságát vizsgálja.

Szisztémás szövetekre gyakorolt hatás

A génterápiás készítmény szisztémásan, azonban nem egyenletesen oszlik el a szervezetben. Posztmortem vizsgálatokban a transzgén expressziója 1,49–2,65 vektorgenom/gazdasejt volt gerincvelői motorneuronokban, 1,1–3,3 vektorgenom/gazdasejt különböző izomszövetekben, és 399,25 vektorgenom/gazdasejt a májban³⁹. Az erőteljes dúsulás a májban potenciálisan növeli a neoplázia esélyét⁴⁰. A szisztémás kezelés ellenére is, szimptomásan megkezdett kezeléskor maradnak szisztémás tünetek, így légzéztámogatást és gasztrosztómiát is igényelhetnek a kezelt gyermekek¹².

Nyitott kérdés, hogy az SMN1-et expresszáló sejtekben mennyire hosszú a bevitt transzgén élettartama, valóban kitart-e egy életen át. Az is kérdéses, hogy az esetleges túlexpresszió nem okoz-e mellékhatásokat⁴¹. Jól ismert, hogy az SMN túlzott kifejeződése (például olyan egyéneknél, akiknél az SMN2 gén gékonverzió révén SMN1-gyé alakul, és így 3-4 SMN1 kópiájuk van) toxikus lehet a motoneuronokra⁴², és ez nemcsak a központi idegrendszerben, de a szisztémás szövetekben is okozhat problémát. Az SMA egyik egérmódeljében az AAV-vektorral bevitt SMN1 rövid távon a motoros funkciók javulásához, a fenotípus megmentéséhez vezetett, azonban később a proprioceptív neuronok pusztulásához és funkcióvesztéshez. Szintén egereken végzett kísérlet adatai alapján intravénásan, illetve közvetlenül a központi idegrendszerbe juttatva más-más mechanizmussal

mentette meg a kezelt állatok fenotípusát a génterápiás készítmény⁴³.

EMA-törzskönyv és hazai hozzáférés

Hazánkban 2022 novemberéig 34 beteg részesült onaszemnogén abeparvovokkezelésben, közülük számos külföldi állampolgár. A kezdeti hazai tapasztalatokról két magyar nyelvű cikkben számoltak be a génterápiás munkacsoport tagjai^{44, 45}. Az első publikáció az első három, génterápiával kezelt gyermekkel kapcsolatos tapasztalatokról számol be⁴⁵. Mindhárom gyermek nuszinerszenkezelésben részesült a génterápiát megelőzően. A nuszinerszenkezelés és a komplex gondozás segítségével mozgásfejlődésük elindult. A génterápiás készítményt tehát nem a betegség korai stádiumában kapták meg, valamennyi beteg életkora közelítette a USA-törzskönyv által meghatározott maximális két éves kort. Mindhárom gyermeknél tapasztaltak átmeneti thrombocytopeniát, a májenzim- és a troponinszint emelkedését. Egy gyermeknél elhúzódó szteroidkezelés volt szükséges, de mindhárom gyermek állapota rendeződött, mozgásfejlődésük az egyéves követés után egyértelműen pozitív volt. 2023. februárig összesen hét gyermek részesült génterápia-kezelésben a Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekklinikáján (Szabó Léna szóbeli közlése), és 27 (köztük 13 külföldi) gyermek (3 hó – 34 hó életkor) a Bethesda Gyermekkorházban (Mikos Borbála szóbeli közlése). 2023. év elején az újszülöttkori szűrőprogramban kiszűrt első tünetmentes baba kezelése is megtörtént már egy hónapos kora előtt (Molnár Mária Judit személyes közlése).

Riszdiplám (Evrysdi)

Molekuláris mechanizmus és kezelési protokoll

A riszdiplám az első szájon át szedhető SMA betegségmódosító terápia, egy kismolekula, ami a nuszinerszenhez hasonlóan az SMN2 pre-mRNS splicing mechanizmusának módosítása révén növeli a normálhosszúságú SMN-fehérje szintjét⁴⁶. A riszdiplám két helyen köt az SMN2 pre-mRNS 7-es exonjához: az ESE2 régióhoz és az 5' splice helyhez (5'ss). Az 5'ss-hez kötődés az U1 snRNS (ez a kis RNS-molekula a spliceosoma-komplex része) kötődését fokozza, míg az ESE2-höz való kötés a hnRNP G (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein G) diszlokációjához vezet, ami az U1 snRNP- (U1 small nuclear ribonucleoprotein) komplex kötődését teszi lehetővé. Mindezek a változások a 7-es exon inklúziójához és normálhosszúságú SMN2 mRNS (és ezáltal SMN fehérje) termelődéséhez vezetnek. A riszdiplám napi rendszerességgel szedendő, dózisa testsúly- és életkorfüggő: 0,2 mg/ttkg két hónap és két év között, két év feletti és 20 kg-nál kisebb súlyú betegek részére 0,25 mg/ttkg, 20 kg

testsúly felett pedig – az off-target hatások mérséklésére – egységesen 5 mg. A riszdiplám a kezelés megkezdését követően 7–14 nap alatt éri el a steady-state plazmakoncentrációt. Elsősorban flavin monooxigenázokon és P450 citokrómokon keresztül metabolizálódik⁴⁷.

Klinikai vizsgálatok

A riszdiplám hatásosságát és biztonságosságát a FIREFISH, SUNFISH, RAINBOWFISH (NCT03779334) és JEWELFISH (NCT03032172) tanulmányok vizsgálják²³. A gyógyszer engedélyezéséhez a FIREFISH és SUNFISH adatait használták. A FIREFISH és a SUNFISH vizsgálatok alanyai szimptomás SMA-s egyének. A JEWELFISH olyan 6 hónaposnál idősebb SMA-s egyéneket vizsgál, akik már részesültek valamilyen terápiában, a RAINBOWFISH pedig a preszimptomás, hat hetesnél fiatalabb, SMA genetikai diagnózissal rendelkező csecsemők kezelése során gyűjtött tapasztalatokat elemzi.

Az egyéb SMA betegségmódosító kezeléseket követő riszdiplámhatást elemző JEWELFISH (173 fő) vizsgálatban 12 hónap után a résztvevők állapota stabil volt. A preszimptomás újszülötteket vizsgáló RAINBOWFISH vizsgálat még folyamatban van, köztes elemzés szerint öt kisgyermek töltött legalább 12 hónapot a kezelésen, közülük négyen érték el a maximális HINE-2 pontszámot (26 pont), egyikük két SMN2 kópiás. Az ötödik (két SMN2 kópiás) gyermek 23 pontot ért el, és segítséggel állni képes. Közel maximum CHOP-INTEND-pontszámot érték el (>60 [n = 4], 58 [n = 1]), és mindegyikük szájon át táplálkozik⁴⁸. A riszdiplám engedélyeztetéséhez vezető klinikai vizsgálatokat az **5. táblázat** foglalja össze²³.

„Real-world” adatok

Az első rövid távú követési idővel rendelkező korai hozzáférésprogramból származó „real-world” adatokat nemrégiben publikálták. Az eddigi eredmények alapján a kezelőorvosok úgy találják, hogy a riszdiplám értékes kezelési opció azon betegek számára, akiknél sem a génterápia, sem a nuszinerszen kezelés risk/benefit aránya nem volt ideális, vagy akiknél a nuszinerszenkezelés nem volt hatásos⁴⁹.

Lehetséges mellékhatások

A riszdiplám klinikai vizsgálatokban megfigyelt gyakoribb (esetek 10%-a) mellékhatása a láz, hasmenés és kiütések, kevésbé gyakori a szájnyálkahártya-ulceráció, a húgyúti fertőzés és az ízületi fájdalom. Az 1-es típusú betegeknél pneumóniát is megfigyeltek a vizsgálatok alatt. A riszdiplám a klinikai vizsgálatok során nem okozott olyan súlyos mellékhatásokat, amelyek a kezelés megszakításához vezettek volna⁴⁷.

Biztonságossági aggályok

Hosszú távon óvatosságra inti a kezelőorvosokat az a tény, hogy a molekula az SMN2 alternatív splicingja mellett néhány egyéb gén alternatív splicingját is befolyásolja, például sejtciklus-szabályozókat, amilyen a forkhead box protein M1 (FOXM1) és a MAP Kinase Activating Death Domain (MADD). Karcinogenitási tanulmányok jelenleg folynak. A riszdiplám a MATE- (multidrug and toxin extrusion) szubsztrát gyógyszerekkel interakcióba léphet. Ez azért lényeges, mert nem ritka az SMA-betegek között például a metformin és a famotidin (amik MATE-szubsztrátok) szedése. MATE-szubsztrát szedése esetén annak dózisa módosítandó⁴⁷.

Szisztémás szövetekre gyakorolt hatás

A riszdiplám átjut a vér-agy gáton, így eloszlik a periférián és a központi idegrendszerben, ami jó hatással lehet a légzési és bulbaris funkcióra, valamint a perifériás szervek állapotára. Poirier és munkatársai⁵⁰ egyértelműen igazolni tudták a perifériás szervekben a fokozott SMN-expressziót. Ennek a perifériás tünetekre gyakorolt hatásáról a jelenleg futó „real-world” adatok elemzése számol majd be.

EMA-törzskönyv és hazai hozzáférés

Az EMA 2 hónapos életkor fölött valamennyi SMA-típusban korlátozás nélkül engedélyezte a gyógyszert⁴⁷. Hazánkban koraihozzáférés program „early access program” keretein belül 34 beteget (2023. februári állapot), NEAK-finanszírozással egy beteget kezelnek a gyógyszerrel (Molnár MJ szóbeli közlése). A hazai kezeléseket „real word” eredményeiről a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság 2022. évi konferenciáján hallhattunk.

Összehasonlítható-e a három SMN-t célzó terápia a klinikai vizsgálatok és a „real-world” adatok alapján?

Egy nemrég megjelent metaanalízisben arra keresték a választ, hogy az eddig megjelent tudományos cikkek alapján milyen az egyes terápiák hatásossága egymással összehasonlítva⁵¹. Elemzésük nem tartalmazott adatot a riszdiplámról, mert nem találtak olyan közép- és hosszú távú „real-world” közleményt, ami az általuk megszabott kritériumoknak megfelelt volna. Megállapították, hogy az általuk elemzett mindkét terápia, azaz a nuszinerszen és az oneszemnogén abeparvovek, illetve ezek kombinációja az 1-es típusú SMA-betegek motoros fejlődését eredményezte. A pulmonológiai, gasztroenterológiai és életminőségi paraméterek nagyon hiányosan voltak fel-

5. táblázat. A rizszdiplám engedélyeztetéséhez vezető klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	FIREFISH Part 1 NCT02913482	FIREFISH Part 2 NCT02913482	SUNFISH Part 1 NCT02908685	SUNFISH Part 2 NCT02908685
A vizsgálat típusa	Fázis II/III., dózis kereső	Fázis II/III.	Fázis II/III., dózis kereső	Fázis III., dupla vak, randomizált, placebo-kontrollált (12 hónapot követően valamennyi résztvevő a kezelésre kerül)
Résztvevők (SMA típus, életkor, SMN2 kópiaszám)	1–7 hónapos, szimptomás, 2 SMN2 kópiás SMA1-betegek, n = 21	1–7 hónapos, szimptomás, 2 SMN2 kópiás SMA1-betegek, n = 41	2–25 éves, szimptomás, nem járóképes SMA2 és 3 típusú betegek, n = 51	2–25 éves, szimptomás, nem járóképes SMA2 és 3 típusú betegek, n = 180
Primer végpont	Biztonságosság, tolerálhatóság Dózisoptimalizálás Farmakokinetika-farmakodinamika	Önálló ülés képessége 12 hó után	Biztonságosság, tolerálhatóság Dózisoptimalizálás	MFM-32 skálán mért változás 12 hó után
Szekunder végpont	Mellékhatások és súlyos mellékhatások aránya	Résztvevők %-a, akik több, mint 40 pontot érnek el a CHOP-INTEND-skálán Önálló ülés képessége több mint 5 mp-ig Több mint 4 pontos javulás a CHOP-INTEND- és HINE-2-skálán Halálozásig vagy tartós lélegeztetésig eltelt idő	Mellékhatások és súlyos mellékhatások aránya	Változások a RULM-, MFM-32- és HFMSE-skálákon Több mint 3 pont javulás az MFM-32-skálán Farmakokinetika-farmakodinamika
Fontosabb eredmények	A magas dózisú csoportban négy héttel a kezelés kezdete után 2,1-szeresére emelkedett a vérben az SMN fehérje szintje. 12 hónap után a betegek 41%-a tudott önállóan ülni 5 mp-nél hosszabban. Négy kisgyermek elhunyt légúti komplikációk miatt	12 hónap kezelés után a betegek 29%-a, 24 hó után 61%-a tudott 5 mp-nél hosszabban önállóan ülni, 41% legalább 30 mp-ig 12 és 24 hó után is 90%-nál következett be legalább 4 pont javulás a CHOP-INTEND-skálán 12 hó után 78%, 24 hó után 85% mutatott javulást a HINE-2-skálán 24 hó után 83% maradt eseménymentes (esemény: halál vagy több mint napi 16 óra lélegeztetés), és 85% őrizte meg az önálló evés képességét	Mellékhatásként láz, hasmenés, kiütés, húgyúti fertőzés, ízületi fájdalmak és tüdőgyulladás jelentkeztek	12 és 24 hónap után is mérhető javulás következett be az MFM-32 és RULM motoros skálákon, elsősorban az 5 év alatti korosztálynál, mérsékelt javulást észleltek a 6–17 éves korosztálynál, míg a 18 év feletti előrehaladottabb állapotú korosztálynál a betegek állapotának stabilizálódását figyelték meg.
A vizsgálat állapota	Lezárult	Kezdeti része lezárult, jelenleg nyílt követéses vizsgálatként folytatódik	Lezárult	Kezdeti része lezárult, jelenleg nyílt követéses vizsgálatként folytatódik

6. táblázat. A NURTURE (NCT02386553) és a SPR1NT (NCT03505099) tanulmányok összehasonlítása táblázatosan

	2 SMN2 kópiás gyermekek		3 SMN2 kópiás gyermekek	
NURTURE (nuszinerszen) medián követési idő 2,9 év	Elérte	WHO 1-99 percentilis időablakon belül érte el	Elérte	WHO 1-99 percentilis időablakon belül érte el
Önállóan ül	15/15 (100%)	11/15 (73%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)
Önállóan jár	12/15 (87%)	6/15 (40%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)
SPR1NT (onaszemnogén) medián követési idő 18, illetve 24 hó				
Önállóan ül	14/14 (100%)	11/14 (79%)	14/15 (93%)	N/M
Önállóan jár	10/14 (71%)	6/14 (43%)	14/15 (93%)	11/15 (73%)

tüntetve a közleményekben. A szerzők arra jutottak, hogy a tanulmányok sokfélesége és a sok hiányzó adat miatt nem lehet összehasonlítani a terápiákat, annyi azonban bizonyos, hogy a betegség természetes lefolyásához képest igen eltérő, biztató eredményt nyújt mindkét elemzett kezelés⁵¹.

Más összehasonlító tanulmányok a klinikai vizsgálatok eredményeit próbálták összehasonlítani az eseménymentesség, a túlélés és a motoros funkciójavulás vonatkozásában. Azonban mivel a vizsgálatokba bevont egyének jellegzetességei és az elsődleges végpontok nem voltak teljesen átfedőek, nem lehet biztonságos következtetéseket levonni ezekből az összehasonlításokból^{52, 53}.

A **6. táblázatban** a nuszinerszen és az onaszemnogén abeparvovok preszimptomás gyermekeken végzett klinikai vizsgálatait összegeztük olyan paraméterek alapján, melyeket mindkét készítmény használata során mértek²³. A táblázat adatai jól szemléltetik a két készítmény segítségével elért igen hasonló eredményeket.

Az eddig rendelkezésre álló adatok alapján azt lehet állítani, hogy mindhárom SMN-t célzó terápia hatékony, és nem lehet egyértelmű „rangsortrendet” felállítani a hatékonyságukban. Ehelyett minden betegnél egyénileg kell mérlegelni, hogy az életkora, betegségstádiuma, várható prognózisa, preferenciái és a kezelő központ lehetőségei, tapasztalatai alapján melyik a legalkalmasabb gyógyszer az adott esetben (**7. és 8. táblázat**)⁵⁴. Az bizonyos, hogy a preszimptomás vagy a nagyon korai stádiumban való kezeléssel érhető el a legmagasabb terápiás siker. Ezért a jelenlegi ajánlás szerint fontosabb az, hogy az adott beteg a lehető leghamarabb megkezdje a terápiát, mint az, hogy pontosan melyik terápiát választja⁵⁵.

Kiemelten fontos a kezelt SMA-val élő egyének hosszú távú nyomonkövetése és standardizált adatok gyűjtése, mivel csak így lehet megválaszolni a jövőben olyan nyitott kérdéseket, mint például hogy mennyire tartós a betegek állapotának és a megszerzett motoros képességeknek a stabilizálása, várható-e hosszú távon is fejlődés stb.⁵¹. A „real-world” adatok folyamatos nyomon

követésében kiemelt szerepe van a betegregisztereknek. Ilyen például a SMARtCARE platform⁵⁶, aminek segítségével Németországban, Ausztriában és Svájcban gyűjtik a betegadatokat. Célja, hogy általa jobban megértsék a betegség lefolyását a terápiák mellett, illetve, hogy az adatok alapján folyamatosan módosítani, javítani lehessen a gondozási irányelveket. Minden ország saját maga is gyűjti a kezelés során megfigyelt klinikai állapotleírásokat, laboratóriumi adatokat. Sajnos a nagyon súlyosan mozgáskorlátozott betegek állapotának követésére nem áll rendelkezésre objektíven monitorozható jellemző, és nincsen olyan validált kérdőív sem, ami a betegek által riportált éleminőség-változókat tudná követni.

Összefoglalva elmondható, hogy körültekintően alkalmazva mindhárom terápia hatásos. Biztonságossági profiljuk eltér, a hosszú távú biztonságosságról még nem lehet egyértelmű véleményt alkotni egyik terápia esetében sem. Mindhárom terápia akkor a leghatásosabb, ha tünetmentes állapotban vagy nagyon korai stádiumban alkalmazzák. Ha csecsemők esetében génterápia mellett dönt a kezelőorvos és a család, és a kezelés a magas AAV-antitesttiter vagy a gyermek állapota miatt nem kezdhető el azonnal, akkor a génterápiás kezelés megkezdéséig átmeneti terápia indítandó (két hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében ez csak a nuszinerszen lehet).

2023 februári állapot szerint a legtöbb SMA-beteg (n = 109) nuszinerszenkezelést kap Magyarországon, emelkedik a száma a később törzskönyvezett génterápiával kezelt betegeknek is (n = 34). A 2021-ben törzskönyvezett rizsdiplómat koraihozzáférés-programban kapja 34, közfinanszírozottan egy kis beteg.

A komplex gondozás és a személyre szabott orvoslás fontossága és lehetőségei

A megfelelő terápia megválasztásán túl is kiemelt cél minden egyes érintettet egyénileg, testreszabottan kezel-

7. táblázat. A három SMN-t célzó terápia jellemzői, előnyei, korlátai ^{20, 35, 47}

	Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
Célcsoport	Minden korosztály és típus	1–3 SMN2 kópiások, súly- és korhatár (21 kg, 2 év)	2 hónap feletti, minden típus
A bejuttatás módja	Intrathecalis	Intravénás	Orális
A kezelés gyakorisága	Négy feltöltő adagot követően négy havonta	Egyszeri kezelés (több hetes előkészítést és utókezelést igényel)	Naponta
Eloszlás	Gerincvelői folyadékban, kis mértékben kijut a szisztémás szövetekbe is	Testszerte, erősen dúsul a májban	Testszerte egyenletesen
Immunogenitás	Nem immunogén, gyulladásos választ nem idéz elő	Immunogén, ezért szteroidkezelés szükséges az előkészítés során és a terápia alkalmazását követően is a mellékhatások (májenzim-szint-emelkedés, thrombocytopenia, thromboticus microangiopathia és cardialis érintettség) csökkentésére.	Nincs adat
Off-target hatás	Specifikus	Specifikus. Az AAV-vektorok ritkán integrálódhatnak a gazdasejt genomjába, a mutagenitási kockázat azonban igen csekély.	Számos gén expresszióját megváltoztatja, többek között sejtciklus-szabályozókat is.
Gyógyszer-interakciók	Nincs. (Lebomlása nem a máj enzimeinek segítségével, hanem exonukleázok útján történik).	A szteroidkezelés során élő oltóanyaggal (például varicella, MMR) való immunizálás kontraindikált.	MATE-szubsztrátokkal interakcióba léphet (például metformin, famotidin), azok dózisa riszdiplámszedés mellett módosítandó.
Nem, vagy korlátozásokkal alkalmazható	Súlyos kyphoscoliosis esetén neheztelt vagy lehetetlen beadás (a ciszternapunkció vagy az intrathecalis port alternatív megoldás, de a kockázat nagyobb).	Nem ép májfunkció esetén (emelkedett májenzimértékek) különösen magas a májelégtelenség veszélye. A biztonságos felső életkori és súlybeli határban nincs kon-szenzus.	Embryofoetális toxicitása lehet, terhesség alatt nem alkalmazható. 2 hónap alatti életkor.
Mellékhatások	Intrathecalis beadással kapcsolatos mellékhatások (például meningitis, bevérzés, radicularis fájdalom), kisgyermeknél altatást igényelhet, komplikált gerincű felnőtt betegeknek a gyakori CT követ-keztében sugárterhelés. Gyerekeknek hydrocephalus kialakulásáról riportáltak.	Intravénás beadást követően hányás, rosszullét, májenzimek és troponinszint emelkedése, thrombocytopenia, thromboticus microangiopathia, ami hónapokig elhúzódhat.	A spermiumokra toxikus. A sejtciklusszabályozó fehér-jekre is hatással lehet, hosszú távú karcinogenitási veszélye ma még nem ismert pontosan. Hasmenést, pneumóniát okozhat az esetek 10%-ában, ritkán a GI traktus ulcerációját okozhatja.
Egyéb megfontolások	Kedvező mellékhatásprofil. Nem igényel hosszas előkés-zítést, a diagnózist követően azonnal megkezdhető, koagulációs paramétereket ajánlott közvetlenül az injekció beadása előtt ellenőrizni.	Néhány hetes előkészítést igényel. 50 mg/ml anti-AAV9-antitesttiter felett a terápia időpontja csúsztatandó, amíg a titer nem csökken le.	A GI mellékhatások, a pneumonia veszélye, felnőtt betegeknek a spermiumokra gyakorolt toxicitás és embryofoetális toxicitás miatt szoros követés szükséges.

7. táblázat. Folytatás az előző oldalról

	Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
Egyéb megfontolások	Könnyen felfüggeszthető. A myelonban caudalis irányban csökken a koncentrációja, így az agytörzset kisebb mennyiségben éri el. Testsúlytól és életkortól függetlenül azonos dózist kap minden beteg, mivel az idegsejtek száma nem nő az életkorral, és a gerincvelői folyadékban jól elérhető a neuronok számára a készítmény.	A mellékhatások optimális kezelése miatt olyan kezelő centrum javasolt csak a génterápa beadására, amelyik szakmailag felkészült az akut állapotok kezelésére. Nem ismert, hogy meddig tart a hatás. Nem függeszthető fel a terápia. A mellékhatások súlyossága általában összefügg a kezelt gyermek életkorával és testsúlyával. A súlyos, potenciálisan életveszélyes mellékhatások miatt az Egyesült Királyságban ideiglenesen felfüggesztették a 12 hónaposnál idősebb gyermekek Zolgensma-kezelését.	Terápia megkezdése előtt ajánlott májfunkció vizsgálata. Könnyen felfüggeszthető. A testsúlytól és az életkortól függ a dózis (2 hó – 2 év 0,2 mg/ttkg, 2 év felett 0,25 mg/ttkg), de 20 kg testúly felett azonos, 5 mg dózist kap minden beteg.

8. táblázat. Terápiaszpecifikus gondozási feladatok a terápia megkezdése előtt és során^{20, 35, 47}

Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
A vérkép, különösen a véralvadási paraméterek vizsgálata. Gyógyszer beadása előtti éhezés során hypokalaemia, hypoglykaemia, hyperketoticus állapot megelőzése, szoros monitorozása. Intrathecalis beadást követően posztpunkciós panaszokra utaló jelek nyomon követése. Hosszú távon hydrocephalusra utaló jelek nyomon követése.	Kiemelten fontos a család tájékoztatása a génterápiás eljárással kapcsolatos lehetséges komplikációkról és a compliance fontosságáról. A gyógyszer beadása előtt AAV9-antitesttiter vizsgálata. A gyógyszer beadása előtt részletes laborvizsgálatok. A gyógyszer intravénás beadása előtt és azt követően is szteroidterápia szükséges. Beadást követően rendszeres laborvizsgálatok, különös tekintettel a thrombocytaszámra, a májenzimértékekre és a troponinszintre. A védőoltások optimális időzítése. Kiemelten fontos, hogy a beteg a kezelőcentrum közelében tartózkodjon, és a centrum szorosán kövesse állapotát.	A terápia megkezdése előtt laborvizsgálatok, máj- és vesefunkció vizsgálata. Nemzőképes férfiaknál spermiumkrioprezerválás a kezelés megkezdése előtt. Hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása. Nőknél terhesség kizárása a kezelés megkezdése előtt. A terápia alkalmazása során esetleges GI mellékhatások követése és kezelése. A beteg által szedett MATE-szubsztrát gyógyszerek dózisának esetleges módosítása. A szoptatást kerülni kell a gyógyszer alkalmazása során. Retinára toxikus gyógyszerek együttes adása fokozott figyelemmel ajánlott.

ni, gondozni. Ennek alapeleme a komplex gondozás^{34, 57-60} (**9. táblázat**). Kiemelten fontos felhívni a figyelmet arra, hogy még preszimptomásan terápiát kezdőknél is szükség van/lehet az itt felsorolt gondozási elemek egy részére a megfelelő terápiás hatás eléréséhez.

A komplex kezelés kapcsán meg kell jegyezni azt is, hogy a proaktív kiegészítő gondozás, különösen a nem invazív légzéztámogatás és a mesterséges táplálás, már

az SMN-t célzó kezelések előtt is igen nagy mértékben javította az SMA-val élők prognózisát. Ahogyan *iff. John Bach*, az SMA-val élők nem invazív légzéztámogatásának úttörője saját betegein meggyőzően demonstrálta⁶¹, súlyos SMA-val élők az SMN-t célzó kezelések kora előtt is megérhették a felnőttkort, sőt, egyetemi tanulmányokat is folytathattak. Bach eredményei egyben látványosan ráirányítják a figyelmünket arra, hogy megfelelő komplex

9. táblázat. *A komplex gondozás részei*^{34, 57, 58}

Terápiás terület	Terápia részei, célja	Egyéb megjegyzés
Komplex fizioterápia	A fokozatosság elve mentén végzett erősítés (azaz kisebb terhelést jelentő gyakorlatok nagy mértékben, nagy megterhelést jelentő gyakorlatok kisebb arányban). Aktív, vezetett aktív és passzív nyújtás. Lágyrész-technikák. Korrekt pozicionálás rendszeres átmozgattással, nyújtással – azaz a fizioterápia nem egy-egy alkalomra korlátozódó, hanem egész napon át tartó tevékenység.	Számos remek videófelvétellel támogatott anyag érhető el ⁶⁰ . Gyakori hiba a fizioterápia terén a túleröltetés, az ízületek, csontok túlterhelése. A motoros mérőföldkövek elérésének egyoldalú erőltetése helyett a hangsúlyt a funkcionalításra, a kényelemre, az ízületek mobilitására és a konzervatív állapotmegőrzésre, állapotjavításra kell helyezni (például ülő egyéneknél kiemelten fontos a váll állapota, a csípő kényelmes helyzete, a megfelelő pozicionálás a kerekesszékekben, a kezekkel való megfelelő manipuláció képessége).
Ortopédiai ellátás, rehabilitáció	A gerinc és a csípő állapotának folyamatos követése (a scoliosis és a csípődysplasia univerzálisnak tekinthető). Kontraktúrák rendszeresen ellenőrzése. Egyénre szabott ortézisek (például alsó végtagi ortézisek, fűző, ülőkorzett) használata. Mobilitást segítő eszközök megfelelő alkalmazása (például aktív kerekesszék, elektromos kerekesszék, dinamikus állító, rollátor).	Gyakran hangoztatott állítás, hogy izombetegeknél folyamatos progresszióra kell számítani, és ezt csupán lassítani lehet. Kezelt SMA-betegeknél ez ebben a formában nem teljesen helytálló. Az izomerő növekedésével párhuzamosan konzervatív módszerekkel tág tere van a korrekciónak is. Az otthon adaptációja (például fürdőszobai emelő, adaptált ágy) az ortopédiai/rehabilitációs gondozás fontos része.
Pulmonológiai gondozás, mellkas-fizioterápia	Elsősorban SMA1 és 2, nem ülő és ülő egyéneknél fontos. Proaktív, megelőző jellegű nem invazív légzés-terápia elsősorban SMA1-egyéneknél, SMA2-betegeknél tünetek esetén. Asszisztált köhögés és sóhaj köhögéskészülék segítségével. Váladékeltávolítás mechanikai és pozicionáló módszerekkel, célirányos légzőgyakorlatok.	Invazívan lélegeztetett SMA-val élő egyéneknél is kiemelt szerep jut a mellkas-fizioterápiának. Kezelt betegeknél több példa ismert arra, hogy az invazív lélegeztetésről vissza tudtak térni a nem invazív lélegeztetésre. Akut betegség során és perioperatív időszakban kiemelten fontos.
Akut ellátás	SMA-specifikus gondozás akut betegség esetén (különösen például akut súlyos légúti betegség esetén lélegeztetési paraméterek állítása, sürgősségi műtét esetén SMA-specifikus aneszteziológiai megfontolások, hypokalaemia, hypoglykaemia, hyperketoticus állapot megelőzése/szoros követése).	A pontos akut gondozási teendői terve része kell(ene) legyen minden gondozott SMA-s beteg gondozási tervének (azaz kórházi ellátást igénylő akut betegség esetén pontosan kihez lehet fordulni 7/24).
Gasztroenterológiai és komplex anyagcsere-gondozás	A reflux proaktív (fizikális, gyógyszeres, esetleg műtéti) kezelése. A motilitási problémák, konstipáció, felszívódási zavar proaktív megközelítése. A D-vitamin-szint, illetve egyéb vitaminok és nyomelemek plazmaszintjének rendszeres ellenőrzése kiemelten fontos. Szükség esetén gasztrosztómia (ennek időzítéséről jelenleg nincs konszenzus, egyénileg kell megállapítani). Személyre szabott étrend. A csontsűrűség rendszeres ellenőrzése, az étrend és a fizioterápia megfelelő módosítása az eredmények függvényében. Esetleges anyagcsere-problémákra utaló jelek rendszeres ellenőrzése (kiemelten zsíryanagcsere-elégtelenségek, diabetes). Máj és vese állapotának szoros követése.	Pontos irányelvek nem állnak rendelkezésre sem az étrendet, sem az étrendi kiegészítőket illetően. Az eltérő típusú és állapotú betegek szükségletei nagyon eltérőek. Étrendi kiegészítőket gyakran használnak a betegek például a mitokondriumok működésének, a zsíryanagcsereének, az izmoknak, csontoknak a támogatására (például Q10, karnitin, aminosavak, magnézium-, kalciumkiegészítés), de a pontos ajánlások ezek használatáról még hiányoznak. Általában javasolt az antioxidánsokban dús, alacsony zsír-, magas (összetett!) szénhidrát-, normál fehérjetartalmú étrend. Gyengébb SMA-egyéneknél elterjedt az aminosav-alapú étrend, az irányelvek azonban hiányoznak.

9. táblázat. Folytatás az előző oldalról

Terápiás terület	Terápia részei, célja	Egyéb megjegyzés
Fogászati ellátás	Proaktív megelőző gondozás, fel kell hívni a figyelmet a megfelelő szájhygiéniára (mivel ennek megőrzése nehezített az egészségesekhez képest). A szájhygiéna biztosítására számos lehetőség van csökkent izomtónusú egyének számára is: például elektromos fogkefe, fluoridtartalmú fogkrém váladékszívó használata mellett, fogtisztító kendő, fogmosás utáni gélek, folyadékok.	Különösen nyelési nehezítettségénél a szájbán pangó étel könnyen vezethet fogászati problémákhoz. A gyenge izomtónus miatt nyitott szájjal alvóknál a szájlégzés szintén kedvez a plakk kialakulásának. Állkapocs-fizioterápia is elősegítheti a fogápolási teendők megfelelő kivitelezését.
Nyelés- és beszédterápia	Célzott arc- és állkapocs- fizioterápia (bazális stimuláció, masszázs, aktív gyakorlatok). Az állkapocsmobilitás megőrzésére, fejlesztésére eszközzel támogatott lehetőség is van. Logopédia (szükség esetén asszisztív technológia). Evésterápia.	A konzervatív lehetőségek, különösen a fizioterápia használata egyre inkább előtérbe kerül.
Intellektuális és mentális fejlesztés, gondozás	Az SMA-val élők ép értelműek, sőt tapasztalat szerint általában a szülők IQ-ja alapján várhatóan intelligensebbek is, de szem előtt kell tartani, hogy az eltérő fizikai képességek miatt sok inger kevésbé hozzáférhető SMA-val élők számára, így bizonyos területeket, például a térérzékelést adott esetben célirányosan fejleszteni kell.	Jelenleg a kezelt SMA-val élők intézményes, azaz óvodai, iskolai ellátására nincsen felkészülve a társadalom, nagy nehézségek árán egyénileg oldják meg a családok, akár az integráló, akár a szegregáló, akár az egyéni/otthoni oktatási-nevelési formát választják.
Pszichés támogatás	Egyéni igény szerint, a diagnózis közlésével párhuzamosan mindig fontos, különösen SMA1 diagnózisnál.	A családtagok, kiemelten az egészséges testvérek támogatása is fontos.
Palliatív gondozás	Kezelt, fejlődő egyéneknél is fontos, nem egyenlő az életvégi ellátással, hanem az egyén komfortérzetének fokozását szolgálja.	A kizárólagos palliatív gondozás nagyon rossz prognózisú SMA (1 SMN2 kópia) mellett még mindig választható.
Genetikai diagnosztika és tanácsadás	A genetikai teszt az elsővonalbeli diagnosztikai eszköz, amikor SMA gyanúja merül fel; izombiopszia vagy EMG nem kell, hogy megelőzze ezt. Az esetek 3-4%-ában pontmutáció, körülbelül 2%-ában <i>de novo</i> mutáció áll a betegség hátterében. A pontmutációt a teljes SMN1 gén szekvenálásával lehet azonosítani.	Jelenleg hazánkban az újszülöttszűrésnél és a szimptomás diagnosztikánál is Real Time PCR és MLPA (multiplex-ligation dependent probe amplification) módszert használnak. Az újszülöttszűrés során használt módszerrel a pontmutációval rendelkező betegek nem azonosíthatók.

kiegészítő gondozás nélkül az SMN-t célzó terápiák sem lehetnek hatékonyak. E tény szintén megnehezíti az egyes terápiák összehasonlítását, hiszen amikor egy adott betegnél jól működik egy adott terápia, az nemcsak az SMN-t célzó gyógyszer, hanem a gyógyszeres és kiegészítő gondozás együttes eredménye. Az utóbbi pedig óriási eltéréseket mutat kezelőcentrumok és egyének szintjén is.

Kitekintés a jövőbe

Singh⁶² arra hívja fel a figyelmet, hogy az SMA-betegség széles spektruma és a jelenleg elérhető terápiák korlátai miatt sürgős szükség van további terápiák fejlesztésére, illetve a jelenlegi terápiák tökéletesítésére. Az AAV gén-

terápia tökéletesíthető a vektorok egy új generációjával. Az ASO technológia terén preklinikai kísérleteknek köszönhetően tudjuk, hogy még hatékonyabb és specifikusabb oligókat is ki lehet fejleszteni⁶³, illetve a jövőben kombinálható volna egy intrathecalisan adott ASO egy kis koncentrációban, periférián adott ASO-val is. Fontos az ASO-k dózisének optimalizálása is, erre irányulnak most is klinikai vizsgálatok emelt dózissal nusinerszennel. Fontos lenne továbbá specifikus terápiákat fejleszteni, illetve reallokálni célzott szervi funkciók javítására, mint például a gastrointestinalis rendszer, máj, tüdő, vese működése, illetve a neuroinflammáció mérséklése. Ezért kiemelten fontos továbbra is az alapkutatás, a jelenlegi terápiás megközelítések továbbfejlesztése. Nyitottnak kell lenni a

10. táblázat. „Highlights”: A tanulmány főbb megállapításai

- Az SMA kezelésére három, SMN-t célzó betegségmódosító terápia áll rendelkezésre, eltérő hatásmechanizmussal és eltérő beadási útvonallal.
- Világszerte a nuszinerszennel több mint 13 000, a riszdiplámmal több mint 7000, az onaszemnogén abeparvovekkel több mint 2000 beteget kezeltek.
- Az EMA a nuszinerszent megkötés nélkül minden korosztályú és állapotú SMA-beteg számára, a riszdiplámot a 2 hónapnál idősebb, valamennyi típusú és állapotú SMA-beteg számára, az onaszemnogén abeparvoveket pedig a maximum három SMN2 kópiás, 21 kg alatti gyermekek számára hagyta jóvá.
- A három terápiát a jelenlegi adatok alapján nem lehet objektíven összehasonlítani, mindhárom terápia hatékony, ha a betegség korai fázisában vagy tünetmentesen kezdjük alkalmazni. Ugyanakkor mindhárom terápiának vannak korlátai.
- A néhány hónapja indult hazai újszülöttszűrő program mellett továbbra is fontos a csecsemők neurológiai és genetikai vizsgálata, mert a betegség hátterében csak 95%-ban áll az SMN1 homozigóta deléciója, 5%-ban pontmutáció okozza azt. A betegségre jellemző korai tünetek megjelenése esetén az SMN1 gén szekvenálása is elvégzendő.
- A kezelőorvosoknak nagy figyelmet kell fordítani a motoros skálák monitorozása mellett a légzésre és a nyelés-funkcióra, valamint a multidiszciplináris követésre is, ami az életminőség követését is tartalmazza.
- Az SMA komplex gondozást igényel, ami nélkül az innovatív terápiák sem lehetnek hatékonyak.

kombinációs terápiákra és a terápiaváltásra is. Azaz nem zárható ki, hogy a korábban génterápiában részesült betegek nuszinerszen- vagy riszdiplámterápiára lesz szüksége, hogy oda-vissza váltások lesznek a nuszinerszen és a riszdiplám között. A nem SMN-t célzó gyógyszerek (mint például a myostatin-inhibitorok, NMJ-t célzó gyógyszerek) pedig nagy valószínűséggel fontos szerepet fognak kapni a közeljövőben az SMN-t célzó terápiák kiegészítéseképpen az SMA-terápiás palettán⁵⁹. Ilyen klinikai vizsgálat – a MANATEE – is van folyamatban a riszdiplám és a GYM32 (myostatininhibitor) kombinációja felhasználásával járóképes SMA-gyermekek számára (NCT05115110)²³. Egy másik szelektív myostatininhibitor, az apitegromab és a nuszinerszen vagy a riszdiplám kombinációját vizsgálja a SAPHIRE vizsgálat (NCT05156320)²³.

Következtetések

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az SMN-t célzó terápiák gyökeresen megváltoztatták az SMA prognózisát. Bár történt próbálkozás a három terápia összehasonlítására, hatékonyságukban nem lehet egyértelmű különbséget megállapítani. Mindhárom terápiának vannak előnyei és hátrányai. A legtöbb tapasztalatunk a nuszinerszennel van, a legkevesebb a riszdiplámmal. Mindkét gyógyszer az összes SMA-típusban alkalmazható. A nuszinerszen- és riszdiplámterápiák előnye, hogy esetleges későbbi adverz reakció esetén abba hagyhatók, míg az onaszemnogén abeparvovek jelen tudásunk mellett nem távolítható el a szervezetből. A terápia sikerességének legmeghatározóbb tényezője a beteg életkora és állapota a terápia kezdetekor. A terá-

pia megválasztása egyedi döntést igényel a beteg életkora, betegségstádiuma, az ő és családja preferenciái, a kezelőcentrum tapasztalatai és felszereltsége alapján. Kiemelten fontos, hogy a szimptomásan diagnosztizált egyének és családjaik, illetve az újszülöttszűrés során diagnosztizált csecsemők családjai kiegyensúlyozott és szakszerű, „real-world” statisztikákon alapuló tájékoztatást kapjanak a három elérhető terápia előnyeiről és hátrányairól, ne egy-egy kiemelt szempont szerint történjen a választás.

Fontos, hogy az egyoldalú motoros funkciómérés mellett nagyobb hangsúly kerüljön a jövőben a légzési funkció, a bulbaris tünetek, valamint az életminőség objektív nyomon követésére. A kiegészítő gondozásnak részévé kell, hogy váljon a reallokált gyógyszerek és nem SMN-t célzó gyógyszerek használata, valamint a megfelelő, egyénre szabott étrend és életvitel (fizioterápia, pihenés, tanulás/munka és rekreáció egyensúlya) kialakítása.

A tanulmány főbb megállapításait a **10. táblázat** foglalja össze.

Megfelelő prediktív és prognosztikus biomarkerek azonosításával idővel lehetővé válna az egyénre szabott orvoslás az SMA-val élők esetében is, így mindenki olyan kezelésben vagy kombinált kezelésben részesülhetne, ami számára a fiziológiai adottságok és életkörülmények szempontjából is a legmegfelelőbb.

Reményeink szerint a hangsúly a közeljövőben a tercier prevencióról áthelyeződik a primer és szekunder prevencióra, azaz megvalósulhat egy átfogó hordozószűrő és újszülöttszűrő program is, melyek segítségével megelőzhető, illetve minimálisra mérsékelhető az SMA által okozott szenvedés és erőforrásigény mind egyéni, mind társadalmi szinten.

Irodalom

- Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* 2015 Jun;62(3):743-66. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>
- Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the challenge lies a solution. *Trends Neurosci* 2021 Apr;44(4):306-22. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.009>
- Vorster E, Essop FB, Rodda JL, Krause A. Spinal muscular atrophy in the black south african population: A matter of rearrangement? *Front Genet* [Internet] 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00054>
- Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018 Mar;28(3):208-15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
- Milligan JN, Blasco-Pérez L, Costa-Roger M, Codina-Solà M, Tizzano EF. Recommendations for interpreting and reporting silent carrier and disease-modifying variants in SMA testing workflows. *Genes* 2022;13(9):1657. <https://doi.org/10.3390/genes13091657>
- Costa-Roger M, Blasco-Pérez L, Cuscó I, Tizzano EF. The importance of digging into the genetics of SMN genes in the therapeutic scenario of spinal muscular atrophy. *Int J Mol Sci* 2021 Aug;22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22169029>
- Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochimica et Biophysica Acta-Genes Regulatory Mechanisms* 2017 Mar;1860(3):299-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.12.008>
- Iwatani S, Harahap NIF, Nurputra DK, Tairaku S, Shono A, Kurokawa D, et al. Gestational age-dependent increase of survival motor neuron protein in umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Front Pediatr* [Internet] 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00194>
- Kariya S, Obis T, Garone C, Akay T, Sera F, Iwata S, et al. Requirement of enhanced Survival Motorneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. *J Clin Invest* 2014 Feb;124(2):785-800. <https://doi.org/10.1172/JCI72017>
- Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *Journal of Neuromuscular Diseases* Netherlands 2020;7:97-100. <https://doi.org/10.3233/JND-190468>
- Biogen. Spinraza Hivatalos Oldala [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.spinrazahcp.com>
- Novartis. Zolgensma Hivatalos Oldala [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.zolgensma-hcp.com/>
- Roche. Evrysdi Hivatalos Oldala [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.evrydsi-hcp.com/>
- Bérvard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005 Jul;15(7):463-70. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.03.004>
- Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammsmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018 Jan;57(1):142-6. <https://doi.org/10.1002/mus.25705>
- Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010 Mar;20(3):155-61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>
- O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammsmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders* [Internet] 2007 Oct 1;17(9):693-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.05.009>
- Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017 Jun;55(6):869-74. <https://doi.org/10.1002/mus.25430>
- Casano HA Matos AF. Six Minute Walk Test [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576420/>.
- European Medicine Agency. Alkalmazási Előírás Nuszinerszen [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf
- de Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders* 2019;29(11). <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- Day J, Finkel R, Pascual S, Ryan M, Mercuri E, de Vivo D, et al. FP22 Results from the end of Part A of the ongoing 3-part DEVOTE study to explore higher doses of nusinersen in SMA. *Neuromuscular Disorders* [Internet] 2022;32:S85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896622003832> <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.181>
- National Library of Medicine. Clinical Trials [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/>
- Gavriilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, Notas K, Chatzikyriakou E, Papagiannopoulos S, et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics* [Internet] 2022;19(2):464-75. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01200-3>
- Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021 Oct;16(1):430. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02065-z>
- Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease modifying therapies for the management of children with spinal muscular atrophy (5q SMA): An update on the emerging evidence. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:1865-83. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S214174>
- Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, Liang X. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov* [Internet] 2021; 20(6):427-53. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00162-z>
- Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S. Nusinersen wearing-off in adult 5q-spinal muscular atrophy patients. *Brain Sciences* 2021; 11(3):367. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030367>
- Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Stein S, Vogt S, et al. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. *Brain* [Internet] 2023 Feb 1; 146(2):668-77. <https://doi.org/10.1093/brain/awac252>
- Errico F, Marino C, Grimaldi M, Nuzzo T, Bassareo V, Valsecchi V, et al. Nusinersen Induces Disease-Severity-Specific Neurometabolic Effects in Spinal Muscular Atrophy. *Biomolecules* [Internet] 2022 Oct 6;12(10):1431. <https://doi.org/10.3390/biom12101431>
- Barp A, Carraro E, Albamonte E, Salmin F, Lunetta C, Comi G, et al. Muscle MRI in two SMA patients on nusinersen treatment: A two years follow-up. *J Neurol Sci* 2020 Oct 15;417. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117067>
- Chacko A, Sly PD, Ware RS, Begum N, Deegan S, Thomas N, et al. Effect of nusinersen on respiratory function in paediatric spinal muscular atrophy types 1-3. *Thorax* 2022 Jan;77(1):40-6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216564>
- Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *European Journal of Paediatric Neurology* 2020;27:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.05.002>

34. <http://kozlon yok.hu/kozlon yok/Kozlon yok/6/PDF/2023/3.pdf>
35. European Medicine Agency. Alkalmazási Előírás Zolgensma [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_hu.pdf
36. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* [Internet] 2021 Jul 1;78(7):834-41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
37. Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: A case series. *J Pediatr* 2021 Apr;231:265-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.054>
38. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022 Jan 1;6(1):17-27. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00287-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00287-X)
39. Thomsen G, Burghes AHM, Hsieh C, Do J, Chu BTT, Perry S, et al. Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue. *Nat Med* [Internet] 2021;27(10):1701-11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01483-7>
40. McMillan HJ, Proud CM, Farrar MA, Alexander IE, Muntoni F, Servais L. Onasemnogene abeparvovec for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Opin Biol Ther* 2022 Sep;22(9):1075-90. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2066471>
41. Finkel RS, Fischbeck KH. Maybe too much of a good thing in gene therapy. *Nat Neurosci* [Internet] 2021;24(7):901-2. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00882-w>
42. Corcia P, Camu W, Halimi JM, Vourc'h P, Antar C, Vedrine S, et al. SMN1 gene, but not SMN2, is a risk factor for sporadic ALS. *Neurology* 2006 Oct;67(7):1147-50. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233830.85206.1e>
43. Reilly A, Deguise MO, Beauvais A, Yaworski R, Thebault S, Tessier DR, et al. Central and peripheral delivered AAV9-SMN are both efficient but target different pathomechanisms in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Gene Ther* [Internet] 2022;29(9):544-54. <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00338-1>
44. Mikos B, Stefka N, Csikós B, Hantos M, Bencze J, Sebők I, et al. A génterápia bevezetése Magyarországon az SMA-betegek kezelésébe. *IME* [Internet] 2022 May 30;21(2 SE-Cikkek):14-21. Available from: <https://ojs.mtak.hu/index.php/ime/article/view/8417> <https://doi.org/10.53020/IME-2022-202>
45. Mikos B, Gergely A, Balázsfi R, Bányász E, Gyömörei B, Hantos M, et al. [Our initial experiences with intravenous gene therapy for spinal muscular atrophy in children]. *Orv Hetil* 2020 Oct;161(42):1806-16. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31890>
46. Paik J. Risdiplam: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs* 2022 Apr;36(4):401-10. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00910-8>
47. European Medicine Agency. Alkalmazási Előírás Riszdiplám [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evrysdi-epar-medicine-overview_en.pdf
48. Markati T, Fisher G, Ramdas S, Servais L. Risdiplam: an investigational survival motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier for spinal muscular atrophy (SMA). *Expert Opin Investig Drugs* [Internet] 2022 Mar 22;1-11. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2056836>
49. Hahn A, Günther R, Ludolph A, Schwartz O, Trollmann R, Weydt P, et al. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* [Internet] 2022;17(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02420-8>
50. Poirier A, Weetall M, Heinig K, Bucheli F, Schoenlein K, Alsenz J, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect* [Internet] 2018 Dec 1;6(6):e00447. <https://doi.org/10.1002/prp2.447>
51. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *European Journal of Paediatric Neurology* [Internet] 2022 Jul 1;39:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.04.006>
52. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin* [Internet] 2021 Oct 3;37(10):1719-30. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1947216>
53. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res* 2022 Apr;11(5):347-70. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>
54. Chiriboga CA. Pharmacotherapy for spinal muscular atrophy in babies and children: A Review of Approved and Experimental Therapies. *Paediatr Drugs* 2022 Nov;24(6):585-602. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00529-8>
55. Sumner CJ, Crawford TO. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. *Nat Med* [Internet] 2022;28(7):1348-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01889-x>
56. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-0998-4>
57. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 2018;28(3). <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
58. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* 2018;28(2).
59. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(9):3297. <https://doi.org/10.3390/ijms21093297>
60. A Magyar Izomdisztrófia Társaság Hivatalos Honlapja. Izominfo [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://izominfo.rirosz.hu/>
61. Gonçalves MR, Bach JR, Ishikawa Y, Saporito L, Winck JC. Continuous noninvasive ventilatory support outcomes for patients with neuromuscular disease: a multicenter data collaboration. *Pulmonology* [Internet] 2021;27(6):509-17. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.06.007>
62. Singh RN. More is needed to complement the available therapies of spinal muscular atrophy. *Future Science* 2019;11(22):2873-6. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0239>
63. Ramirez A, Crisafulli SG, Rizzuti M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, et al. Investigation of new morpholino oligomers to increase survival motor neuron protein levels in spinal muscular atrophy. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010167>



ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

REVIEW ARTICLE

Can carotid ultrasound predict neurological risk after carotid intervention?

Yi-chun CHEN , László OLÁH , László CSIBA 

Department of Neurology, University of Debrecen,
Faculty of Medicine, Debrecen

 | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0095> | www.elitmed.hu

Correspondent:

László CSIBA MD, PhD, MSc,
Department of Neurology,
University of Debrecen, Faculty
of Medicine; 4032 Debrecen,
Móricz Zsigmond krt. 22.
Fax: +36 52 255 590 / 56610,
telephone: +36 52 255 181,
e-mail: csiba@med.unideb.hu
<https://orcid.org/0000-0003-3273-8555>

Érkezett:

2022. augusztus 24.

Elfogadva:

2023. január 15.

Background and purpose – To prevent ischemic strokes caused by carotid artery stenosis, carotid artery stenting (CAS) and carotid endarterectomy (CEA) have been utilized. However, complications could be linked to either or both procedures. The purpose of our study is to find the most efficient carotid ultrasound method to forecast periprocedural risk (embolization, new neurological symptoms).

Methods – We used Pubmed, EMBASE, and the Cochrane Library to conduct a systematic literature search for the years 2000 to 2022.

Results – The grayscale medium (GSM) scale of plaque is the most promising criterion for evaluating periprocedural complications.

Discussion – According to the published observations (relatively small cohorts), periprocedural problems would be significantly predicted by ≤ 20 of grayscale medium cut-off values. The diffusion-weighted MRI (DW-MRI) is the most sensitive method for assessing whether stenting or carotid endarterectomy resulted in periprocedural ischemic lesions on diffusion-weighted MRI.

Conclusion – A future, large-scale, multicenter study should confirm which grayscale medium value is optimal to forecast periprocedural ischemic complications.

Keywords: carotid ultrasound, grayscale median, carotid artery stenting, ischemic stroke, carotid endarterectomy

Alkalmas-e a carotisultrahang a carotisintervenciót követő neurológiai kockázat előrejelzésére?

Chen Y, MD; Csiba MD, PhD, MSc; Oláh L, MD, PhD

Háttér és cél – Mind a carotisstent (CAS), mind a carotisendarterectomia (CEA) alkalmazható a carotisszűkület által okozott ischaemiás stroke megelőzésére, de mindkét beavatkozás komplikációkkal járhat. Célunk annak megállapítása, melyik carotis-ultrahang-módszer a legalkalmasabb a beavatkozáshoz kapcsolódó szövődmények előrejelzésére (embolisatio, új neurológiai tünetek).

Módszerek – A PubMed, az EMBASE és a Cochrane adatbázisokban 2000-től 2022-ig megjelent közlemények elemzése.

Eredmények – A plakk grayscale-median (GSM-) értéke a legérzékenyebb módszer a periproceduralis szövődmények jóslására. A viszonylag kis létszámú vizsgálatok szerint a ≤ 20 GSM-értékek már jelentős periproceduralis szövődményveszélyre utalnak.

Megbeszélés – A diffúziósúlyozott MR a legérzékenyebb módszer annak eldöntésére, hogy a CEA vagy a stent okozott-e ischaemiás szövődményt.

Következtetés – Nagy létszámú, multicentrikus vizsgálatnak kell eldöntenie, melyik GSM-érték az optimális a periproceduralis komplikációk előrejelzésére.

Kulcsszavak: carotisultrahang, grayscale median, arteria carotis stent, ischaemiás stroke, carotisendarterectomia

Carotid artery stenting (CAS) and carotid endarterectomy (CEA) have been applied to avoid ischemic strokes due to cervical carotid artery stenosis¹. Not surprisingly, however, both interventions are associated with complications, including stroke. Overall, ischemic strokes accounted for 86% of CEA-related strokes, while

intracerebral hemorrhage (ICH) contributed to 14%. Following CAS, 94% of strokes were ischemic, with ICH accounting for 6%².

The late ipsilateral stroke for both CEA and CAS was around 4% at 9 years² but the periprocedural early stroke complications were proved different.

Early complications after CEA include stroke (0.25-3%), myocardial infarction (2%), cerebral hyper-perfusion syndrome, cervical hematoma, hypoglossal nerve, recurrent laryngeal nerve injuries, etc.³.

The early periprocedural stroke rate within the first 30 postoperative days was 4.1% in patients treated with CAS according to a CREST study⁴. It was proved that many periprocedural strokes are of embolic origin⁵.

Stroke-related mortality rates for transfemoral CAS range from 6 to 9% in symptomatic patients, and 2 to 4% in asymptomatic. In CAS, the periprocedural incidence of myocardial infarction is less than 4%⁶. In some desobliteration candidates, only one type of intervention could be applied. CAS is suggested if restenosis occurs after CEA, after post-irradiation stenosis, stenosis at C2 or higher, etc. But in many patients, both interventions (CEA or CAS) can be performed. Aside from age, concomitant diseases, stenosis severity, and the patient's decision, the ultrasound characteristics of the carotid plaque can also be considered when deciding whether to undergo CAS or CEA.

Previous research has shown that certain ultrasound findings (inhomogeneity, ulceration, decreased echo, etc.) correlate with a higher risk of spontaneous ipsilateral stroke than in the case of patients without ultrasound alterations⁶. One of the promising markers for future ischemia is a low grayscale median (GSM) value⁷.

Since the CAS and CEA are correlated with an increased chance of ipsilateral stroke, we decided to conduct a systematic literature search to summarize the correlations between preprocedural carotid ultrasound findings and early ischemic complications, with a special focus on GSM. The database we searched includes Medline, Embase, and the Cochrane central trials register.

Short overview of carotid ultrasound methods

This chapter provides an overview of the various ultrasound methods used to assess plaque characteristics.

B-mode, color duplex ultrasonography

B-mode ultrasound and color doppler ultrasound are the conventional imaging techniques used for screening and diagnostic evaluation of the extracranial part of the carotid arteries. They contribute significantly to the characterization and classification of carotid diseases.

The B-mode ultrasound enables the measurement of IMT thickness, stenosis severity, ulceration, homogeneity, and calcification^{8,9}.

Carotid B mode ultrasonography is highly reliable in detecting calcified atherosclerotic lesions with a volume of at least 8 mm³, but less accurate in recognizing smaller volumes of calcified plaques. Early preclinical athero-

ABBREVIATIONS

ANN: artificial neural network
 CAS: carotid artery stenting
 CEA: carotid endarterectomy
 CEUS: contrast-enhanced ultrasound
 CI: confidence interval
 CoR: class of recommendation
 CT: computer tomography
 CVD: cardiovascular disease
 DWA: discrete white areas
 DWI: diffusion-weighted imaging
 EPD: embolic protection devices
 ERI: echographic risk index
 ESP: endovascular stent placement
 GSM: grayscale medium
 IBS: integrated backscatter
 ICH: intracerebral hemorrhage
 IM-GSM: intima-media complex grayscale medium
 IMT: intima-media thickness
 IPH: intraplaque hemorrhage
 IR: improvement rate
 LDL: low-density lipoprotein
 LRNC: lipid-rich necrotic core
 MES: microembolic signals
 MRA: magnetic resonance angiography
 MRI: magnetic resonance imaging
 NISIL: new ipsilateral silent ischemic lesions
 OR: odd ratio
 PSV: peak systolic velocity
 UCA: unstable component area

sclerosis including plaque calcification and plaque echolucency can be detected with high-resolution B-mode ultrasonography. The grayscale median is a promising method for evaluating carotid plaque stability. The adventitial border of the plaque's base can be manually outlined. The computer automatically delineates the boundary between the color flow and the surface of the plaque. After defining the black region in the perfused lumen of a blood vessel (grayscale value = 0) and the brighter part in the adventitia (grayscale value = 190), the grayscale values of the plaque were normalized using automatic linear scaling. Based on the grayscale value, the carotid plaque is then mapped in pixels of three different colors: red (echolucent), yellow, and green (echogenic)^{10,11}. Stratified GSM measurement along with color mapping demonstrates a good correlation with the different histopathological components and identifies factors of plaque instability with high accuracy^{11,12}.

Color Doppler ultrasound is a cost-effective, non-invasive, and time-efficient method of determining the

cause of cerebrovascular insufficiency in the extracranial carotid artery system and guiding treatment modalities¹³. Transcranial Doppler could be also used to monitor emboli provocation by CEA or CAS during carotid interventions. However, factors such as patient age, female sex, and other factors that contribute to temporal bone thickness, and the transtemporal acoustic windows are inadequate in approximately 10–20% of patients¹⁴.

To complement traditional techniques, the usage of intravenous microbubbles as a US contrast agent has also been studied. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) gives precise stenosis grading, identification of carotid plaque ulceration, differentiation of highly stenotic plaque occlusion, and identification of carotid dissection by providing better flow visualization free of artifacts and plaque surface delineation in detail.

Plaque characteristics

Plaque morphology is a significant prognostic factor in the development of stroke. Echolucent plaques, in particular, are associated with a higher risk^{15, 16}. Regardless of the ultrasound technique chosen, morphological evaluation of atherosclerotic plaque, including the assessment of echogenicity and surface integrity, allows for a rough evaluation of plaque stability.

Inflamed, thin-fibrous-cap fibroatheroma has a correlation with features including a substantial lipid-rich necrotic core (LRNC), decreased smooth muscle cells, and decreased extracellular matrix content in vulnerable plaques, prone to rupture¹⁷. Plaques large in size, with extensive remodeling, in a spotted calcifications pattern, with adventitial inflammation and intraplaque neovascularization or hemorrhage (IPH) are at risk of rupture during intervention¹⁸. All of these characteristics are predictive of adverse events.

The dynamic mobile component of the carotid plaque surface identified by carotid ultrasound indicates a weakened and ruptured fibrous cap over an unstable plaque content, for example, a lipid-rich necrotic core or bleeding. This rise and fall phenomenon, known as the jellyfish sign, is a key predictor of new lesions following CAS on diffusion-weighted imaging (DWI), along with proximal Calcium and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol¹⁹.

Recently, studies have proposed that computerized assessment of the GSM may be more reliable in the quantification of carotid plaque echogenicity. By applying the grayscale median, plaque echogenicity of the intima-media complex (IM-GSM) can be detected based on digitalized images. The algorithm detects IM-GSM from pixels in a range from zero (black) to 256 within a given selected area (white). The presence of an echolucent IM-GSM was found to be positively correlated with mortality of cardiovascular disease in a communi-

ty-based cohort study of 491 elderly patients²⁰. In a study of 736 healthy young adults, a higher BMI was linked to a lower IM-GSM and high intima-media thickness (IMT) in the common carotid artery (CCA); however, higher blood pressure was only associated with a higher IMT, implying that IM-GSM could be a reflection of arterial remodeling²¹.

Review of studies

CAS studies

Publications with correlation

Burow A, et al. investigated the correlation between GSM, the area percentage of echolucent plaque and a pre-defined echographic risk index (ERI: echolucent area and degree of stenosis) with 3-day Brain DWI correlation at 3 days follow up after intervention in 50 patients randomized to CAS (n = 26) or CEA (n = 24). Patients positive for DWI in the CAS group had substantially higher ERIs. The GSM and the echolucent plaque region did not differ considerably. Plaque echogenicity evaluations in the CEA group did not differ among patients either with or without DWI lesions (n = 22)²².

Yamada K, et al. studied whether integrated backscatter (IBS) ultrasound can predict the risk of a silent ischemic lesion after CAS in 50 patients. IBS values were measured with DWI follow-up. Relatively unstable component area (% UCA) evaluated by IBS analysis (p < 0.001) in most stenotic lesions were higher in the new ipsilateral silent ischemic lesions (NISIL) group than in the NISIL-negative group. From the receiver operating characteristic curves analysis, 50% UCA measured by IBS was the most reliable cutoff value for predicting NISIL. In multivariate logistic regression analysis, % UCA measured by IBS (p=0.049) was an independent predictor of NISIL²³.

Biasi GM, et al. investigated the correlation between the echographic index (grayscale median) along with the risk of embolism and the outcome of carotid stenting based on the ICAROS multicenter international registry of CAS. Periodic duplex imaging and neurological exams were part of the 1-year follow-up. Participants could use any brain protection devices they desired to prevent emboli formation during the intervention. Results showed that carotid plaque echolucency was an independent risk factor for stroke in carotid stenting. GSM values less than 25 had a significantly higher rate of stroke (p < 0.005), confirmed with a multi-variate analysis in which the degree of stenosis was the only other relevant independent predictor of stroke²⁴.

Ichinose N investigated the correlation between the jellyfish sign and the chance of developing a new ischemic lesion following CAS on DWI. The Jellyfish sign

refers to the weakening and rupture of the fibrous cap over the fragile plaque component, such as the lipid-rich necrotic core or the internal plaque hemorrhage. Carotid ultrasonography detects the dynamic motion of the mobile plaque surface. Areas under the receiver operating characteristic curves of the stepwise analysis, the PLS analysis, and the artificial neural network (ANN) were 0.719, 0.727, and 0.768, respectively. Jellyfish sign and proximal calcium may both signal a considerably higher risk of ischemic stroke following CAS¹⁹.

Rosenkranz M, et al. addressed the correlation between GSM and cerebral embolism in 27 individuals with high-grade carotid stenosis who underwent CAS. Solid cerebral micro-emboli were discovered during CAS using dual-frequency transcranial Doppler ultrasonography. Throughout 17 of the 27 CAS operations, solid cerebral micro-emboli were detected. In contrast to those without intraprocedural embolism, those with emboli had reduced GSM of the targeted plaques ($p = 0.040$). A receiver-operating characteristic analysis suggested a GSM cutoff of 50. 85% of participants with echolucent plaques (GSM < 50) and 42% with echogenic plaques (GSM ≥ 50) had intraprocedural embolisms, respectively ($p = 0.031$). Therefore, CAS of echolucent and echogenic carotid plaques, especially CAS of echolucent plaques, may be related to cerebral embolism²⁰.

Malik RK, et al. explored the link between GSM and enhanced formation of embolic debris during carotid angioplasty and stenting (CAS). Based on the collected particles, analysis for 56 patients was done. A score of 20 was linked to higher echolucency and an increase in both the number and size of embolic particles, per GSM analysis ($p = 0.007$). The threshold for enhanced embolic potential and poor plaque stability were established at a GSM of 20. Along with the general echogenicity, heterogeneity, and luminal irregularity/ulceration on Doppler ultrasonography findings, the quantity and size of particles collected in early lesions correlate with GSM (95% confidence interval/CI = 4.5-27.6; $p < 0.02$). The appearance of the restenotic area seemed to be smoother, less erratic, or ulcer-free. Additionally, there was a strong association between the calcium in the captured debris and the calcium seen in the angiographic and preoperative images ($p = 0.002$)²¹.

Giannakopoulos TG, et al. investigated sediment accumulated in filter embolic protection devices (EPDs) throughout carotid artery stenting (CAS) and its connection to plaque echogenicity in 51 individuals. The quantity of embolic material in the filter EPD increased by 2.38 times for each categorization shift from type IV to type I Gray-Weale plaque type. Plaques in the carotid arteries (odd ratio/OR = 2.38, 95% CI = 1.15-4.93). This relationship persisted after taking age, gender, and known risk factors for atherosclerotic disease into consideration (OR = 2.26, 95% CI = 1.02-5.02). A shorter period from the

previous symptom and echolucent plaques were linked to a greater amount of embolic material²⁵.

Alberto Cremonesi, et al. conducted a prospective study of the 30-day clinical neurological outcome in patients with severe symptomatic and asymptomatic soft echolucent carotid plaques. During the CAS procedure, 84 patients with GSM < 25 received cerebral protection from a proximal flow blockade system. Visible debris was collected during the procedure in 66.7% of the cases. At the 30-day follow-up, the rate of the neurological event was 4.8%. Protected CAS with proximal flow blockage can be used successfully in selected patients with soft carotid plaques who are at high risk for intraprocedural embolic events²⁶.

James Pavela, et al. investigated the predictive value of GSM in primary atherosclerotic carotid artery lesions as well as recurrent lesions after CEA. GSM data from 47 patients undergoing CAS were collected and analyzed retrospectively. The operative and cumulative complications of an ipsilateral stroke, 30-day stroke, or mortality in CAS for primary stenosis and restenosis groups did not statistically vary from one another. Those with procedural issues showed reduced mean GSMs in the initial stenosis group than patients without concerns. (15 ± 22 vs 49 ± 8 ; $p = 0.02$)²⁷.

Shigeyuki Sakamoto, et al. examined the impact of 103 patients with fragile plaques undergoing CAS utilizing a combined emboli protection and blood aspiration technique defined by preoperative color and B-mode Doppler ultrasonography prospectively. Severe adverse sequelae following CAS, including major stroke, myocardial infarction, and death, together with hyperintense regions on DWI, were assessed. The visual debris gathered by dual protection and blood aspiration was also evaluated during CAS. DWI showed that small hyperintense spots were found in 18% and 18.9% of the vulnerable and resistant plaque groups, respectively. Visual debris was collected in 68% of vulnerable plaque patients and 45.3% of resistant plaque patients ($p = 0.0286$), respectively²⁸.

The publication shows no correlation

Reiter M, et al. investigated the correlation between the GSM levels and the standardized *Beletsky* and *Gray-Weale* plaque scores and the neurological complications after a stent in 698 patients with 30-day follow-up. After correcting for conventional risk factors, medications, pre-interventional complaints, the severity of stenosis, contralateral occlusion, and usage of cerebral protection, none of the analyzed scores were shown to be substantially linked with negative outcomes, neither for general neurological sequelae nor for stroke and mortality (all $p > 0.05$). However, it can be because GSM levels and *Beletsky* scores could not be calculated in 94 patients (13%) because of poor imaging quality²⁹.

Table 1. Summary of literature

Article	Type	No. of patients	Investigated parameters	CAS/CEA	Evaluation	Correlation	Quality of evidence	CoR
Burów A. <i>Ultraschall Med</i> 2014	prospective, randomized	50	GSM, % of echolucent plaque area, echographic risk index (ERI)	both	DWI 7 days before and 3 days after	yes	LEVEL B-R	
Yamada K. <i>Atherosclerosis</i> 2010	prospective	50	integrated backscatter (IBS) ultrasound	CAS	DWI NISIL	yes	Level B-NR	
Biasi GM. <i>Vascular</i> 2004	prospective	418	GSM	CAS	periodic duplex scanning, clinical outcome	yes	Level B-NR	
Ichinose N. <i>J. Neurosurg</i> 2018	prospective	77	jelly fish sign	CAS	DWI	Yes	Level B-NR	
Rosenkranz M. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2009	prospective	27	GSM	CAS	Dual-frequency transcranial Doppler ultrasound	yes, weak	Level B-NR	
Reiter M. <i>Stroke</i> 2006	prospective	698	GSM	CAS	clinical outcome	no	Level B-NR	Class 3 (Harm)
Malik RK. <i>Journal of Vascular Surgery</i> 2010	prospective	56	GSM score >20	CAS	increased echolucency, number and size of emboli	yes	Level B-NR	
Giannakopoulos TG. <i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> 2012	prospective	51	Gray-Weale plaque type	CAS	captured emboli	yes	Level B-NR	
Alberto Cremonesi. <i>J Endovasc Ther</i> 2006	prospective	84	GSM <25	CAS	CT, MRI, captured emboli	yes	Level B-NR	
James Pavela. <i>J Vasc Surg</i> 2014	retrospective	212	GSM	CAS	clinical, MRI	yes	Level B-NR	
Shigeyuki Sakamoto. <i>J Neurointerv Surg</i> 2016	prospective	103	B-mode and color Doppler Ultrasound	CAS	clinical, DWI	yes	Level B-NR	
Zhou Fubo. <i>Ultrasound Med Bio</i> 2021	prospective	1061	GSM	CAE	DWI 30d	yes	Level B-NR	

GSM: grayscale medium, CAS: carotid artery stenting, CT: computer tomography, MRI: magnetic resonance imaging, DWI: diffusion-weighted imaging, NISIL: new ipsilateral silent ischemic lesions, R: randomized, NR: non-random

CEA study

Publication with correlation

Zhou Fubo, et al. studied the correlation between carotid duplex ultrasound GSM and new cerebral ischemic lesions on MRI-DWI after CEA in 1061 patients pre-operatively with 30 days follow up. New cerebral ischemic lesions on DWI were detected in 169 patients. GSM cut-off value of 30.5 with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.837 ($p = 0.030$) was utilized to separate DWI-positive from negative. Pre-operative ischemic symptoms, ulcerated carotid plaques, and GSM ≤ 30.5 were found to be predictive of post-operational cerebral DWI abnormalities in both univariate and multivariate analyses³⁰.

Conclusion and future perspectives

Treatment of carotid stenosis with stenting or CEA can be associated with several complications, including ipsilateral ischemic injury. Carotid ultrasound is a promising investigational method for assessing the chance of complications in patients undergoing carotid desobliteration with stenting or endarterectomy because it is non-invasive, inexpensive, and repeatable at any time. Numerous studies have shown that a low GSM value correlates with spontaneous ischemic events in the following weeks/months without adequate therapy. Because studies to date have shown that endarterectomy is associated with fewer embolic complications, GSM results may also help to determine whether endarterectomy is preferred over stenting due to the latter's higher embolic risk (except in conditions that would inherently allow only stenting: restenosis after CEA or irradiation, and anatomical location that makes CEA unfeasible)⁶.

A review of the literature, however, revealed only a few controlled, prospective, multicenter, randomized trials using GSM as a complication marker. The studies

were promising, but they used different criteria for ultrasonographic plaque risk stratification, focused on different types of complications, and only a few studies had more than 100 patients. Some studies looked at the occurrence of new MRI abnormalities, and yet others looked at the incidence of emboli, etc. One publication revealed a lack of correlation between preoperative carotid echolucency and post-stenting risk of stroke; however, 19% of the data collected in the study were not of the optimal quality. Since we found only one study (50 patients) with randomization to CAS or CEA and measuring the ischemic complications with diffusion MRI (before and after intervention) we believe that a new multicenter randomized prospective study with hundreds of patients is necessary. For more information, see **Table 1**.

Due to the thickness of the skull, detecting an embolus is impossible in about 10-15% of patients¹⁶, therefore the transcranial Doppler is not the best method to assess acute ischemic consequences. We believe that DW-MRI is the best option for determining whether stenting or CEA results in fewer postprocedural DW-MRI abnormalities. The number and extent of ipsilateral DW-MRI abnormalities before and after stenting/CEA should be compared in a future study one week after the procedure. Besides, the correlation of the new DW-MRI findings with the preprocedural GSM values and the presence or absence of ulceration should be also analyzed because different cut-off values have been found in GSM publications, so one of the goals of a future multicentric study will be to determine the optimal cut-off GSM value. Separate and then comparative analysis of the two groups would also yield the best outcome-related GSM value. In the occurrence of a positive result, GSM measurement during carotid ultrasound would be implemented into the decision-making process (stenting or CEA?), and the question of which GSM value is optimal for deciding between CEA and stenting would be answered.

—
The Authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, de Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J* 2021;6: I-XLVII. <https://doi.org/10.1177/23969873211012121>.
2. Batchelder AJ, Saratzis A, Ross Naylor A. Editor's choice – Overview of primary and secondary analyses from 20 randomised controlled trials comparing carotid artery stenting with carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:479-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.06.003>.
3. Cunningham EJ, Bond R, Mayberg MR, Warlow CP, Rothwell PM. Risk of persistent cranial nerve injury after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 2004;101:445-8. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.3.0445>.
4. Forbes TL. Preliminary results of Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial (CREST). *J Vasc Surg* 2010;51:1300-1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.003>.
5. Skjelland M, Krohg-Sørensen K, Tennøe B, Bakke SJ, Brucher R, Russell D. Cerebral Microemboli and brain injury during carotid

- artery endarterectomy and stenting. *Stroke* 2009;40:230-4. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513341>.
6. Rafailidis V, Chrysogonidis I, Tegos T, Kouskouras K, Charitanti-Kouridou A. Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature. *Insights Imaging* 2017;8:213-25. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0543-8>.
 7. Kolkert JL, Meerwaldt R, Loonstra J, Schenk M, van der Palen J, van den Dungen JJ, et al. Relation between B-mode gray-scale median and clinical features of carotid stenosis vulnerability. *Ann Vasc Surg* 2014;28:404-10. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.04.025>.
 8. Fülesdi B, Farkas S, Gyöngyösi Z, Siró P, Bereczki D, Bacsó J, et al. Correlation between calcium, water contents and ultrasonographic appearance of atherosclerotic lesions of carotid artery lesions. *Transl Neurosci* 2020;11:269-76. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0115>.
 9. Pánczél G, Kemény V, Oláh L, Csiba L. Carotid disease: Usefulness of the ultrasound. In: Rodríguez CN, Baracchini C, Mejia-Mantilla JH, Czosnyka M, Suarez JJ, Csiba L, et al., editors. *Neurosonology Crit Care Cham*: Springer International Publishing; 2022. p. 437-60. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81419-9_26.
 10. Momjian-Mayor I, Kuzmanovic I, Momjian S, Bonvin C, Albanese S, Bichsel D, et al. Accuracy of a novel risk index combining degree of stenosis of the carotid artery and plaque surface echogenicity. *Stroke* 2012;43:1260-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.634766>.
 11. Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boissard G, et al. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke* 2005;36:741-5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000157599.10026.ad>.
 12. Salem MK, Sayers RD, Bown MJ, West K, Moore D, Nicolaides A, et al. Patients with recurrent ischaemic events from carotid artery disease have a large lipid core and low GSM. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:147-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.11.008>.
 13. Fernandes M, Keerthiraj B, Mahale AR, Kumar A, Dudekula A. Evaluation of carotid arteries in stroke patients using color Doppler sonography: A prospective study conducted in a tertiary care hospital in South India. *Int J Appl Basic Med Res* 2016;6:38-44. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.174007>.
 14. D'Andrea A, Conte M, Scarafile R, Riegler L, Cocchia R, Pezzullo E, et al. Transcranial Doppler ultrasound: Physical principles and principal applications in neurocritical care unit. *J Cardiovasc Echography* 2016;26:28-41. <https://doi.org/10.4103/2211-4122.183746>.
 15. Singh AS, Atam V, Jain N, Yathish BE, Patil MR, Das L. Association of carotid plaque echogenicity with recurrence of ischemic stroke. *North Am J Med Sci* 2013;5:371-6. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.114170>.
 16. Plaque echolucency and the risk of ischaemic stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis within the first Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1) - PubMed n.d. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725253/\(accessedJanuary31,2022\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725253/(accessedJanuary31,2022)).
 17. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004;25:1077-82. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.01.002>.
 18. Michel J-B, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur Heart J* 2011;32:1977-85, 1985a, 1985b, 1985c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr054>.
 19. Ichinose N, Hama S, Tsuji T, Soh Z, Hayashi H, Kiura Y, et al. Predicting ischemic stroke after carotid artery stenting based on proximal calcification and the jellyfish sign. *J Neurosurg* 2018;128:1280-8. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS162379>.
 20. Rosenkranz M, Wittkugel O, Waiblinger C, Thomalla G, Krutzelmann A, Havemeister S, et al. Cerebral embolism during carotid artery stenting: role of carotid plaque echolucency. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2009;27:443-9. <https://doi.org/10.1159/000209239>.
 21. Malik RK, Landis GS, Sundick S, Cayne N, Marin M, Faries PL. Predicting embolic potential during carotid angioplasty and stenting: analysis of captured particulate debris, ultrasound characteristics, and prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2010;51:317-22. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.08.063>.
 22. Burow A, Lyrer PA, Nederkoorn PJ, Brown MM, Sztajzel R, Engelter ST, et al. Echographic risk index and cerebral ischemic brain lesions in patients randomized to stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 2014;35:267-72. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355751>.
 23. Yamada K, Kawasaki M, Yoshimura S, Enomoto Y, Asano T, Minatoguchi S, et al. Prediction of silent ischemic lesions after carotid artery stenting using integrated backscatter ultrasound and magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2010;208:161-6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.024>.
 24. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 2004;110:756-62. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138103.91187.E3>.
 25. Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Sfyroeras GS, Avgerinos ED, Antonopoulos CN, Kakisis JD, et al. Association between Plaque echogenicity and embolic material captured in filter during protected carotid angioplasty and stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:627-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.03.004>.
 26. Cremonesi A, Manetti R, Liso A, Ricci E, Bianchi P, Castriota F. Endovascular treatment of soft carotid plaques: A single-center carotid stent experience. *J Endovasc Ther* 2006;13:190-5. <https://doi.org/10.1583/05-1702MR.1>.
 27. Pavela J, Ahanchi S, Steerman SN, Higgins JA, Panneton JM. Grayscale median analysis of primary stenosis and restenosis after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2014;59:978-82. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.094>.
 28. Sakamoto S, Kiura Y, Okazaki T, Shinagawa K, Ishii D, Ichinose N, et al. Carotid artery stenting for vulnerable plaques on MR angiography and ultrasonography: utility of dual protection and blood aspiration method. *J Neurointerventional Surg* 2016;8:1011-5. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012052>.
 29. Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, et al. Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006;37:2378-80. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237087.86583.c8>.
 30. Zhou F, Hua Y, Ji X, Jia L, Zhang K, Li Q, et al. Ultrasound-based carotid plaque characteristics help predict new cerebral ischemic lesions after endarterectomy. *Ultrasound Med Biol* 2021;47:244-51. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.09.025>.



ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY

REVIEW ARTICLE

A rosszindulatú daganatos fájdalom kezelése gyógyszerekkel és idegblokáddal

EMBEY-ISZTIN Dezső

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0103> | www.elitmed.hu

Levelezési cím

(correspondence):
Dr. EMBEY-ISZTIN Dezső,
Országos Onkológiai Intézet;
1122 Budapest,
Ráth György u. 7-9.
E-mail: embeyid@gmail.com
<https://www.orcid.org/0009-0005-0049-6784>

Érkezett:

2022. november 21.

Elfogadva:

2023. január 22.

A WHO szakértői 1986-ban fogalmazták meg a daganatos fájdalomcsillapítás alapelveit, amelynek lényege a kombinált gyógyszeres fájdalomcsillapítás, mert ez mindenütt kivitelezhető. Gyógyszeres fájdalomcsillapításra javasolt: minor analgetikum, gyenge opioid, erős opioid, és minden esetben úgynevezett adjuváns analgetikum. Kínzó daganatos fájdalom esetén azonnal erős opioid analgetikumot kell rendelni, nem szabad szenvedni hagyni a betegeket a gyengébb szerek kombinációjával. A gyógyszereket sohasem szükség esetére kell rendelni, hanem fix állandó dózisban, rendszeres időközönként. A korszerű kombinált gyógyszeres kezeléssel a daganatos betegek fájdalma körülbelül 80%-ban jól enyhíthető.

Egyes daganatoknál speciális neurolyticus idegblokáddal sokkal hatékonyabb fájdalomcsillapítást tudunk elérni. Sikeres blokádnál a beteg hosszú időre abbahagyhatja a fájdalomcsillapító gyógyszerek szedését, és a blokádnál ismételt elvégezhető. Röviden összefoglaljuk a három leghatékonyabb idegblokádot.

Kulcsszavak: opioidok, adjuváns analgetikumok, áttörő fájdalom, idegblokádnál

Cancer pain relief with drugs and neurolytic nerve blocks

Embey-Isztin D, MD

Drug therapy with non-opioid, opioid and adjuvant drugs is the mainstay of cancer pain relief. The three step analgesic ladder, published by WHO in 1986 Geneva, is useful for oncologists and general practitioners. The first step is giving minor analgesics and adjuvant drugs; the second is giving minor analgesics, weak opioid and adjuvant drugs; the third step is giving minor analgesics, strong opioids and adjuvant drugs. For those patients who have severe pain it is a waste of time to prescribe the drugs of the first and second step, we suggest to start immediately with strong opioids!

Analgetic drugs should be given by the clock: the next dose is given before the effect of previous one has fully worn off. In this way it is possible to relieve pain continuously. In selected cases the analgetic effect of nerve blockade is much better than that of the drug treatment. With successful blockades the patient can stop taking analgetic drugs for a long period of time and the blockades can be performed repeatedly. We briefly summarise the three most effective neuroblockades.

Keywords: opioid analgesics, adjuvant analgesics, breakthrough pain, nerve blocks

A WHO adatai szerint évente körülbelül 18 millió új daganatos betegséget diagnosztizálnak, és körülbelül 10 millió ember hal meg rosszindulatú daganat miatt¹. Hazánkban a szív- és keringési betegségek után a rosszindulatú daganat a második leggyakoribb halálok (30-35 ezer ember évente). A daganatos betegség első tünete a fájdalom lehet, erre különösen szeretnénk felhívni a kollégák figyelmét. A több hétig fennálló deréktáji fájdalom oka nemcsak degeneratív, gerinc eredetű lehet, hanem hasnyálmirigyrák, veserák, bármilyen eredetű retroperitonealis térszűkítő folyamat, csigolyaáttét is állhat a háttérben. Krónikus váll-, lapocka- és felsővégtag-fájdalom miatt hosszú heteken keresztül kezelnek gyógyszerekkel, fizioterápiával betegeket, és még akkor sem gondolnak Pancoast-tumorra, amikor a betegnek már típusos neuropathiás fájdalma van,

a fájdalom oldalán Horner-szindrómával. A daganat időben történő felismerése életet menthet! A daganatos fájdalom okai: daganat: 70-75%, onkológiai kezelés (műtét, sugárkezelés, kemoterápia): 20-25%, független a daganattól: 5-10% (például coxarthrosis)². Előrehaladott stádiumban és terminális állapotban a betegek 66-90%-a szenved kínzó fájdalom miatt.

A daganatos fájdalom gyógyszeres kezelése

Cél, hogy a megfelelő gyógyszerekkel a lehető legkisebbre enyhítsük betegeink fájdalmát, úgy, hogy ne jelentkezzenek elviselhetetlen mellékhatások. Első lépésben pár óra fájdalommentes alvást kell biztosítani, a következő

lépés, hogy nyugalomban ne legyen a betegnek fájdalma, a végső cél pedig, hogy a beteg aktív mozgáskor se érezzen fájdalmat (sajnos ennek a célnak az elérése multiplex ossealis áttét esetén irreális).

Didaktikus okokból a WHO 1986-ban leírta az úgynevezett analgetikus létrát, amelynek a lényege a fokozatosság¹. Ennek első lépcsőjében minor analgetikumot és adjuváns analgetikumot adunk; a második lépcsőben gyenge opioidot, minor analgetikumot és adjuváns analgetikumot; míg a harmadik lépcsőben erős opioidot, minor analgetikumot és adjuváns analgetikumot. Kínzó daganatos fájdalom kezelésekor teljesen felesleges az első vagy a második lépcső gyógyszereit rendelni, ez csak időhúzás volna, azonnal el kell kezdeni valamelyik erős opioid adását.

A leggyakoribb hibák a tumoros fájdalom gyógyszeres csillapításánál a következők: analgetikus létra szolgái követése, gyógyszerek nevetségesen alacsony dóziszú rendelése, monoterápia, adjuváns analgetikumok mellőzése³.

Minor analgetikumok

A minor analgetikumok között megemlíthető az acetilszalicilsav, a paracetamol, a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) és a metamizol.

Az acetilszalicilsav elsődleges javallata a gyulladással eredetű nociceptív fájdalom. Dózisa 500 mg 4 óránként, naponta maximum 4000 mg. Mellékhatásai a következők lehetnek: gyomornyálkahártya-károsodás, -erózió, -fekély, vesekárosodás. 12 éven aluli gyermekeknek tilos rendelni Reye-szindróma veszélye miatt.

A paracetamol fájdalom- és lázcsillapító, az acetanilid és a fenacetin közös metabolitja (1893). Hatásmechanizmusát az utóbbi években igazolták, bebizonyosodott, hogy a központi idegrendszerre hat. Dózisa 500–1000 mg, naponta maximum 4000 mg. Máj- és vesekárosodást okozhat. Túladagolásakor súlyos, akár halálos májelégtelenséget okoz, időben felismerve van antidotuma: az N-acetilcisztein és a metionin.

A NSAID-ok felosztását az **1. táblázat**, adagolásukat a **2. táblázat** mutatja.

A NSAID-ok mellékhatásai a következők lehetnek: gastrointestinalis, renalis, cardiovascularis (stroke, szívinfarktus) problémák, idegrendszeri tünetek (insomnia, zavartság, fejfájás, szédülés). Az ismert mellékhatások halálos szövődeményeket okozhatnak, ennek ellenére a NSAID-ok csontáttét fájdalom kezelésére

nélkülözhetetlenek. Gyakori hiba, hogy csontáttét esetén a kínzó fájdalomra valamilyen opioidot rendelnek önmagában, és mellőzik a NSAID-okat. Amennyiben lehetséges végbélkúp használatát javasoljuk (indometacin, diclofenac).

Ametamizol fájdalom- és lázcsillapító, simaizomgörcsgátló. Dózisa 500 mg 6 óránként. Mellékhatásként allergia, ritkán anaphylaxia, kiütés, agranulocytosis jelentkezhet. Ellenjavallata a pirazonallergia, a granulocytopenia és az anamnézisben szereplő agranulocytosis.

Gyenge opioidok

Gyenge opioid a tramadol, a dihidrokodein, a kodein, a hidrokodon – az utóbbi kettőt nem használjuk daganatos fájdalom enyhítésére.

A tramadol gyenge μ -opioid, valamint szerotonin- és noradrenalin-reuptake-gátló. A CYP2D6 bontja o-dezmetiltramadolra, és ennek van fájdalomcsillapító hatása. Dózisa 200–400 mg/nap. Mellékhatásai a következők

1. táblázat. A NSAID-ok felosztása

Szalicilátok	acetilszalicilsav
Propionsav-származékok	ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen
Acetecetsav-származékok	indometacin, ketorolac, diclofenac, aceclofenac
Oxicamok	piroxicam, meloxicam, lornoxicam
Fenamatok	mefenaminsav
Szulfonanilidek	nimesulid
Szelektív COX-2-gátlók	celecoxib, etoricoxib
Egyéb	nifluminsav

2. táblázat. A NSAID-ok dózisa

Diclofenac	50–100 mg	6–8 óránként
Aceclofenac	100 mg	12 óránként
Ibuprofen	200–400 mg	4–6 óránként
Flurbiprofen	50–100 mg	6–8 óránként
Indometacin	50–100 mg	maximum 200 mg
Meloxicam	7,5–15 mg	24 óránként
Naproxen	250–500 mg	12 óránként
Nimesulid	100 mg	12 óránként
Celecoxib	100–200 mg	12 óránként
Etoricoxib	1× 30 mg, maximum 1× 120 mg	24 óránként
Lornoxicam	4 mg	6–8 óránként

lehetnek: hányinger, hányás, szédülés, zavartság, székrekedés, szájszárazság, izomgörcsök, tachycardia, vérnyomásesés. Kerülő fluoxetinnel vagy paroxetinnel történő együttadása, mivel fokozódna szerotoninerg aktivitása, és fennállna a centrális szerotonszindróma (szapora pulzus, izzadás, tág pupillák, myoclonus, súlyosabb esetben hyperthermia, acidózis, sokkos állapot, halál) kialakulásának veszélye.

Erős opioidok

Erős opioid a morfin, az oxikodon, a fentanil, a hidromorfon, a metadon és a buprenorfin.

A morfin a gold standard, azaz a fájdalom és a szenvedés enyhítésére a leghatékonyabb μ -opioid⁴. 1 és 2%-os injekció, 12 órás hatású retard tabletta (10, 30, 60, 100 mg), valamint 4 órás hatású (10 és 20 mg tabletta) áll rendelkezésünkre. Aktív metabolitja, a morfin-6-glükuronid (M6G) hatékonyabb a morfinnál. A vese választja ki; a vesefunkció beszűkülése esetén vigyázni kell használatakor: csökkenteni kell a dózist, mert különben többek között légzési elégtelenséget okozhat.

Az oxikodon a tebain félszintetikus kivonata, μ -opioid-agonista. 10, 20, 40, 80 mg kizserelésben 12 órás hatású retard, valamint rövid hatású 5, 10, 20 mg tabletta rendelhető. Az egyetlen opioid, amit aktív transzport segít át a vér-agy gáton, így szintje az agyban többszöröse annak, amit gyengébb receptorkötődése miatt váránk. Az oxikodon-naloxon retard tabletta is többféle dózisban rendelhető (5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg). Az opioidok egyik legkellemetlenebb mellékhatása a székrekedés. A naloxon a bélben blokkolja az opioid-receptorokat, így megszünteti a székrekedést, majd a máj metabolizálja, így nem jut be a központi idegrendszerbe, tehát megmarad az oxikodon fájdalomcsillapító hatása.

A fentanil a morfinnál erősebb μ -opioid-agonista, transdermalis tapasz formában használjuk, 12, 25, 50, 75, 100 μ g/órás kizserelésben rendelhető. A tapaszt 72 óránként kell cserélni, kivételesen egyéni mérlegelés után 48 óránként. A betegek számára ez a legkényelmesebb alkalmazás, továbbá gégerák, nyelőcsőrak, nyelési képtelenség esetén az injekción kívül nincs más beviteli lehetőség. Csillapíthatatlan hányinger esetén szintén előnyös a transdermalis fentanil használata, igaz, ez is okozhat hányingert, de a tapaszt nem lehet kihányani. Cachexiás betegek számára nem javasolt rendelése. Láz esetén gyorsabban szívódik fel.

A hidromorfon μ - és κ -receptor-agonista. A morfinnál erősebb fájdalomcsillapító, jelenleg hazánkban nincs forgalomban.

A buprenorfin parciális μ -receptor-agonista, κ -receptor-antagonista. Bár parciális agonista, terápiás dózisban úgy

3. táblázat. Az erős opioidok adagolása

Opioid	Kezdeti egyszeri dózis	Dózisintervallum (óra)
morfininjekció	10–20 mg	4–6
morfin orális, rectalis; rövid hatású	10–30 mg	4
morfin orális; retard	10–30 mg	12
metadon	5–20 mg	6–8
oxikodon	10–20 mg	12
hidromorfon	4–8 mg	12
fentaniltapasz	25 μ g/óra	72
buprenorfintapasz	35 μ g/óra	72

4. táblázat. Az orális opioidok ekvivalenciája

	Erősség	10 mg orális morfinnak megfelelő dózisok
Dihidrokodein	0,1	100 mg
Hidromorfon	5	2 mg
Morfin	1	10 mg
Oxikodon	1,5	6,6 mg
Tramadol	0,1	100 mg

viselkedik, mint a tiszta μ -agonisták, azaz a fokozatos dózisemelés hatékonyabb fájdalomcsökkentést eredményez. Hazánkban transdermalis tapaszként (35 μ g/óra, 52,5 μ g/óra és 70 μ g/óra).

A 3. táblázatban az erős opioidok adagolása, a 4. táblázatban az opioidok ekvivalenciája van feltüntetve.

Az opioidok mellékhatásai a következők lehetnek: légzési elégtelenség, székrekedés, hányinger, hányás, vizketés, vizeletretenció. Az opioidok neurotoxikus mellékhatásai a szedáció, a kognitív funkciók károsodása, delírium, hallucinálás, myoclonus, görcsök, hyperalgesia. Az opioidok okozta neurotoxikus mellékhatások kezelési módja a következő: opioidrotáció, dóziscsökkentés, a folyadék- és elektrolit-háztartás rendezése, pszichostimulánsok adása. Az opioidok a következő perifériás szervrendszerekre hatnak: gyomor, vékony- és vastagbél, urogenitalis rendszer, bőr, immunrendszer.

Hányinger, hányás és csillapítása daganatos betegeknél

A hányingernek, hányásnak a következő gyakori okai lehetnek daganatos betegeknél: kemoterápia, biszfoszfonátok, monoklonális antitestek, sugárterápia, agyi daganatok (koponyaűri nyomásemelkedés), gastrointesti-

nalis daganatok, fájdalomcsillapítók (döntően opioidok, de NSAID-ok is).

Hányinger, hányás csillapítására a következő gyógyszerek használhatók: szerotoninreceptor- (5-HT-3) antagonisták, haloperidol csepp (dopamin D2-receptor-antagonista), metoclopramid (D2-receptor-antagonista, periférián kolinerg agonista), dexamethason (kortikoszteroid).

Opioidok okozta hányinger, hányás enyhítésére előnyösebb a haloperidol és/vagy a metoclopramid választása, kemoterápia okozta hányásra pedig az 5-HT-3-antagonisták).

Székrekedés és kezelése daganatos betegeknél

A székrekedés oka daganatos betegeknél a következők lehetnek: immobilitás, kevés étel és folyadék fogyasztása, fokozott folyadékvesztés, izomgyengeség, intestinalis obstrukció, gyógyszer mellékhatás, hypercalcaemia, hypokalaemia, idegrendszeri eltérések.

A székrekedés kezelése daganatos betegeknél a következő: megfelelő folyadékbevitel (2-3 liter naponta), gyümölcs és rostokban gazdag étel rendszeres fogyasztása, a fizikai aktivitás fokozása, kizárólag a periférián ható opioidreceptor-antagonista laxatívumok (n-metil-naltrexon, naloxegol).

Áttörő fájdalom és kezelése daganatos betegeknél

Az áttörő fájdalom az opioidokkal és adjuváns analgetikumokkal megfelelően kezelt betegeknél bármikor hirtelen fellépő fájdalom (breakthrough pain), ami körülbelül 30 percig tart.

Az áttörő fájdalom formái a következők: ismeretlen okú, spontán fellépő fájdalom; akaratlagos mozgásra, továbbá köhögés, tüsszentés, nyelés, székelés, vizelés hatására jelentkező, incidentális fájdalom. Az „end of dose” fájdalom igazából nem áttörő fájdalom; ilyenkor például 12 órás hatású tablettá szedése mellett a fájdalom már 10 óra múlva jelentkezik (megoldás: dózisemelés vagy gyakoribb gyógyszerbevitel).

Az áttörő fájdalom kezelésére van nem gyógyszeres lehetőség, így például masszázs, relaxáció, lokálisan hideg vagy meleg, illetve a TENS-kezelés.

Gyógyszeres lehetőség a gyorsan ható sublingualis, buccalis, intranasalis fentanylkészítmények volna, mivel azonban hazánkban ezek közül egyik sincs forgalomban (a szomszédos országokban mindhárom készítmény 100%-os támogatással rendelhető!), egyetlen lehetőségünk az áttörő fájdalom enyhítésére a subcutan morfininjekció. Használhatók még az adjuváns analgetikumok, a szteroidok és a neuropathiás fájdalomra javasolt gyógyszerek is (ez utóbbiakat összefoglalóan az **5. táblázat** mutatja be). A szteroidadás javallata az intra-

cranialis nyomásemelkedés, az idegek, plexusok kompressziója, a gerincvelő-kompresszió és a csontdaganat.

A daganatos fájdalom kezelése idegblokáddal

Néhány daganat által okozott kínzó fájdalom technikailag tökéletesen kivitelezett neurolyticus idegblokáddal teljesen megszüntethető, így a betegnek nem kell tovább szednie a kombinált, opioidokat is tartalmazó gyógyszereket.

A neurolyticus idegblokádot steril körülmények között, műtőben, legtöbbször képerősítő alatt, kontrasztanyag befecskendezésével végezzük. Az esetleges súlyos szövődmények elkerülése érdekében az idegblokádot csak az erre speciálisan felkészült szakorvos végezheti. Neurolysishez 80%-os alkoholt, 7%-os vizes fenolt, az intrathecalis befecskendezéshez hiperbárikus fenol-glicerint keveréket használunk.

A továbbiakban három olyan blokádot ismertetek, amelyekkel kitűnő, tartós fájdalommentesség érhető el.

A ganglion coeliacum blokádjá

A ganglion coeliacum a hasüreg legfontosabb szimpatikus ganglionja, az első ágyékcsgolyó magasságában retroperitonealisan az arteria coeliaca körül helyezkedik el. Három ideg rostjai találhatóak benne, így a nervus splanchnicus major, minor és minimus; a nervus vagus; továbbá a jobb oldali nervus phrenicus.

A ganglion coeliacum blokádjá a következő esetben javallott: felső hasi daganat okozta típusos epigastriális, övszerűen a hátba sugárzó fájdalom (gyomor-, hasnyálmirigy-, epehólyagrák, retroperitonealis tumor, nyirokcsomóáttétek, mellékvese-daganat)⁵. Kivitelezésének klasszikus technikája a *Kappis* által leírt, hason fekve kivitelezett blokáddal, amit két tűvel végzünk 20-20 ml 70-80%-os alkohol befecskendezésével. Az **1. ábrán** jól látható a két tű megfelelő helyzete, valamint a kontrasztanyag a rekeszszáron felmegy a thoracalis szakaszra is és kirajzolja a nervus splanchnicusokat, így az alkohol nemcsak a ganglion coeliacumban, hanem a praeganglionaris idegekre is hat.

Sikeres blokáddal esetén a hasi és deréktáji fájdalom jelentősen enyhül, átlagban 3-4 hónapon át; a blokáddal szükség esetén ismételtető (volt olyan betegünk, akinél 4 alkalommal ismételtük). Sokszor a korábban adott opioidokat nem kellett a betegeknél tovább szedniük.

A blokáddal szövődményei a következők lehetnek: hipotenzio, orthostaticus collapsus; hasmenés; epiduralis vagy intrathecalis befecskendezés (durva technikai hiba!); pneumothorax, chylothorax kialakulása; az aorta, a vena cava inferior, valamint a szegmentális lumbalis erek punkciója; zsigeri szervek sérülése; paraplegia; acetaldéhid-szindróma (kipirulás, palpitatio). A legsúlyosabb

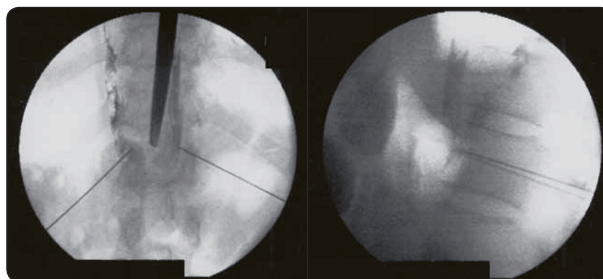
5. táblázat. A neuropathiás fájdalom gyógyszerei és hatásmechanizmusuk

Amitriptylin	Triciklikus antidepresszáns, monoamin-reuptake-gátló
Kapszaicin (topicalis)	A TRPV1- (vanilloid) receptoron előbb stimulálja, majd deszenzitizálja a C-rostokat
Carbamazepin	Feszültségfüggő Na-csatorna blokádjá
Dextrometophan	NMDA-receptor-antagonista
Duloxetine	A szerotonin- és noradrenalin-reuptake gátlása
Gabapentin	A feszültségfüggő Ca-csatorna α -2- δ -alegységéhez kötődve a fájdalomvezetéshez szükséges neurotranszmitter felszabadulásának gátlása. Újabb adatok szerint a locus coeruleusból leszálló gátló pályán is hat.
Lidocain (topicalis)	Perifériás Na-csatorna-blokád
Memantin	NMDA-receptor-antagonista
Oxcarbamazepin	Na- és Ca-csatorna-blokád
Oxycodon	μ -opioid-receptor-agonista
Pregabalin	Ugyanaz, mint a gabapentin
Tramadol	μ -opioid-receptor-agonista, monoamin-reuptake-gátló
Tapentadol	Opioidagonista és noradrenalinreuptake-gátló
Ketamin	NMDA-antagonista, gyenge μ -opioid- és κ -opioid-agonista, dopamin D2-receptor-agonista, szerotonin-, dopamin- és noradrenalinviszavétel-gátló

szövődmény a végleges paraplegia, ezért a blokádot csak helyi érzéstelenítésben lehet végezni, folyamatos neurológiai ellenőrzés mellett. A paraplegia oka a lumbalis gerincvelőt ellátó arteria spinalis anterior spasmusa vagy elzáródása. A gerincvelő artériás ellátását az alsó lumbalis szakaszon csak egy artéria, az arteria radicularis magna (Adamkiewicz-artéria) biztosítja, ez látja el az arteria spinalis arteriort. Az arteria radicularis magna az aorta bal oldalából ered egyénenként változóan; a ThXII és az LII csigolya magasságában, a bal oldali tü bevezetésekor alakulhat ki az arteria spasmusa, ami ha nem oldódik, végleges paraplegia kialakulásához vezet (több mint 800 coeliacum blokádot végeztem, egy esetben észleltem ezt a súlyos szövődményt, de a tüt azonnal kihúzza a spasmus szerencsére oldódott, így elkerültük a paraplegia kialakulását).

L5–S1 intratechalis neurolysis

E beavatkozás javallata a rákos eredetű gáttáji (S2–S4) fájdalom, aminek leggyakoribb oka végbéldaganat vagy a korábban operált tumor sacralis recidívája a keresztcsont vályulatában (ritkábban urethra-, vulvadaganat is állhat a háttérben). A betegek a tűrhetetlen fájdalom miatt nem tudnak ülni, volt olyan betegünk is, aki már több mint fél éve térdén állva ebédelt. A tumor okozta idegi károsodás miatt nemcsak fájdalma van a betegeknek, hanem a sacralis paraszimpatikus hálózat érintettsége miatt vizeletürítési nehezítettség, retenció is kialakul, így ál-

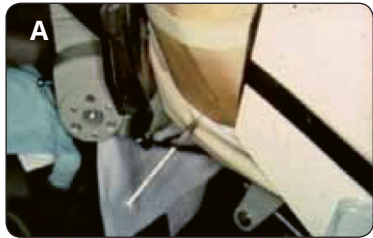


1. ábra. Kappis-féle ganglion coeliacum blokádj

landó katétert kell behelyezni. A székletürítés stomán keresztül lehetséges.

Az intratechalis neurolysis tökéletes hosszán tartó fájdalomcsillapítást eredményez, így a betegek a korábban nagy dózisban szedett opioid analgetikumok szedését elhagyhatják.

A neurolysis kivitelezése során a műtőasztalon a beteg ülő helyzetében az L5–S1 csigolyák között a középvo-nalban 20 gauge tűvel durapunkciót végzünk (**2.A ábra**), és pár ml liquor leengedése után adjuk be a hiperbárikus keveréket (10% fenol és 90% glicerin), maximum 1 ml-t. Már 0,2–0,3 ml keverék beadása után a korábban jajgató beteg boldogan jelzi, hogy szűnik a fájdalom. A beadás után 30 percig még a műtőasztalon marad a beteg ülő helyzetben, majd 1 órás megfigyelés után távozhat, akár kísérő nélkül is. Soha nem fordult elő mellékhatásként fejfájás, pedig a punkciót nem vékony tűvel végezzük.



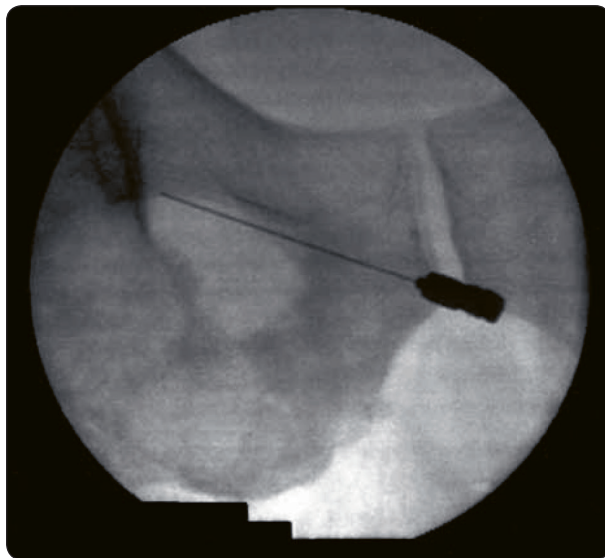
2.A és B ábra. L5-S1 csigolya közötti neurolysis, gáton áttörő rec-tumtumor

Amennyiben sterilen végezzük az eljárást, nincsenek szövődmények.

A **2.B ábrán** gáton áttörő rectumtumor látható; a neurolysis teljesen megszüntette a beteg fájdalmát, aki ezután 9 hónapon keresztül, haláláig nem szorult semmilyen analgetikumra.

Neurolyticus nervus obturatorius bloká

A neurolyticus nervus obturatorius bloká javallata olyan, szemérem- és ülőcsontáttét (**3. ábra**) miatt ki-



3. ábra. Prostatadaganatos beteg jobb oldali os ischii és os pubis áttéte

alakuló, éles, lokalizált, lágyéktáji fájdalom, amely mozdulatlanságra kényszeríti a beteget⁶. Több évtizede végünk kitűnő eredménnyel neurolyticus n. obturatorius blokádot, egyedül a világon. A bloká azonnal enyhíti a fájdalmat, átlagosan 2-3 hónapig, majd ismételhető. Az eljárást egy idős nőbetegünknel 3 éven keresztül átlagban 3 havonta végeztük el, és közben semmilyen analgetikumra nem volt szükség. Mozgásképtelen színész be-

tegünk sikeres bloká után folytathatta színészi pályafutását.

A blokádot Labat-féle klasszikus technikával végezzük, műtőasztalon a beteg hanyatt fekvő helyzetében az érintett oldalon az alsó végtagot abdukálva kitapintjuk a tuberculum pubicumot, ettől 1,5 cm-re lateralisan és 1,5 cm-rel lefelé csontos kontaktust keresve rászúrunk az os pubis alsó szárára, majd kissé visszahúzzuk a tűt, és kissé irányt változtatva, a szeméremcsont felső szárával párhuzamosan körülbelül 3-4 cm-t vezetjük. A tűn keresztül 5 ml 1%-os lidocain és 5 ml 7%-os vizes fenol keverékét adjuk be, így a fenol koncentrációja 3,5%, ami nem okoz motoros blokádot. A tű kihúzása után a beteg még 20 percig a műtőasztalon marad, és 30 perc megfigyelés után saját lábán távozhat.

Összegzés

A daganatos betegek sokszor hónapokon keresztül feleslegesen szenvednek a fájdalom miatt, sajnos hazánkban is. A fájdalomcsillapításra kitűnő gyógyszerek állnak rendelkezésünkre; ha ezeket megfelelő dózisban és rendszeres időpontban rendeljük, akkor nem kell a betegeknek szükségtelenül szenvedniük⁷. A gyógyszereket házi orvosok és szakorvosok egyaránt felírhatják. Az erős opioidok rendelését a kábítószer törvény írja elő, és lényegében a házi orvosok kompetenciája. Szükség esetén javasolt konzultálni az onkológiai fájdalomambulanciákkal.

A közleményben felsorolt speciális idegblokádot hazánkban jelenleg csak az Országos Onkológiai Intézetben végezzük.

Irodalom

1. WHO. Cancer Pain Relief. 1986.
2. Bonica JJ, Ventafridda V (eds). Pain of advanced cancer. Raven Press, 1979.
3. Embey-Isztin D. Daganatos fájdalom csillapítása. Onkológia 2012;2:107-9.
4. Embey-Isztin D. Gyakorlati fájdalomcsillapítás. 2. javított, bővített kiadás. Budapest: Medicina Kiadó; 2022.
5. Embey-Isztin D. Ganglion coeliacum bloká felső hasi daganatok okozta fájdalom kezelésére. Magyar Onkológia 1983;27:33-7.
6. Embey-Isztin D. The role of obturator nerve block to relieve pain due to cancer and osteoarthritis. Ideggyogy Sz 2009;62(7-8): 262-4.
7. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. Lancet 2011;377:2236-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60236-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60236-5)

**EREDETI
KÖZLEMÉNY****ORIGINAL ARTICLE**

Stroke-ot követő rehabilitáció eredménye rehabilitációs intézetben

DÉNES Zoltán^{1,2} , BOROSNYAY Kata¹ , MASÁT Orsolya^{1,2} ¹Országos Mozgásszervi Intézet; Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Agyszerültek Rehabilitációs Osztálya, Budapest²Semmelweis Egyetem, Rehabilitációs Medicina Tanszék, Budapest | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0109> | www.elitmed.hu**Levelező szerző**

(correspondent):
Dr. DÉNES Zoltán,
Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet; 1528 Budapest, Szanatórium u. 19.
E-mail: z.denes@rehabint.hu,
telefon: 06/1 391 1954
<https://www.orcid.org/0000-0003-3479-9159>

Érkezett:

2022. január 2.

Elfogadva:

2022. február 7.

Háttér és cél – Stroke-ot elszenvedett, majd kórházi fekvőbeteg-ellátásban, elsőbbségi rehabilitációban részesült betegek rehabilitációs eredményének vizsgálata, különös tekintettel a funkcionális állapotban bekövetkező változásokra.

Módszerek – Retrospektív leíró vizsgálat. A funkciózavarok mérése felvételtkor és kibocsátáskor a Barthel Indexszel és a Functional Independence Measure skálával történt.

A vizsgálat alanyai az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet Agyszerültek Rehabilitációs Osztályára 2018. január 1. és december 31. között stroke diagnózissal fekvőbeteg-rehabilitációra felvett betegek voltak.

Eredmények – A vizsgált egy év alatt 86, stroke-on átesett beteget kezeltek az osztályon. Ebből 82 beteg adatai (35 nő és 47 férfi) voltak teljes mértékben feldolgozhatók. Elsőbbségi rehabilitációban 59-en, programozhatóban 23-an részesültek, az előbbieket adataikat elemeztük. A stroke és a felvétel között átlagosan 36 nap (8–112) telt el. A stroke 20 betegnél vérzéses, 39 esetben ischaemiás volt. Az elsőbbségi rehabilitációra érkezett betegek átlagéletkora 56 év (22–88) volt. Az átlagos ápolási napok száma 84 nap (14–232) volt. Aphasia 26, dysarthria 11, dysphagia 12 esetben okozott problémát. Kognitív probléma miatt 31 esetben neuropszichológiai vizsgálat és tréning is történt, súlyosabb neglect szindrómát 9 betegnél észleltek. Hemiparesis mellett 14 esetben ataxia is nehezítette a rehabilitációt. A rehabilitáció eredményeként az átlagos Barthel Index a felvételi 32-ről 75-re emelkedett, az összesített FIM-érték 63-ról 97-re javult. A betegek 83%-a távozott otthonába, 64% önellátóvá, 73% járóképessé vált.

Következtetés – Az osztályon multidiszciplináris csapatmunka keretében végzett rehabilitációs tevékenység eredményeként

Stroke rehabilitation outcome in an inpatient neurological rehabilitation unit

Dénes Z, PhD; Borosnyay K, MD; Masát O, MD

Background and purpose – To examine the rehabilitation outcome of patients who have suffered a stroke and subsequently received priority rehabilitation in hospital inpatient care, with a focus on changes in functional status.

Methods – Retrospective descriptive study. Functional impairment was measured at admission and discharge using the Barthel Index and the Functional Independence Measure scale. The subjects of the study were patients admitted to the Brain Injury Rehabilitation Unit of the National Institute of Medical Rehabilitation for inpatient rehabilitation with a stroke diagnosis between January 1 and December 31, 2018.

Results – Eighty-six stroke patients were treated in 2018 at the unit. Data were available for 82 patients (35 women and 47 men). Fifty-nine patients with acute stroke participated at primary rehabilitation and 23 patients with chronic stroke were involved in secondary rehabilitation. Ischaemic stroke was diagnosed in 39 cases and haemorrhagic stroke in 20. Patients were admitted for rehabilitation on the mean of 36th day (range: 8-112) after stroke and length of stay at rehabilitation unit was 84 days (14-232). The mean age of the patients was 56 years (range 22-88). Speech and language therapist treatment was necessary for 26 patients with aphasia, for 11 patients with dysarthria, and for 12 dysphagic patients. Neuropsychologic examination and training was necessary at 31 patients, severe neglect was found in 9 cases, ataxia was found in 14 cases. As a result of rehabilitation Barthel Index changed from 32 to 75, and the FIM scale from 63 to 97. At the end of the rehabilitation the majority (83%) of the stroke patients could be discharged to home, 64% became independent in daily

az akut osztályokról átvett, elsőbbségi rehabilitációban részesült stroke-betegek rehabilitációja sikeres volt. Az akut osztályról az átlagnál súlyosabb funkciózavarral érkező betegek sikeres rehabilitációját a közel 40 éves tapasztalatnak és a jól szervezett multidiszciplináris teammunka eredményének tartjuk.

Kulcsszavak: stroke, neurorehabilitáció, Barthel Index, Functional Independence Measure

living activities, and 73% of them regained the ability to walk.

Conclusion – The rehabilitation of stroke patients transferred from the acute wards who received priority rehabilitation was successful as a result of the rehabilitation activities carried out in the ward as part of a multidisciplinary team approach. The successful rehabilitation of patients with above average functional impairment from the acute ward is attributed to almost 40 years of experience and well-organised multidisciplinary teamwork

Keywords: stroke, neurorehabilitation, Barthel Index, Functional Independence Measure

Az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet (OORI) Agysérültek Rehabilitációs Osztálya (ARO) bal esetben súlyos agysérülést szenvedett betegek rehabilitációjára szakosodott, Magyarországon egyedülállóan. Az osztály 1979. évi megalakulása óta fő profilja mellett stroke következtében fogyatékosná vált betegek rehabilitációját is végzi, különös tekintettel a fiatalabb (20–65 év közötti) páciensekre, akiknél még a munkába való visszatérés is felmerül. Az osztály az intézet új, korszerű épületébe költözve 40 ágyon végzi tevékenységét, 2013-tól korai részleggel kiegészülve. A nyolcágyas korai részleg lehetővé teszi, hogy az akut vagy az intenzív osztályokról a betegek korábban átkerülhessenek az intézetbe – így a másodlagos károsodások kialakulásának lehetősége csökkenthető. A súlyos agysérült betegek korábban átlagosan csak a 48. napon kerültek rehabilitációra. A korai részleg az akut ellátás után, akár a sérülést követő két héten belül, a stabil állapotú, Glasgow Coma Scale (GCS) 8 pont feletti súlyos agysérült betegek átvételére alkalmas, bár az akut osztályra történő, nem tervezett áthelyezések aránya esetükben magas, közel 30%-os. Ezen a részlegen a betegek aneszteziológus és intenzív terápiás, valamint rehabilitációs szakorvos felügyelete mellett, a rehabilitáció megkezdéséig állapotuknak megfelelő ellátást kapnak (ápolás, táplálásterápia, gyógytorna, korai fejlesztés, egyéni foglalkozások). Az átvétel előtt a súlyos agysérültek rehabilitációjában jártas rehabilitációs szakember konzílium keretében személyesen vizsgálja meg a beteget a neurointenzív vagy a neurológiai osztályon, és csak ezután kerülhetnek az arra alkalmas páciensek a részlegre. Az osztály és a részleg elsősorban a Központi Régió súlyos agysérült (traumás és egyéb szerzett agysérülés) betegellátását szolgálja, de az ország bármely részéről felvesznek betegeket előzetes telefonkonzultáció után. Az osztályon multidiszciplináris teammunka keretében végeznek neurorehabilitációs tevékenységet, amit 2006-ban az Európai Szakorvos Szövetség Rehabilitá-

ciós Medicina Szekciója (European Board of Physical and Rehabilitation Medicine UEMS Board of PRM) Magyarországon elsőként akkreditált. Az osztályon a rehabilitációs ápolás, fizioterápia, ergoterápia és gyógytorna mellett pszichológia, neuropszichológia, munkapszichológia, logopédia (beszéd- és nyelésterápia), táplálásterápia, zeneterápia, ritmus- és táncterápia, művészet- és állatasszisztált terápia egyaránt szolgálja a különböző funkciózavarral rendelkező agysérült betegek felépülését, állapotuk javulását. A betegek az osztályon végzett kezelések mellett az intézet központi terápiás egységeit (ergo-, sport-, fiziko-, hidroterápia és az új robotterápiás részleg) is igénybe veszik. Az osztály orvosai az UEMS Board által akkreditált PRM vizsgával rendelkeznek, oktató minősítést is szereztek. A gyógyító munka mellett a rehabilitációs oktatási tevékenységet (graduális és posztgraduális képzés) is az osztályról szervezik, ahol az osztály vezetője 2009. július 1-jétől a Semmelweis Egyetem docense és a Rehabilitációs Medicina Tanszék vezetője.

A közlemény célja 2018-ban az osztályon kezelt stroke-betegek rehabilitációs eredményének összefoglalása.

Betegek és módszer

A retrospektív leíró vizsgálat az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet (OORI) ARO-n 2018. január 1. és december 31. között stroke diagnózissal fekvőbeteg-rehabilitációra felvett betegek dokumentációjának feldolgozásával történt. A vizsgált egy év alatt 86, stroke-on átesett beteget kezeltek az osztályon az egyéb szerzett agysérült páciensek (például traumás, agyműtéten átesett, anoxiás) mellett. Ebből 82 beteg adatai voltak teljes mértékben feldolgozhatók (35 nő és 47 férfi). A négy beteg, akik kikerültek a vizsgálatból, 1–9 napot töltöttek rehabilitációs osztályon, majd poststroke-epilepszia, agydaganat-prog-

1. táblázat. Az 59, elsőbbségi rehabilitációban részesült beteg funkcionális skálával mért adatai a rehabilitáció előtt és távozáskor

	Felvételkor	Távozáskor	Javulás mértéke, pont
Barthel Index átlaga	32	75	43
FIM összes átlagpontszáma	63	97	34
Önellátás, átlag	19	31	12
Sphincterfunkció, átlag	7	12	5
Transzfer, átlag	9	16	7
Járóképesség, átlag	5	10	5
Kommunikáció, átlag	9	11	2
Szociális képességek, átlag	13	17	4

resszió, hydrocephalus miatt visszakerültek akut osztályra, rehabilitációs visszavételükre nem került sor; egy beteg önkényes távozó volt.

A funkciózavarok mérése felvételkor és elbocsátáskor a Barthel Indexszel (BI) és a Functional Independence Measure (FIM) skálával történt. A BI kitöltését a felvevő ápoló végezte, majd távozáskor az aktuálisan dolgozó ápoló. A FIM-skála a felvétel utáni első teammegbeszélésen konszenzussal került kitöltésre, majd a távozás előtti utolsó teamen készült el a záró FIM-értékelés.

Az osztályon rehabilitációs szakorvos által irányított multidiszciplináris teammunkában történt a betegek kezelése, állapotuktól, terhelhetőségüktől és a funkciózavaroktól függően reggel 7 órától délután 3 óráig. Az osztályos tevékenységek mellett alkalmasság esetén az intézet központi részlegein hidro-, sport-, ergo- és robotterápia is történt. Elsőbbségi rehabilitációban 59-en, programozható rehabilitációban 23-an részesültek. Elsőbbségi rehabilitáción az akut ellátást követő posztakut tevékenységet értjük, amikor a beteg a stroke primer ellátása után közvetlenül a rehabilitációs osztályra kerül, és megkezd a rehabilitációs programot. Programozható rehabilitáció esetében az időfaktor nem annyira lényeges a rehabilitációs szolgáltatás megkezdése szempontjából, ekkor viszont a rehabilitációs kezelés idejét jobban lehet tervezni.

A szerzők az 59, elsőbbségi rehabilitációban részt vevő beteg adatait dolgozták fel. Az elsőbbségi rehabilitációra érkezettek átlagéletkora a felvételkor 56 év (22–88) volt. Az aktivizáló ápolás, gyógytorna, fizioterápia mellett a logopédus teamegtagok napi rendszerességgel foglalkoztak az aphasia- (26 eset), a dysarthria- (11 eset) és a dysphagia- (12 eset) problémákkal. Kognitív probléma miatt neuropszichológiai vizsgálat és tréning 31 esetben történt, súlyosabb neglect szindrómát 9 betegnél észleltek, kezeltek. Hemiparesis mellett 14 esetben ataxia nehezítette a rehabilitációt.

Eredmények

A stroke és a rehabilitációra kerülés között átlagosan 36 nap (8–112) telt el. Ischaemiás stroke miatt 39 beteg, vérzéses stroke után 20 páciens részesült rehabilitációban. Az osztályon rehabilitációs ellátásban részesült stroke-betegek átlagos ápolási ideje 84 napig (14–232) tartott. A felvételre érkező betegek BI-átlaga 32, távozáskor 75 volt, az összesített FIM-érték 63-ról elbocsátásra 97-re emelkedett. A FIM-skála alapján az önellátás területén 19-ről 31-re javultak az értékek. A részletesebb FIM-adatokat az **1. táblázat** tartalmazza. A kezdeti és záró FIM-adatok alapján önellátás szempontjából teljes függőséget kezdetben 9 betegnél állapítottak meg, a többség csupán segítségre szorult, csak 1 páciens volt közel önálló, míg távozáskor csak 2 beteg mutatott teljes függőséget, önállóvá 38 beteg vált, 19 személy továbbra is segítségre szorult. A transzferek tekintetében a FIM-értékek 9-ről 16-ra javultak. Felvételkor mindössze 2 beteg volt önállóan járóképese, távozáskor viszont 43 (16 nem). Incontinentiával 38-an érkeztek, távozáskor 11 beteg maradt incontinens. Elbocsátáskor vizsgálva 48 páciens volt continens. A kommunikáció területén felvételkor 23-an szorultak segítségre, elbocsátáskor már csak 15-en. A kognitív funkciók tekintetében (szociális együttműködés, viselkedés, emlékezet) felvételkor 32 beteg szorult segítségre, míg elbocsátáskor csak 12. A rehabilitációt követően 49 páciens távozott otthonába, míg tízen másik intézménybe kerültek áthelyezésre. A 10 páciensből kettő cranioplasticára (malignus media szindróma), egy-egy ortopédműtetre (achillotomia), traumatológiára (compartment szindróma) került, míg két beteg a rehabilitációját a területileg illetékes intézményben folytatta. Akut osztályos elhelyezésre négy beteg esetében volt szükség. Két beteget idegsebészetre kellett áthelyezni, egyiket ventriculoperitonealis söntműtetre, a másik betegnél a söntszár eldugulása miatt revíziót vé-

geztek. Érsebészeti beavatkozásra volt szükség egy betegnél anaemizálódás, álaneurysma kialakulása miatt, ami a korábbi femoralis endovascularis beavatkozás területén alakult ki. Nefrológiára került át egy beteg, akinél vesedaganat gyanúja miatt kivizsgálás történt.

Megbeszélés

Az Amerikai Egyesült Államokban, Kanadában és az Európai Unió országaiiban a stroke utáni rehabilitáció végzése az irányelvek alapján rehabilitációs szakorvos (physical and rehabilitation medicine) vezetésével, multidiszciplináris teammunkában ajánlott^{1,2}. A kórházi fekvőbeteg-rehabilitáció esetében a minimum napi 3 órás rehabilitációs program szükségessége elfogadott. Jobb eredményeket közölnek az intenzív rehabilitációs programok alkalmazói – ilyenkor napirend alapján, több mint 3 óra foglalkozás van naponta, a szükségleteknek megfelelően a multidiszciplináris teammunka keretében a különböző teamtagok által. A szükséges logopédiai kezeléseket például nem heti két vagy három alkalommal, hanem minden nap végzik.

Magyarországon a stroke utáni szervezett rehabilitációnak közel 50 éves múltja van, az OORI-ban 1972-ben alakult a Hemiplégia Rehabilitációs Osztály³. Az OORI-ban jelenleg három fekvőbeteget ellátó osztály, az ARO, a Stroke utáni Rehabilitációs Osztály (SRO), a Vegyes Profilú Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály (VEMO), valamint a Nappali Kórház lát el stroke utáni rehabilitációs feladatokat.

Van érvényes hazai irányelv akut stroke-ellátásra⁴, és 2022-ben elkészült a stroke-rehabilitációs irányelv⁵ is, ez utóbbi az Amerikai Stroke Társaság rehabilitációs irányelvének⁶ adaptációja alapján a Magyar Rehabilitációs Társaság és a Rehabilitációs Egészségügyi Szakmai Kollégium Rehabilitáció, Fizikális Medicina és Gyógyászati Segédeszköz Tagozata összefogásával készült.

A stroke-ot követő első napokban ugyan nem a rehabilitáció élvez prioritást, de azt azonnal meg kell kezdeni, amint a beteg alkalmassá válik rá. Az akut ellátás időtartama sokszor nem tesz lehetővé érdemi rehabilitációs tevékenységet, csak a szövődmények vagy a másodlagos károsodások kialakulásának megelőzését. Az akut osztályról történő elbocsátás előtt minden esetben rehabilitációs szakembernek kellene felmérni a páciens rehabilitációs szükségletét és alkalmasságát^{2,6}. Ennek alapján kerülhet a beteg rehabilitációs osztályra, az otthonába vagy ápolási osztályra. A cél természetesen az, hogy a páciens a számára legmegfelelőbb ellátási helyre kerüljön.

Számos körülmény befolyásolja, hogy a beteg alkalmas-e rehabilitációra, így fizikai terhelhetősége, tanulási képessége, együttműködési készsége, kísérőbetegségei, életkora, szociális körülményei, a funkciózavarok mértéke és jellege, továbbá reális rehabilitációs cél megléte stb.

A rehabilitáció eszköztára az elmúlt két évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül. Kezdetben klinikai

kutatások keretében, majd a mindennapi gyakorlatban is megjelentek fejlett technikán alapuló eszközök, például rehabilitációs robotok. Ezek a terápiás eszközök eredményesen kiegészítik a „hagyományos” rehabilitációs eljárásokat. Az elmúlt évben pályázati úton ezeket a fejlett eszközöket sikerült beszerezni, majd eredményesen beépíteni az OORI mindennapi munkájába^{7,8}.

A stroke utáni rehabilitáció eredményességének mérésére több módszerrel is találkozhatunk világszerte. Régebben a BI-, majd a FIM-skála volt az elterjedtebb egységes funkcionális mérőeszköz, majd ezek az utóbbi időszakban kiegészültek a Funkcióképesség, Fogyatékoság és Egészség Nemzetközi Osztályozása (FNO) alkalmazásával. Mindezek mellett számos helyi vagy más igényekre kifejlesztett skála van még használatban (Scandinavian Neurological Stroke Scale, National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS; modified Rankin Scale, mRS). Az utóbbi időben az életminőség mérése is hangsúlyossá vált (Stroke Impact Scale, SIS és European Quality of Life Scale, EQ-5D). A szerzők által használt mindkét skála, a BI és a FIM is egyaránt jó eszköz a felvételi és elbocsátási funkcionális státusz mérésére, a kórházi rehabilitációt követő elbocsátási helyszín meghatározására, de még az osztályos rehabilitációs kezelés hosszának becsülésére is. Az Amerikai Egyesült Államokban korábban a FIM volt a legáltalánosabban használt, funkcióképességet felmérő skála, a biztosítók finanszírozási szerződéseiket is ennek használatához köthették. A Medicare finanszírozási politikájában változás történt, mert a 2000-es évek elején áttértek az Inpatient Rehabilitation Facility Prospective Payment System (IRF PPS) használatára. Ez egy prospektív finanszírozási rendszer, melyben meghatározott összeget fizetnek ki minden egyes kezelt páciens esetében; az összeg nagysága a beteg életkorától, károsodásától, funkcionális státuszától és kísérőbetegségeitől függ. Jelenleg még nincs olyan egységes funkcionális felmérés, ami az egész stroke-ellátás során, az akut kezeléstől a rehabilitáción át a járóbeteg-ellátásban is használatban lenne⁹. Magyarországon a rehabilitációs osztályokon korábban a BI-t használták, majd a FIM-et, de ma már kötelező az FNO használata az egységes szakmai elvárásoknak megfelelően, és a finanszírozáshoz is.

A stroke-ot szenvedett, funkciózavarral rendelkező betegek posztakut rehabilitációja vegyes profilú rehabilitációs osztályokon történik Magyarországon. Az OORI Finanszírozási és kontrolling osztályának adatai alapján, amit az OSAP-jelentések feldolgozásával készítenek évente, 2019-ben 13 769 stroke-esetet jelentettek a rehabilitációs osztályok; ezek kevesebb mint fele posztakut, vagyis elsőbbségi rehabilitáció volt, a többi programozható, vagyis régebbi stroke utáni ellátás volt.

Az adatok alapján 2019-ben az elsőbbségi rehabilitációban ellátottak száma 5610 volt, ami véleményünk szerint kevesebb, mint ahány funkciózavarral rendelkező stroke-betegnek arra szüksége lett volna az akut ellátást

követően. Annak ellenére, hogy elegendő rehabilitációs ágy és kapacitás van, nem kerül minden beteg rehabilitációra, aminek okát vizsgálni kellene, de az okok között lehet például szervezési nehézség, szakember- vagy szakmai ismerethiány, nem megfelelő betegmenedzselés vagy regionális probléma is. Az országban csak egy egyprofilú, kizárólag stroke-rehabilitációt végző osztály működik, az OORI Stroke utáni Rehabilitációs Osztálya (SRO), ami 40 ágyon évente közel 280 páciens rehabilitációját végzi. Az OORI ARO-ján ennél kevesebb, 80-100 stroke-beteg kerül rehabilitációra évente. A két osztály ellátási profilja különbözik egymástól. Az ARO-n a traumás agysérültek mellett inkább a fiatalabb, munkaképes korú, egyéb szerzett agysérülést elszenvedett betegekre fókuszálnak, valamint szövődményes betegeket is kezelnek. Amennyiben a beteg rehabilitációját szövődmény (contractura, decubitus) nehezíti, vagy a beteg mesterséges táplálásra szorul gasztrosztómán át vagy a nélkül, tracheakanüllel rendelkezik vagy multirezisztens kórokozóval fertőzött, továbbá ha ortopédiai műtét szükséges majd a mobilizáláshoz, a funkciójavításhoz, akkor is átvételre kerülhet a beteg. A stroke típusát vizsgálva az ARO-n 34%-os (20/59), míg az SRO-n 20%-os (26/125) volt a vérzéses stroke aránya. Az ARO-n a betegek átlagéletkora 8 évvel kevesebb (56/64 év), de a betegek közel egyformán 35 nap után kerültek át az akut osztályról, viszont az ARO-n 84 nap volt az átlagos ápolási idő, míg az SRO-n 55 nap¹⁰. Az ország többi rehabilitációs osztályán vegyes betegcsoporttal foglalkoznak, kisebb az elsőbbségi rehabilitáció aránya; az összehasonlításhoz tisztított adatokkal nem rendelkezünk, ezért eredményeinket inkább külföldi közleményekkel tudjuk összevetni.

O'Connor és munkatársai egy kisebb esetszámú közleményében 35 beteg (26 ischaemiás stroke), 57 éves átlagéletkorral, 36 nappal a stroke után került rehabilitációra, majd 59 napos kórházi fekvőbeteg-rehabilitációt követően 28 pácienset bocsátottak otthonukba¹¹. A betegek felvételi BI-átlaga 30, a kibocsátási 64 volt, ami nagyon hasonló (32, 75) saját adatainkhoz¹¹. Kanadai szerzők nagyobb betegcsoporton (2404 páciens) vizsgálták a stroke súlyossága mellett a fekvőbeteg-rehabilitációra érkezés idejét, a rehabilitáció hosszát és az elért funkcionális eredményeket ötéves periódusban¹². Enyhe (1237 páciens), közepes (1031) és súlyos (136) kategóriákat állítottak fel a FIM-értékek alapján. A stroke súlyossága jelentősen befolyásolta a rehabilitációs tevékenységet, a rehabilitáció hosszát, de a korai átvétel nem javította a kimenetel eredményét, nem csökkentette szignifikánsan a rehabilitáció idejét. A rehabilitációra való érkezés ideje 20, 28 és 38 nap volt, a FIM-érték átlagos javulása 16, 30, 31 pont volt. Jelentős különbséget nem tudtak kimutatni a rehabilitáció idejének csökkentésében vagy a funkcionális eredmények javulásában, ha ezeket a korai átvétel ideje alapján vizsgálták. Az átlagos ápolási idő 41, 86, 126 nap volt. Az enyhébb esetek hamarabb kerültek rehabilitáció-

ra és elbocsátás után nem szorultak segítségre otthonukban¹². Olasz szerzők 402 idősebb stroke-beteg rehabilitációs eredményeit vizsgálták 3 csoportban FIM-skálával¹³. Az 1. csoportba a kevésbé idősek, azaz a 65–74,9 évesek (145 páciens), a 2. csoportba a közepesen idősek, azaz a 75–84,9 évesek (206), míg a 3. csoportba az idősebbek, azaz a 85 év felettiek kerültek (51). A betegek komplex rehabilitációs programban vettek részt; a FIM-értékek mind a három csoportban emelkedtek, de a 3. csoportban, ahol a társbetegségek vagy az egyéb szövődmények (decubitus, infekciók) száma magasabb volt, kevésbé. Az első két csoportban az ápolási idő hosszabb volt, viszont a halálozás az idősebb csoportokban volt magasabb. A funkcionális eredményeket leginkább befolyásoló tényezők a kor, a korábbi stroke, a stroke súlyossága és a felvételi funkcionális státusz volt. A felvételi FIM-érték a 3 csoportban 36, 31, 25 volt, az elbocsátási érték pedig 71, 59, 42, így a javulás számadatai 35, 28, 17 pont voltak¹³.

A stroke-rehabilitáció hosszát nagy betegcsoporton vizsgálva 35 napnak találták (Kanadában közel 12 000 beteg); leginkább a felvételi motoros FIM-érték és az életkor befolyásolta az időtartamot¹⁴.

A korai és „agresszív” rehabilitáció előnyeit több szerző is vizsgálta. Horn és munkatársai prospektív, ötcentrumos kutatásukban például 831 közepesen súlyos és súlyos stroke-beteg esetében a korai átvétellel és nagy aktivitású terápiákkal (több mint napi 3 órás foglalkozásokkal) jobb rehabilitációs eredményt tudtak elérni. A vizsgálatban 67 éves átlagéletkorú betegeiket 15 nappal a stroke (75% ischaemiás) után vették át rehabilitációra, 57 összesített felvételi FIM-pontszámmal. Az agresszív, átlagosan 20 napos kezelés után 85 pontos FIM-értékkel bocsátották a betegeik 80%-át otthonukba¹⁵.

Összefoglalás

Az OORI ARO-n nemzetközi akkreditációval is rendelkező, rehabilitációs medicina szakorvos vezetésével történő, multidiszciplináris team-munka keretében végzett rehabilitációs tevékenység eredményeként az akut osztályokról átvett, elsőbbségi rehabilitációban részesült stroke-betegek 83%-a távozott otthonába, 64%-uk önellátóvá, 73%-uk járóképessé vált. Ezek az eredmények hasonlóak a nemzetközi eredményekhez. Összehasonlítva az amerikai adatokkal, az ARO-n hosszabb a stroke kialakulásától a rehabilitációs osztályra történő átkerülés és a rehabilitáció időtartama is. Ezt részben az akut osztályról több szövődménnyel, az átlagnál súlyosabb funkciózavarral érkező betegek kezelésével magyarázzuk, részben az átlagos ápolási időt megnyújtó, nehezebben megoldható szociális problémáknak tulajdonítjuk.

A nemzetközi szinten is sikeres rehabilitációs tevékenységet a közel 40 éves szakmai tapasztalatnak és a jól szervezett multidiszciplináris teammunka eredményének tartjuk.

Irodalom

1. *Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al.* Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:e98-e169. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>
2. *Küçükdevici AA, Sunnerhagen KS, Golyk V, et al.* Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM). *Eur J Phys Rehabil Med* 2018;4(6):957-70. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.18.05501-6>
3. *Fazekas G, Dénes Z, Fáy V, Urbán E, Szél I.* A neurológiai alapbetegség miatt fogyatékosá vált emberek rehabilitációjának szervezése Magyarországon. (Organization of rehabilitation of people with disabilities as a consequence of neurological conditions in Hungary). *Ideggyogy Sz* 2011;64(1-2):67-70.
4. Az akut stroke ellátásáról Magyar Stroke Társaság és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozata Stroke Irányelv gyűjtemény (diagnosztika és kezelés). *Ideggyogy Sz Proceedings* 2017(2):58-245.
5. A 002178 azonosítóval rendelkező, „A stroke utáni rehabilitáció” című egészségügyi szakmai irányelv 2022. 04. 13-án jelent meg az *Egészségügyi Közlöny* 2022. évi 6. számában. http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/3763/fajlok/2022_EuK_6_szam_EMMI_szakmai_iranyelv_1.pdf
6. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2016(June);47:98-169. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. *International Journal of Stroke* 2020;15(7):763-88.
7. *Arz G, Tóth A, Fazekas G, Bratanov D, Zlatov N.* Three-Dimensional Anti-Spastic Physiotherapy with the Industrial Robots of “REHAROB”. In: Proceedings of the 8th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR’2003). Daejeon, Korea: KAIST; 2003. p. 215-8.
8. *Fazekas G, Tavaszi I.* The future role of robots in neuro-rehabilitation. *Expert Rev Neurother* 2019;19(6):471-3. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1617700>
9. *Myzoon A, Rachael F, Terry Q, et al and VISTA Collaboration.* How well do standard stroke outcome measures reflect quality of life? *2013;44(11):3161-5.*
10. *Treml O, Papp E, Dénes Z, Fazekas G.* Stroke-ot követően elsősbségi rehabilitációban részesülő betegek adatainak elemzése. *Rehabilitáció* 2019;29(2-3):115.
11. *O’Connor RJ, Beden R, Pilling A et al.* What reductions in dependency costs result from treatment in an inpatient neurological rehabilitation unit for people with stroke? *Clin Med (Lond)* 2011;11(1):40-3. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-1-40>
12. *Tanlaka E, King-Shier K, Green T, et al.* Inpatient Rehabilitation Care in Alberta: How Much Does Stroke Severity and Timing Matter? *Can J Neurol Sci* 2019;46(6):691-701. <https://doi.org/10.1017/cjn.2019.276>
13. *Zucchella Ch, Consilvio M, Iacoviello L, et al.* Rehabilitation in oldest-old stroke patients: a comparison within over 65 population. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019;55(2):148-55. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.18.05297-8>
14. *Grant Ch, Goldsmith CH, Anton HA.* Inpatient stroke rehabilitation lengths of stay in Canada derived from the National Rehabilitation Reporting System, 2008 and 2009. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(1):74-8. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.014>
15. *Horn SD, DeJong G, Smout RJ, Gassaway J, James R, Conroy B.* Stroke rehabilitation patients, practice, and outcomes: is earlier and more aggressive therapy better? *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(12 Suppl 2):S101-14. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.09.016>

Az *Ideggyógyászati Szemle* legjobb 2022-ben megjelent eredeti közlemény díját a következő tanulmány nyerte:

Új, innovatív prognóziskalkulátor áttétes gerinctumoros betegek számára

*(New, innovative prognosis calculator
for patients with metastatic spinal tumors)*

Mezei Tamás, Báskay János, Pollner Péter, Horváth Anna,
Nagy Zoltán, Czigléczi Gábor, Banczerowski Péter

Ideggyógyászati Szemle 2022;75(3-4):117-127.

<https://doi.org/10.18071/isz.75.0117>

A szerzők egyéves előfizetést kapnak az *Ideggyógyászati Szemlére*.

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Median to ulnar nerve comparison on diagnosis of carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy – A neurophysiological study

Murat ALEMDAR

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

 | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0115> | www.elitmed.hu**A nervus medianus és a nervus ulnaris összehasonlítása a carpalis alagút szindróma diagnosztikájában diabeteses polineuropathiás betegekénél – neurofiziológiai vizsgálat**

Alemdar M, MD

Correspondence:

Dr. Murat ALEMDAR,
Sakarya Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji A.D., 2. Kat,
Adnan Menderes c., Sağlık s.,
No: 195, 54100, Adapazarı,
Sakarya, Turkey
Telephone: +90-532-2032744,
e-mail: dr.alemdar@gmail.com
<https://www.orcid.org/0000-0001-7127-3119>

Érkezett:

2021. szeptember 27.

Elfogadva:

2022. január 29.

Background and purpose – To analyze the utility of median nerve (MN) to ulnar nerve (UN) comparative parameters on the diagnosis of carpal tunnel syndrome (CTS) in diabetic patients with distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy (DSMPNP).

Methods – Patients who were referred to our electroneuromyography laboratory within the last two years were included. We compared the diagnostic accuracy values of traditional MN conduction parameters, and the MN-to-UN comparative tests on electrodiagnosis of CTS between the patients with DSMPNP involving the nerves of upper and lower extremities (UEI-positive group), and the ones without the involvement of upper extremities (UEI-negative group).

Results – There were 64 upper extremities in the UEI-positive group and 70 patients in the UEI-negative group. The most accurate traditional parameter was MN distal motor latency (DML) with a diagnostic accuracy of 70.2% whereas the most accurate comparative technique was the second lumbrical-interosseous DML difference (2L-INT DMLD) with an accuracy of 81.3%. ($p=0.03$). In addition, when compared diagnostic accuracy values of MN parameters with their corresponding comparative parameters in the UEI-positive group which carries the major diagnostic challenges for detecting co-morbid CTS, MN to UN minimum F wave latency (mFWL) difference, SNAP amplitude ratio on the ring finger (RF), and 2L-INT DMLD had higher accuracy values than MN mFWL, MN SNAP amplitude on RF, and MN DML on lumbrical muscle, respectively ($p<0.05$ for all comparisons).

Háttér és cél – Annak elemzése, hogy mennyire hasznos a nervus medianus (MN) és a nervus ulnaris (UN) paramétereinek összehasonlítása distalis szimmetrikus szenzomotoros polyneuropathiában (DSMPNP) szenvedő diabeteses betegek carpalis alagút szindrómájának (CTS) diagnosztizálásában.

Módszerek – Azokat a betegeket vontuk be, akiket az elmúlt két évben beutaltak electroneuromiográfiás laboratóriumunkba. Összehasonlítottuk a hagyományos MN-vezetési paraméterek és az MN-UN összehasonlító tesztek diagnosztikus pontosságát a CTS elektrodiagnosztikájában a felső és alsó végtagok idegeit érintő DSMPNP-s betegek (UEI-pozitív csoport) és a felső végtagok érintettsége nélküli betegek (UEI-negatív csoport) között.

Eredmények – Az UEI-pozitív csoportban 64 felső végtag, az UEI-negatív csoportban pedig 70 beteg volt. A legpontosabb hagyományos paraméter az MN distalis motoros latenciája (DML) volt 70,2%-os diagnosztikus pontossággal, míg a legpontosabb összehasonlító technika a második lumbricalis-interossealis DML-különbség (2L-INT DMLD) volt 81,3%-os pontossággal ($p = 0,03$).

Ezenkívül, amikor az MN-paraméterek diagnosztikus pontossági értékeit összehasonlítottuk a nekik megfelelő összehasonlító paraméterekkel az UEI-pozitív csoportban, ami a legnagyobb diagnosztikai kihívást hordozza a társbetegség CTS kimutatásában, az MN-UN minimális F-hullám-latencia (mFWL) közötti különbség, a SNAP amplitúdó aránya a gyűrűsujjon (RF) és a 2L-INT DMLD nagyobb pontossággal bírt, mint az MN mFWL, az MN SNAP amplitúdó az RF-en,

Conclusion – MN to UN comparative studies have high accuracy values in electrodiagnosis of CTS in DSMPNP. In particular, 2L-INT DMLD could be helpful to overcome the diagnostic difficulty in the presence of UEI as an additional conduction technique.

Keywords: diabetes mellitus, polyneuropathy, carpal tunnel syndrome

illetve az MN DML a lumbicalis izmon ($p < 0,05$ minden összehasonlításnál).

Következtetés – Az MN és az UN összehasonlító vizsgálatai magas pontosságú értékekkel rendelkeznek a CTS elektrodiagnosztikájában DSMPNP-ben. Kiegészítő konduktív technikaként különösen a 2L-INT DMLD segíthet az UEI esetén jelentkező diagnosztikai nehézség leküzdésében.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, polyneuropathia, carpalis alagút szindróma

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common mononeuropathy and second most common type of neuropathy after distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy (DSMPNP) in patients with diabetes mellitus (DM)¹⁻⁴. The prevalence of CTS is 2%–3% among the general population^{5, 6} whereas it is as high as 7% to 16% in diabetics⁷⁻¹⁰. Although a few controversial reports were also present^{11, 12}, many researchers reported the DM as a major risk factor for CTS¹³⁻¹⁸. It is not easy to document the presence of CTS in patients with DSMPNP based on clinical features as both disorders may cause similar symptoms. In addition, electrodiagnosis of CTS has particular difficulties in patients with DSMPNP as both disorders could cause analogous conduction impairments of the median nerve (MN).

Transcarpal motor and sensory nerve conduction studies (NCSs) are used to establish the impaired conduction of MN through the wrist to document the presence of CTS. Traditional MN conduction parameters recorded in a standard NCS include wrist-to-finger sensory conduction velocity (SCV), wrist-to-finger distal sensory onset latency (DSOL), sensory nerve action potential (SNAP) amplitude, wrist-to-abductor pollicis brevis (APB), muscle distal motor latency (DML), forearm motor conduction velocity (MCV), and minimum F wave latency (mFWL). However, previous studies showed a wide range of sensitivity and specificity for these parameters in electrodiagnosis of CTS¹⁹⁻²⁴. Therefore, a variety of methods has been offered to increase the diagnostic accuracy of NCSs. Among them, comparative MN-to-ulnar nerve (UN) conduction techniques have been revealed to have satisfactory diagnostic powers in many previous studies²⁴⁻³². DSOL difference (DSOLD) of MN on second -to-UN on the fifth finger, SCV difference between UN (wrist-to-fifth finger) and MN (wrist-to-second finger) and MN to UN SNAP amplitude ratio on those segments, MN-thenar to UN-hypothenar DML difference (DMLD), MN-thenar to UN-hypothenar mFWL difference (mFWLD), MN to UN DSOLD on the ring finger

(RF), SNAP amplitude ratio on RF, and second lumbical-interosseous DMLD (2L-INT DMLD) are main types of these techniques.

Transcarpal conduction abnormalities of MN in the presence of normal ipsilateral UN conduction are accepted as the main indicators of CTS. However, this method relying traditional conduction studies of MN and UN could not be applicable in many patients with DSMPNP that involved the upper extremities, because both disorders may cause similar conduction abnormalities on MN, and many diabetic patients have also conduction abnormalities of UN in the context of polyneuropathic involvement³³⁻³⁶. Although several previous studies reported on the usefulness of various parameters to document CTS in the presence of DSMPNP, there is no any consensus on which ones give more accurate results³⁵⁻³⁷. To the best of our knowledge, there is no any research analysing the diagnostic accuracy values of those parameters in patients with polyneuropathic involvement on both of upper and lower extremities, and ones with involvement on the lower extremities only. In this study, we aimed to calculate the diagnostic accuracy values of traditional and comparative conduction parameters in electrodiagnosis of CTS in patients with DSMPNP and to determine whether these values are different between those subgroups of involvement or not.

Subjects and methods

Population

The population of the present study is composed of the subjects who were referred to the electroneuromyography (ENMG) laboratory of Sakarya University Education and Research Hospital for upper limbs NCSs within the last two years. Patients having type-2 DM according to the criteria of the American Diabetes Association were enrolled³³. The study protocol was in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the Local Medical Ethics Committee of Sakarya University.

ABBREVIATIONS

2L-INT DMLD: second lumbrical-interosseous distal motor latency difference	median nerve on wrist-to-second finger segment
ADM: abductor digiti minimi	MN SCV- II: sensory conduction velocity of median nerve on wrist-to-second finger segment
AH: abductor hallucis	MN SNAP ampl- II: sensory nerve action potential amplitude of median nerve on wrist-to-second finger segment
ampl: amplitude	msec: millisecond
APB: abductor pollicis brevis	mV: milivolt
CTS: carpal tunnel syndrome	NCS: nerve conduction study
CMAP: compound muscle action potential	PN: peroneal nerve
DM: diabetes mellitus	P-to-F: poplitea to fibular head
DML: distal motor latency	RF: ring finger
DMLD: distal motor latency difference	SCV: sensory conduction velocity
DSMPNP: distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy	SCVD: sensory conduction velocity difference
DSOL: distal sensory onset latency	SNAP: sensory nerve action potential
DSOLD: distal sensory onset latency difference	TN: tibial nerve
EDB: extensor digitorum brevis	UEI: upper extremity involvement
ENMG: electroneuromyography	UN: ulnar nerve
LL: lower leg	UN DSOL- V: distal sensory onset latency of ulnar nerve on wrist-to-fifth finger segment
m/sec: meter per second	UN SCV - V: sensory conduction velocity of ulnar nerve on wrist-to-fifth finger segment
Lumbr: lumbrical muscle	UN SNAP ampl- V: sensory nerve action potential amplitude of ulnar nerve on wrist-to-fifth finger segment
MCV: motor conduction velocity	
micV: microvolt	
mFWL: minimum F wave latency	
mFWLD: minimum F wave latency difference	
MN: median nerve	
MN DSOL- II: distal sensory onset latency of	

Medical history and clinical findings of the patients (presence of recurring night-time or activity-related numbness on two of the first three fingers, presence of positive Tinel/Phalen's test, MN sensory or motor deficits) were all noted on the first page of the ENMG result report. We included the patients with DSMPNP with or without co-existing CTS. Patients with a history of carpal tunnel release operation, a sign of UN entrapment neuropathy, plexopathy, cervical radiculopathy, neuromuscular junction, or muscle diseases were excluded.

Procedure

The patients were examined by the author with the use of a 4-channel ENMG tool (Nihon Kohden, Neuropack, Tokyo, Japan) according to the American Association of Electrodiagnostic Medicine practice guidelines³¹. Compound muscle action potentials (CMAPs) were recorded from APB muscle for MN, abductor digiti minimi (ADM) muscle for UN, abductor hallucis (AH) muscle for tibial nerve (TN), and extensor digitorum brevis (EDB) muscle for peroneal nerve (PN) by surface electrodes. Sensory

nerve action potentials (SNAPs) were recorded from the second and fourth digit for MN, and the fourth and fifth digit for UN by using ring electrodes, antidromically. Surface electrodes were placed on the midpoint of the skin posterior to the lateral malleolus for the sural nerve (SN). Minimum F wave latency (mFWL) was measured for MN, UN, and TN. Elicitation of at least six F wave responses upon sixteen repetitive simulations was warranted for the mFWL recording. In addition, motor NCSs of MN to lumbrical and UN to interosseus muscles were performed with equal distances from their stimulation points on the wrist.

Reference values for NCS parameters used in our ENMG laboratory are as follows: MN SCV (wrist-to-second finger) > 44 m/sec, MN SNAP amplitude on second finger > 15 μ V, MN DML on APB < 4.20 msec, MN forearm MCV > 49 m/sec, MN CMAP amplitude on APB > 5 mV, UN SCV (wrist-to-fifth finger) > 44 m/sec, UN SNAP amplitude on fifth finger > 12 μ V, UN DML on ADM < 3.3 msec, UN forearm MCV > 49 m/sec, UN across elbow MCV > 44 m/sec, UN CMAP amplitude on ADM > 5 mV, MN minimum F wave latency < 29 msec,

Table 1. Comparison of NCS results of upper extremities between UEI-negative and UEI-positive hands

NCS Parameter	UEI-negative Grp (means ± SD)	UEI-positive Grp (means ± SD)	p*	NCS Parameter
MN DSOL- II	3.47 ± 0.59	3.58 ± 0.59	0.316	MN DML to Lumbr
MN SCV- II	40.83 ± 5.51	40.25 ± 6.33	0.593	MN CMAP ampl on Lumbr
MN SNAP ampl- II	11.69 ± 5.34	10.13 ± 6.49	0.155	UN DML to Inteross
MN DSOL to RF	3.81 ± 0.75	3.71 ± 0.49	0.431	UN CMAP ampl on Inteross
MN SNAP on RF	6.18 ± 3.90	5.70 ± 4.21	0.530	MN min FWL
MN DML to APB	4.60 ± 1.03	4.88 ± 1.17	0.150	UN min FWL
MN forearm MCV	48.87 ± 3.92	45.95 ± 5.57	< 0.001	TN DML on AH
MN CMAP ampl on APB	10.48 ± 4.26	9.68 ± 3.64	0.246	TN MCV
UN DSOL- V	2.67 ± 0.33	2.97 ± 0.41	< 0.001	TN min FWL
UN SCV - V	45.92 ± 4.83	41.44 ± 4.59	< 0.001	TN CMAP ampl
UN SNAP ampl- V	11.50 ± 6.67	8.51 ± 5.96	0.009	PN DML on EDB
UN DSOL on RF	2.86 ± 0.33	3.21 ± 0.46	< 0.001	PN LL MCV
UN SNAP ampl on RF	8.58 ± 5.49	6.90 ± 5.73	0.111	PN P-to-F MCV
UN DML on ADM	2.80 ± 0.24	3.38 ± 0.43	< 0.001	PN CMAP ampl
UN forearm MCV	54.29 ± 4.35	46.80 ± 5.53	< 0.001	SN DSOL
UN across-elbow MCV	55.23 ± 7.10	47.70 ± 8.50	< 0.001	SN SCV
UN CMAP ampl on ADM	11.50 ± 6.67	8.51 ± 5.96	0.009	SN SNAP ampl

*Student t test

Table 2. The distribution of nerve conduction study results between study subgroups

	Negative UEI + negative CTS (Gp1; n=24)	Positive UEI + negative CTS (Gp2; n=39)	p* (Gp1 vs. Gp2)	Negative UEI + positive CTS (Gp3; n=46)	Positive UEI + positive CTS (Gp4; n=25)
MN DSOL - II (msec)	3.19 ± 0.43	3.44 ± 0.55	0.060	3.64 ± 0.61	3.87 ± 0.56
MN SCV - II (m/sec)	42.73 ± 4.88	41.98 ± 5.99	0.605	39.65 ± 5.61	36.59 ± 5.54
MN SNAP ampl - II (µV)	11.75 ± 4.19	10.80 ± 7.19	0.559	11.65 ± 5.99	8.73 ± 4.56
MN DSOL to RF (msec)	3.39 ± 0.31	3.64 ± 0.44	0.019	4.07 ± 0.83	3.87 ± 0.57
MN SNAP ampl on RF (µV)	6.60 ± 4.70	5.55 ± 4.33	0.384	5.92 ± 3.36	6.03 ± 4.05
MN DML to APB (msec)	4.01 ± 0.54	4.48 ± 0.63	0.004	4.92 ± 1.10	5.54 ± 1.53
MN MCV (m/sec)	47.59 ± 3.30	45.20 ± 5.87	0.073	49.55 ± 4.09	47.16 ± 4.92
MN mFWL (msec)	28.70 ± 2.25	32.09 ± 3.58	<0.001	29.75 ± 3.06	31.44 ± 2.83
MN CMAP ampl on APB (mV)	10.84 ± 3.62	10.56 ± 3.48	0.761	10.29 ± 4.59	8.24 ± 3.50
MN DML to Lumbr (msec)	3.80 ± 0.38	4.33 ± 0.58	<0.001	4.84 ± 1.37	5.11 ± 1.54
UN DSOL -V (msec)	2.74 ± 0.30	3.00 ± 0.49	0.022	2.63 ± 0.34	2.91 ± 0.25
UN SCV -V (m/sec)	43.95 ± 5.02	40.77 ± 5.29	0.024	45.60 ± 4.68	42.45 ± 2.73
UN SNAP ampl -V (µV)	10.95 ± 5.33	7.75 ± 6.31	0.046	11.80 ± 7.33	9.67 ± 5.30

UEI-negative Grp (means ± SD)	UEI-positive Grp (means ± SD)	p*
4.48 ± 1.23	4.63 ± 1.11	0.482
3.14 ± 1.43	3.01 ± 1.49	0.605
3.46 ± 0.35	3.92 ± 0.57	< 0.001
6.44 ± 2.79	5.85 ± 2.70	0.216
29.39 ± 2.83	31.84 ± 3.30	< 0.001
28.13 ± 2.44	32.23 ± 3.19	< 0.001
4.31 ± 1.07	5.09 ± 1.28	< 0.001
37.50 ± 3.80	35.23 ± 4.14	0.002
58.87 ± 5.67	62.47 ± 6.76	0.002
5.85 ± 3.52	4.21 ± 3.23	0.013
3.94 ± 0.75	4.55 ± 1.34	0.018
39.26 ± 7.95	36.19 ± 4.50	0.013
44.46 ± 7.48	37.93 ± 5.48	< 0.001
2.27 ± 1.89	2.21 ± 1.73	0.865
3.16 ± 0.46	3.27 ± 0.54	0.257
39.36 ± 5.53	37.43 ± 4.78	0.060
6.96 ± 3.45	5.29 ± 3.04	0.010

p* (Gp3 vs. Gp4)	p# (Gp1 to Gp4)
0.190	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.060	0.002 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.073	0.315 (Gp1≈Gp2≈Gp3≈Gp4)
0.401	<0.001 (Gp3>Gp2>Gp1,Gp4>Gp1, Gp3≈Gp4, Gp2≈Gp4)
0.918	0.814 (Gp1≈Gp2≈Gp3≈Gp4)
0.057	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.035	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.026	<0.001 (Gp2≈Gp4>Gp1≈Gp3)
0.061	0.082 (Gp1≈Gp2≈Gp3≈Gp4)
0.458	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp2>Gp1)
<0.001	<0.001 (Gp2≈Gp4>Gp1≈Gp3)
0.004	<0.001 (Gp1≈Gp3>Gp2≈Gp4)
0.221	0.041 (Gp1≈Gp3>Gp2≈Gp4)

UN minimum F wave latency < 29 msec, TN DML on AH < 6.0 msec, TN MCV > 39 m/sec, TN minimum F wave latency < 55 msec, TN CMAP amplitude on AH > 3 mV, PN DML on EDB < 5.0 msec, PN MCV > 39 m/sec, PN CMAP amplitude on EDB > 2 mV, SN SCV > 39 m/sec, SN SNAP amplitude > 8 μV. Electrodiagnosis of DSMPNP is based on obtained abnormalities in NCS parameters using these reference values of our laboratory. Abnormal conduction results other than the findings of compressive neuropathy in one or more nerves in upper limbs in addition to one or more nerves in lower limbs are accepted as indicators of DSMPNP. The neurophysiological study is extended if a suspicious finding is observed (such as signs of ulnar compressive neuropathy, radiculopathy, etc).

Conduction abnormalities indicating diffuse involvement of both sensory and motor fibres of UN without any sign of focal compression were accepted as upper extremity involvement (UEI) of DSMPNP. The study population was divided into UEI-positive and UEI-negative groups, and then further classified according to clinical diagnoses of CTS as UEI-positive + CTS-positive group, UEI-positive + CTS-negative group, UEI-negative + CTS-positive group, and UEI-negative + CTS-negative group for the statistical analysis.

Statistics

All data were analysed using VassarStats (©Richard Lowry 1998-2021, USA). A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. After tests for normality, differences between the means of the groups and subgroups were tested by independent sample t-test for normally distributed data and Mann-Whitney U test for the data not normally distributed. ANOVA was used to test the possible differences between the averages of multiple groups in normally distributed data, and Kruskal-Wallis H test for the data not normally distributed. The Chi-square test/χ² or Fisher Exact Probability Test was used to consider the distribution of categorized variables.

The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy values in the diagnosis of CTS were reported for each parameter with its best cut-off point determined for the whole group, and each study group separately. Accuracy values obtained with these two methods were compared with the test for significance of the difference between two independent proportions using the z-ratio.

Results

NCS recordings of 134 hands belonging to 70 patients (35 females and 35 males) with DSMPNP were included. The mean age was 63.2±9.5 (range: 39–85 years, median age: 63 years). The mean disease age of DM was 12.0±8.8 (range: 1–38 years; median disease age: 10 years). Clini-

Continuation of Table 2

	Negative UEI + negative CTS (Gp1; n=24)	Positive UEI + negative CTS (Gp2; n=39)	p* (Gp1 vs. Gp2)	Negative UEI + positive CTS (Gp3; n=46)	Positive UEI + positive CTS (Gp4; n=25)
UN DML (msec)	2.82 ± 0.29	3.45 ± 0.46	<0.001	2.79 ± 0.22	3.27 ± 0.36
UN MCV (m/sec)	52.44 ± 4.13	44.71 ± 5.39	<0.001	55.25 ± 4.19	50.07 ± 4.00
UN across-elbow MCV (m/sec)	53.52 ± 6.48	46.31 ± 9.59	0.047	56.12 ± 7.32	49.86 ± 6.00
UN mFWL (msec)	28.78 ± 2.58	33.64 ± 3.06	<0.001	27.80 ± 2.33	30.03 ± 1.90
UN CMAP ampl (mV)	11.84 ± 3.32	10.35 ± 4.33	0.155	12.59 ± 2.62	11.75 ± 3.15
DSOLD of MN on 2nd -to-UN on 5th finger	0.45 ± 0.32	0.44 ± 0.49	0.948	1.05 ± 0.50	1.01 ± 0.54
SCVD of MN on 2nd -to-UN on 5th finger	1.22 ± 5.97	-0.84 ± 6.32	0.214	6.14 ± 5.32	6.46 ± 6.65
SNAP ampl ratio of MN on 2nd- to-UN on 5th finger	1.26 ± 0.69	2.52 ± 3.73	0.109	1.27 ± 1.04	0.91 ± 0.38
MN on APB-to-UN on ADM DMLD	1.20 ± 0.45	1.03 ± 0.74	0.307	2.13 ± 1.08	2.27 ± 1.58
MN -to-UN mFWLD	-0.08 ± 1.77	-1.55 ± 2.10	0.006	1.87 ± 2.46	1.39 ± 2.74
DSOLD of MN-to-UN on RF	0.45 ± 0.35	0.36 ± 0.48	0.474	1.25 ± 0.80	0.89 ± 0.65
SNAP ampl ratio of MN-to-UN on RF	1.38 ± 1.22	1.37 ± 1.05	0.974	0.77 ± 0.81	0.83 ± 0.49
2L-INT DMLD	0.28 ± 0.28	0.22 ± 0.57	0.640	2.79 ± 0.22	3.27 ± 0.36
TN DML (msec)	4.20 ± 1.18	5.42 ± 1.40	0.001	4.37 ± 1.02	4.63 ± 0.95
TN MCV (m/sec)	37.09 ± 3.51	34.90 ± 3.40	0.025	37.71 ± 3.96	35.68 ± 5.02
TN mFWL (msec)	58.42 ± 4.85	63.83 ± 7.24	0.003	59.08 ± 6.06	60.78 ± 5.80
TN CMAP ampl (mV)	7.22 ± 3.07	3.92 ± 4.39	0.004	5.17 ± 3.56	4.60 ± 2.61
PN DML (msec)	3.80 ± 0.72	4.77 ± 1.63	0.010	4.01 ± 0.76	4.06 ± 0.72
PN LL MCV (m/sec)	41.03 ± 3.53	35.03 ± 4.76	<0.001	38.31 ± 9.41	37.74 ± 3.67
PN P-to-F MCV (m/sec)	43.78 ± 6.43	35.83 ± 5.26	<0.001	44.83 ± 8.04	40.69 ± 4.52
PN CMAP ampl (mV)	2.79 ± 2.49	2.32 ± 1.99	0.443	1.99 ± 1.42	2.07 ± 1.32
SN DSOL (msec)	3.26 ± 0.69	3.43 ± 0.61	0.433	3.13 ± 0.36	3.08 ± 0.36
SN SCV (m/sec)	39.07 ± 6.44	36.59 ± 4.84	0.170	39.46 ± 5.27	38.49 ± 4.58
SN SNAP ampl (µV)	6.46 ± 2.97	4.99 ± 3.25	0.165	7.13 ± 3.16	5.67 ± 2.79

*Student t test, #ANOVA

Table 3. Best cut off points for tested conduction parameters and their diagnostic accuracy values in whole study population

Parameter	Best cut off point	UEI-negative group (n=70)			UEI-positive group (n=64)		
		Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy	Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy
MN DSOL to 2nd finger	3.48 ms	66.7% (30/45)	75.0% (18/24)	69.6% (48/69)	73.9% (17/23)	65.8% (25/38)	68.9% (42/61)
MN SCV to 2nd finger	37.3 m/s	46.7% (21/45)	91.7% (22/24)	62.3% (43/69)	65.2% (15/23)	81.5% (31/38)	75.4% (46/61)

p* (Gp3 vs. Gp4)	p# (Gp1 to Gp4)
<0.001	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
<0.001	<0.001 (Gp3>Gp1>Gp4>Gp2)
<0.001	<0.001 (Gp3>Gp1>Gp4>Gp2)
<0.001	<0.001 (Gp2>Gp4>Gp1>Gp3)
0.234	0.030 (Gp3>Gp2, Gp3≈Gp1≈Gp4, Gp2≈Gp1≈Gp4)
0.776	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.841	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.166	0.027 (Gp2>Gp1≈Gp3≈Gp4)
0.665	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.463	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1>Gp2)
0.131	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.774	0.021 (Gp1≈Gp2>Gp3≈Gp4)
0.820	<0.001 (Gp3≈Gp4>Gp1≈Gp2)
0.305	<0.001 (Gp2>Gp1≈Gp3≈Gp4)
0.069	0.014 (Gp1≈Gp3>Gp2, Gp2≈Gp4)
0.256	0.004 (Gp2>Gp1≈Gp3≈Gp4)
0.487	0.009 (Gp1>Gp2≈Gp3≈Gp4)
0.197	0.004 (Gp2>Gp1≈Gp3≈Gp4)
0.782	0.001 (Gp1>Gp2≈Gp4, Gp3>Gp2≈Gp4, Gp1≈Gp3)
0.029	<0.001 (Gp1≈Gp3≈Gp4>Gp2)
0.825	0.369 (Gp1≈Gp2≈Gp3≈Gp4)
0.593	0.041 (Gp1≈Gp2≈Gp3≈Gp4)
0.472	0.157 (Gp3>Gp2, Gp1≈Gp3≈Gp4, Gp1≈Gp2≈Gp4)
0.104	0.057 (Gp3>Gp2, Gp1≈Gp3≈Gp4, Gp1≈Gp2≈Gp4)

Whole group (n=134)			p*
Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy	
69.1% (47/68)	69.4% (43/62)	69.2% (90/130)	0.929
52.9% (36/68)	83.9% (52/62)	68.5% (89/130)	0.109

cal signs of CTS were present in 71 hands (CTS-positive), and absent in 63 hands (CTS-negative). All patients had sensory and motor conduction abnormalities on the lower extremities. Among 134 hands, 64 hands had both sensory and motor conduction abnormalities of UN and were grouped as UEI-positive. The remaining 70 hands were UEI-negative. Among those 64 hands with polyneuropathic involvement, 25 hands (39.0%) had got CTS findings (UEI-positive+CTS-positive), whereas 46 hands (65.7%) among 70 hands without polyneuropathic involvement had got them (UEI-negative+CTS-positive) (χ^2 : 8.49, $p=0.004$)

The mean age of hands with CTS was older than hands without CTS (65.3±8.0 vs. 60.4±10.2, respectively; $p=0.002$). The mean known disease age of DM was not different between the hands with CTS and without CTS (12.28±8.58 vs. 11.8±9.4, respectively; $p=0.780$). The mean age of the UEI-negative group was older than the UEI-positive group (64.8±7.5 vs. 61.0±10.8, respectively; $p=0.018$). The mean known disease age of DM was not different between the UEI-negative group and the UEI-positive group (12.3±7.8 vs. 11.8±10.0, respectively; $p=0.777$). In subgroup analyses, mean age was 62.9 ± 8.8 in negative UEI + negative CTS subgroup and 58.9 ± 10.8 in positive UEI + negative CTS subgroup ($p=0.130$), while it was 65.8 ± 6.5 in negative UEI + positive CTS subgroup and 64.3 ± 10.3 in positive UEI + positive CTS ($p=0.453$). The mean known disease age of DM was 12.2 ± 8.0 in negative UEI + negative CTS subgroup and 11.6 ± 10.3 in positive UEI + negative CTS subgroup ($p=0.800$), while it was 12.3 ± 6.5 in negative UEI + positive CTS subgroup, and 12.2 ± 9.8 in positive UEI + positive CTS ($p=0.959$). Therefore, there were not any statistical differences in terms of age and disease age between study subgroups.

Comparisons of obtained values on NCSs between the UEI-positive group and the UEI-negative group are summarized in **Table 1**. Motor responses of TN could not be elicited on 7 of 64 patients in the UEI-positive group, and 3 of 70 patients in the UEI-negative group (OR: 0.37; $p=0.129$). Mean TN DML was longer, MCV was slower, mFWL was longer and CMAP was smaller in the UEI-positive group comparing with the UEI-negative group ($p<0.05$ for all comparisons). Motor responses of PN could not be elicited on 10 patients in the UEI-positive group, and 2 patients in the UEI-negative group (OR: 0.87; $p=0.014$). Mean PN DML was longer, lower leg MCV and popliteal-to-fibular head segment MCV were slower in UEI-positive group comparing with UEI-negative group ($p<0.05$ for all comparisons). SNAPs of SN were unelicitable on 14 patients in the UEI-positive group and 15 patients in the UEI-negative group (χ^2 : 0.02; $p=0.888$). Mean SN SCV was slower and SNAP amplitude was smaller in the UEI-positive group comparing with the UEI-negative group ($p<0.05$ for both comparisons).

Continuation of Table 3

Parameter	Best cut off point	UEI-negative group (n=70)			UEI-positive group (n=64)		
		Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy	Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy
MN SNAP amplitude on 2nd finger	3.2 micrV	17.8% (8/45)	100.0% (24/24)	46.4% (32/69)	26.1% (6/23)	97.4% (37/38)	70.5% (43/61)
MN DSOL to RF	3.95 ms	60.0% (27/45)	95.8% (23/24)	72.5% (50/69)	63.6% (14/22)	73.5% (25/34)	69.6% (39/56)
MN SNAP amplitude on RF	6.5 micrV	75.6% (34/45)	50.0% (12/24)	66.7% (46/69)	77.3% (17/22)	26.5% (9/34)	46.4% (26/56)
MN DML to APB muscle	4.38 ms	69.6% (32/46)	75.0% (18/24)	71.4% (50/70)	92.0% (23/25)	53.9% (21/39)	68.8% (44/64)
MN MCV	48.6 m/s	63.0% (29/46)	66.7% (16/24)	64.3% (45/70)	32.0% (9/25)	74.4% (29/39)	53.1% (34/64)
MN CMAP amplitude on APB muscle	11.1 mV	63.0% (29/46)	50.0% (12/24)	58.6% (41/70)	92.0% (23/25)	43.6% (17/39)	62.5% (40/64)
MN DML to Lumbr (msec)	4.09 msec	82.6% (38/46)	79.2% (19/24)	81.4% (57/70)	88.0% (22/25)	38.5% (15/39)	57.8% (37/64)
MN mFWL to APB muscle	28.55 ms	65.2% (30/46)	37.5% (9/24)	55.7% (39/70)	84.0% (21/25)	7.7% (3/39)	37.5% (24/64)
DSOLD of MN on 2nd -to-UN on 5th finger	0.78 ms	71.1% (32/45)	91.7% (22/24)	78.3% (54/69)	73.9% (17/23)	81.6% (31/38)	78.7% (48/61)
SCVD of UN on 5th to MN on 2nd finger	2.9 m/s	73.3% (33/45)	70.8% (17/24)	72.5% (50/69)	69.6% (16/23)	76.3% (29/38)	73.8% (45/61)
SNAP amplitude ratio of MN on 2nd -to-UN on 5th finger	0.96	60.0% (27/45)	62.5% (15/24)	60.9% (42/69)	73.9% (17/23)	65.8% (25/38)	68.9% (42/61)
DMLD of MN on APB-to-UN on ADM muscle	1.54 ms	69.6% (32/46)	83.3% (20/24)	74.3% (52/70)	76.0% (19/25)	82.1% (32/39)	79.7% (51/64)
mFWLD of MN and UN	0.20 ms	78.3% (36/46)	54.2% (13/24)	70.0% (49/70)	76.0% (19/25)	92.3% (36/39)	85.9% (55/64)
RF DSOLD	0.74 ms	80.0% (36/45)	87.5% (21/24)	79.7% (55/69)	68.1% (15/22)	88.2% (30/34)	80.4% (45/56)
SNAP amplitude ratio on RF	1.35	95.5% (43/45)	41.7% (10/24)	76.8% (53/69)	90.9% (20/22)	61.8% (21/34)	73.2% (41/56)
2L-INT DMLD	0.43 ms	91.3% (42/46)	70.8% (17/24)	84.3% (59/70)	92.0% (23/25)	69.2% (27/39)	78.1% (50/64)

*Test for the significance of the difference between the diagnostic accuracy values of UEI-negative group and UEI-positive group

Table 4. Best cut off points of tested conduction parameters for each study subgroups divided based on UEI and their diagnostic accuracy values

Parameter	UEI-negative group (n=70)			
	Best cut off point	Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy
DSOL of MN on 2nd finger	3.48 msec	67.4% (31/46)	75.0% (18/24)	70.0% (49/70)
SCV of MN to 2nd finger	38.9 m/sec	60.9% (28/46)	79.2% (19/24)	67.1% (47/70)
SNAP amplitude of MN on 2nd finger	6 microV	32.6% (15/46)	95.8% (23/24)	54.3% (38/70)
DML of MN on APB muscle	4.16 msec	78.3% (36/46)	66.7% (16/24)	74.3% (52/70)

Whole group (n=134)			p*
Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy	
20.6% (14/68)	98.4% (61/62)	57.7% (75/130)	0.006
61.2% (41/67)	82.8% (48/58)	71.2% (89/125)	0.729
76.1% (51/67)	36.2% (21/58)	57.6% (72/125)	0.023
77.5% (55/71)	61.9% (39/63)	70.2% (94/134)	0.735
53.5% (38/71)	71.4% (45/63)	61.9% (83/134)	0.189
73.2% (52/71)	46.0% (29/63)	60.5% (81/134)	0.642
84.5% (60/71)	54.0% (34/63)	70.2% (94/134)	0.003
71.8% (51/71)	19.0% (12/63)	47.0% (63/134)	0.034
72.1% (49/68)	85.5% (53/62)	78.5% (102/130)	0.953
72.1% (49/68)	74.2% (46/62)	73.1% (95/130)	0.866
64.7% (44/68)	64.5% (40/62)	64.6% (84/130)	0.342
71.8% (51/71)	82.5% (52/63)	76.7% (103/134)	0.458
77.5% (55/71)	77.8% (49/63)	77.6% (104/134)	0.027
76.1% (51/67)	87.9% (51/58)	80.0% (100/125)	0.928
94.0% (63/67)	46.5% (27/58)	75.2% (94/125)	0.643
91.5% (65/71)	69.8% (44/63)	81.3% (109/134)	0.360

Sensory responses of MN on the second finger were unelicitable on 8 patients in the UEI-positive group, and 7 patients in the UEI-negative group (OR: 0.37; p=0.129). The sensory response of MN on the ring finger was unelicitable on 15 patients in the UEI-positive group, and 8 patients in the UEI-negative group (χ^2 : 2.60; p=0.159). Motor responses of MN were unelicitable on one hand in each group (OR: 0.91; p=0.729). Sensory responses of UN on the fifth finger were unelicitable on 6 patients in the UEI-positive group, and 1 patient in the UEI-negative group (OR: 0.14; p=0.045). Motor responses of UN were elicitable on all hands in each group. Mean MN MCV was slower and mFWL was longer in the UEI-positive group than the UEI-negative group (p<0.05 for both comparisons). Mean UN DSOL was longer, SCV was slower, SNAP amplitude was smaller, DML was longer, forearm MCV and after-to-below elbow segment MCV were slower, CMAP amplitude was smaller, and mFWL was longer in the UEI-positive group comparing with UEI-negative group (p<0.05 for all comparisons).

Comparisons of mean values of conduction parameters between our four study subgroups are summarized in **Table 2**. Best cut-off points regarding NCS parameters for the whole study group, and their diagnostic accuracy values for the whole study group, for UEI negative group and UEI positive group, are demonstrated separately in **Table 3**. There were four patients with unelicitable responses on both of the MN (on the second finger) and UN (on the fifth finger) traditional sensory studies. The same condition is also true for nine patients on RF sensorial studies. These patients were not included in calculations of diagnostic accuracy values for corresponding NCS parameters. When accuracy values were calculated with the best cut-off points determined for the whole study group, the most accurate traditional parameter was MN DML with the rate of 70.2%, whereas the most accurate comparative technique was 2L-INT DMLD having the rate of 81.3% (p=0.03). The electrodiagnostic parameters yielding the correct diagnosis on approximately every third of four extremities or more were DSOLD of MN on 2nd -to-

UEI-positive group (n=64)			Whole group (n=134)	
Best cut off point	Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy	Diagnostic Accuracy
3.46 msec	80.0% (20/25)	64.1% (25/39)	70.3% (45/64)	70.2% (94/134)
34.7 m/sec	64.0% (16/25)	79.5% (31/39)	73.4% (47/64)	70.2% (94/134)
5 microV	48.0% (12/25)	82.1% (32/39)	68.8% (44/64)	61.2% (82/134)
4.38 msec	92.0% (23/25)	53.9% (21/39)	68.8% (44/64)	71.7% (96/134)

Continuation of Table 4

Parameter	UEI-negative group (n=70)			
	Best cut off point	Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy
Forearm MCV of MN	49.8 m/sec	50.0% (23/46)	83.3% (20/24)	61.4% (43/70)
CMAP of MN on APB muscle	10.0 mV	52.2% (24/46)	70.8% (17/24)	58.6% (41/70)
mFWL of MN on APB muscle	30.8 msec	30.4% (14/46)	91.7% (22/24)	51.4% (36/70)
DSOLD of MN on 2nd -to-UN on 5th finger	0.65 msec	76.1% (35/46)	87.5% (21/24)	80.0% (56/70)
SCVD of UN on 5th to MN on 2nd finger	6 m/sec	60.9% (28/46)	87.5% (21/24)	70.0% (49/70)
SNAP amplitude ratio of MN on 2nd finger-to-UN on 5th finger	1.14	78.3% (36/46)	54.2% (13/24)	68.6% (48/70)
DMLD of MN on APB-to-UN on ADM muscle	1.58 msec	67.4% (31/46)	87.5% (21/24)	74.3% (52/70)
mFWLD of MN and UN	1.30 msec	56.5% (26/46)	83.3% (20/24)	65.7% (46/70)
RF DSOLD	0.57 msec	80.4% (37/46)	79.2% (19/24)	80.0% (56/70)
RF SNAP amplitude ratio	0.49	47.8% (22/46)	91.7% (22/24)	62.9% (44/70)
2L-INT DMLD	0.86 msec	63.0% (29/46)	100% (24/24)	75.7% (53/70)

Table 5. The comparison of diagnostic accuracy values calculated with the best cut off points determined for whole study group and ones with the best cut off points determined in separate for each study subgroups divided based on the status of UEI

Parameter	Diagnostic Accuracy 1 (calculated with normative values determined for whole study group)	Diagnostic Accuracy 2 (calculated with normative values determined in separate for both subgroups of UEI)	p*
DSOL of MN on 2nd finger	69.4% (93/134)	70.2% (94/134)	0.894
SCV of MN to 2nd finger	68.7% (92/134)	70.2% (94/134)	0.791
SNAP amplitude of MN on 2nd finger	58.1% (78/134)	61.2% (82/134)	0.619
DML of MN on APB muscle	70.2% (94/134)	71.7% (96/134)	0.788
Forearm MCV of MN	61.9% (83/134)	60.0% (79/134)	0.617
CMAP of MN on APB muscle	60.5% (81/134)	60.5% (81/134)	1.000
mFWL of MN on APB muscle	47.0% (63/134)	53.0% (71/134)	0.329
DSOLD of MN on 2nd -to-UN on 5th finger	77.6% (104/134)	78.4% (105/134)	0.883
SCVD of UN on 5th to MN on 2nd finger	73.1% (98/134)	72.4% (97/134)	0.891
SNAP amplitude ratio of MN on 2nd finger-to-UN on 5th finger	64.9% (87/134)	69.4% (93/134)	0.435
DMLD of MN on APB-to-UN on ADM muscle	76.7% (103/134)	76.7% (103/134)	1.000
mFWLD of MN and UN	77.6% (104/134)	75.4% (101/134)	0.666
DSOLD of MN-to-UN on RF	74.6% (100/134)	76.1% (102/134)	0.776
SNAP amplitude ratio of MN-to-UN on RF	70.9% (83/117)	61.9% (83/134)	1.000
2L-INT DMLD	78.2% (104/133)	78.4% (105/134)	0.883

*Chi-Square test

UEI-positive group (n=64)				Whole group (n=134)
Best cut off point	Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy	Diagnostic Accuracy
44.4 m/sec	68.0% (17/25)	48.7% (19/39)	56.3% (36/64)	60.0% (79/134)
11.1 mV	92.0% (23/25)	43.6% (17/39)	62.5% (40/64)	60.5% (81/134)
32.05 msec	68.0% (17/25)	46.2% (18/39)	54.7% (35/64)	53.0% (71/134)
0.78 msec	72.0% (18/25)	79.5% (31/39)	76.6% (49/64)	78.4% (105/134)
1.5 m/sec	88.0% (22/25)	66.7% (26/39)	75.0% (48/64)	72.4% (97/134)
0.93	76.0% (19/25)	66.7% (26/39)	70.3% (45/64)	69.4% (93/134)
1.54 msec	76.0% (19/25)	82.1% (32/39)	79.7% (51/64)	76.7% (103/134)
0.68 msec	76.0% (19/25)	92.3% (36/39)	85.9% (55/64)	75.4% (101/134)
0.87 msec	72.0% (18/25)	71.8% (28/39)	71.9% (46/64)	76.1% (102/134)
1.35	92.0% (23/25)	41.0% (16/39)	60.9% (39/64)	61.9% (83/134)
0.54 msec	88.0% (22/25)	76.9% (30/39)	81.3% (52/64)	78.4% (105/134)

UN on 5th finger (78.5%), DMLD of MN on APB-to-UN on ADM muscle (76.7%), mFWLD (77.6%), DSOLD on RF (80.0%), and 2L-INT DMLD (81.3%). The same parameters also yielded accuracy values of 75% or higher, when the best cut-off points were determined separately for each study subgroups divided based on UEI (Table 4). Comparisons of accuracy values obtained with the two different above-mentioned methods of best cut-off point detection were revealed in Table 5. The accuracy values obtained with these two different methods were different in none of the searched NCS parameters ($p > 0.05$ for all comparisons). Table 6 shows the results of comparisons between the accuracy values of traditional MN conduction parameters and their corresponding comparative conduction parameters.

Discussion

The co-existence of CTS and DSMPNP is a common clinical condition. According to the study of Perkins and colleagues on 418 diabetic patients and 52 controls in 2002, the incidence of CTS in combination with DSMPNP is 30%, and that of CTS in combination with DM is 14% with traditional NCSs¹⁰. In similar, Oge and colleagues reported that 27.8% of the patients with DSMPNP had also CTS in their study on 100 patients with type 2 DM and 50 controls in 2004¹⁵. With the application of new neurophysiological techniques, CTS accompanying DSMPNP has been gradually recognized. In our study population, clinical findings of CTS were present in more

than half of the hands of the patients with DSMPNP. Advanced age and duration of DM could have played a role in the development of CTS in diabetic patients. The mean age of our UEI-negative group was older than of the UEI-positive group, whereas the mean known disease ages of DM were similar. CTS was more frequent in our UEI-negative group than in the UEI-positive group which could be either caused by the thickening of flexor retinaculum with longer terms of hand and wrist usages in the UEI-negative group consisting of older patients and/or from the obscuring effects of polyneuropathic damage over the symptoms of CTS in UEI-positive group.

The means of MN MCV and mFWL, the parameters used in the assessment of longer motor nerve segments, besides the means of UN conduction parameters were worse in our UEI-positive group. The conduction values on lower extremities in the UEI-positive group were also disturbed more than the UEI-negative group. Remembering the length depended on the involvement pattern of DSMPNP, all of these aforementioned findings revealed a more prominent axonal degeneration and myelin loss due to polyneuropathic damage in the UEI-positive group. When we analyzed conduction values in patients without CTS, UEI-positive group has more disturbing values in both MN and UN conduction studies than the UEI-negative group. However, conduction values of MN were not different between these groups in patients with CTS probably because the entrapment of MN has more prominent negative effects on MN conduction values than the polyneuropathic involvement.

Table 6. The comparisons of diagnostic accuracy values of MN conduction parameters with their corresponding comparative parameters

Parameters	Diagnostic Accuracy Values for UEI-negative group	p*	Diagnostic Accuracy Values for UEI-positive group	p*	Diagnostic Accuracy Values for whole group	p*
MN DSOL to 2nd finger vs. DSOLD of MN on 2nd -to- UN on 5th finger	69.6% (48/69) vs. 78.3% (54/69)	0.244	68.9% (42/61) vs. 78.7% (48/61)	0.216	69.2% (90/130) vs. 78.5% (102/130)	0.090
MN SCV to 2nd finger vs. SCVD of UN on 5th to MN on 2nd finger	62.3% (43/69) vs. 72.5% (50/69)	0.203	75.4% (46/61) vs. 73.8% (45/61)	0.835	68.5% (89/130) vs. 73.1% (95/130)	0.413
MN SNAP amplitude on 2nd finger vs. SNAP amplitude ratio of MN on 2nd-to-UN on 5th finger	46.4% (32/69) vs. 60.9% (42/69)	0.087	70.5% (43/61) vs. 68.9% (42/61)	0.843	57.7% (75/130) vs. 64.6% (84/130)	0.252
MN DML to APB muscle vs. DMLD of MN on APB-to-UN on ADM muscle	71.4% (50/70) vs. 74.3% (52/70)	0.703	68.8% (44/64) vs. 79.7% (51/64)	0.157	70.2% (94/134) vs. 76.7% (103/134)	0.212
MN mFWL to APB muscle vs. mFWLD of MN and UN	55.7% (39/70) vs. 70.0% (49/70)	0.080	37.5% (24/64) vs. 85.9% (55/64)	<0.001	47.0% (63/134) vs. 77.6% (104/134)	<0.001
MN DSOL to RF vs. DSOLD of MN-to-UN on RF	72.5% (50/69) vs. 79.7% (55/69)	0.318	69.6% (39/56) vs. 80.4% (45/56)	0.190	71.2% (89/125) vs. 80.0% (100/125)	0.105
MN SNAP amplitude on RF vs. SNAP amplitude ratio on RF	66.7% (46/69) vs. 76.8% (53/69)	0.185	46.4% (26/56) vs. 73.2% (41/56)	0.003	57.6% (72/125) vs. 75.2% (94/125)	0.117
MN DML on lumbrical muscle vs. 2L-INT DMLD	81.4% (57/70) vs. 84.3% (59/70)	0.654	57.8% (37/64) vs. 78.1% (50/64)	0.013	70.2% (94/134) vs. 81.3% (109/134)	0.032

*Test for the significance of the difference between two independent proportions

NCSs are among the most reliable tools in detecting and monitoring polyneuropathies³⁸. Polyneuropathies and CTS cause similar complaints on the upper extremities of diabetic patients. In addition, the traditional NCSs show comparable results in both disorders. However, the establishment of correct diagnosis is important for choosing appropriate treatment as CTS can be successfully treated by surgery, even in diabetics. Differentiation of MN conduction impairments due to entrapment on the carpal tunnel from the polyneuropathic impairment in diabetic patients could be difficult if the DSMPNP affects both the upper and lower extremities. Islam and colleagues reported that 153 (43.2%) patients had symptoms of CTS among 354 diabetic patients³⁹. However, only 54 (58.7%) of those symptomatic patients had neurophysiologically proven CTS with traditional NCSs. They observed that 26.0% of patients with established DSMPNP had also got CTS. In the study of Akulwar and colleagues, the frequency of CTS in diabetics was 16.98%, 15.09%, and 24.53% with clinical assessment, routine NCSs, and comparative NCSs, respectively¹³. Therefore, there is a clear need to apply additional NCS techniques to clinical and routine NCS assessments for better recognizing CTS

in patients with DSMPNP.

In a previous study, *Gazioglu* and colleagues reported that MN to UN DSOLD on RF has a sensitivity of 90% and specificity of 85% in electrodiagnosis of CTS in diabetic polyneuropathy patients³⁵. In similar, *Yagci* and colleagues also reported high diagnostic yields with MN to UN comparative techniques in patients with DM. They concluded that 2L-INT DMLD can identify CTS in diabetic patients better than DSOLD on RF³⁷. In accordance with the aforementioned studies, we also confirmed that comparative techniques had more satisfying diagnostic accuracy values in electrodiagnosis of CTS in patients with DSMPNP. The diagnostic accuracy of our most accurate comparative technique, 2L-INT DMLD, was significantly higher than the most accurate traditional parameter, MN DML to APB muscle, in our study. In addition, when we compared diagnostic accuracy values of MN parameters with their corresponding comparative parameters in the UEI-positive group, which carries the major diagnostic challenges for detecting co-morbid CTS, MN to UN mFWLD, SNAP amplitude ratio on RF, and 2L-INT DMLD had higher accuracy values than MN mFWL, SNAP amplitude on RF, and DML on lumbrical

muscle, respectively. These analyses clearly reveal that these comparative parameters are helpful to overcome the electrodiagnostic difficulty of CTS in patients of DSMPNP with UEI.

The UEI of DSMPNP could affect the normative values of MN to UN comparative parameters by disturbing the UN conduction. As our research was conducted in a third-level hospital, the study population includes diabetic patients who were more prone to have upper extremity involvement of DSMPNP and co-morbid CTS. Therefore, to evaluate the probability of obtaining more precise accuracy values, we also determined the best cut-off points for UEI-positive and UEI-negative groups, separately. We revealed that diagnostic accuracy values calculated with this method were not higher than ones

calculated with the conventional method of the cut-off point determination for the whole study population in any searched parameters.

In conclusion, conventional NCS techniques have severe limitations when searching for a comorbid CTS in the presence of DSMPNP. Our study confirms that MN to UN comparative studies have high accuracy values in electrodiagnosis of CTS in DSMPNP. In particular, 2L-INT DMLD could be helpful to overcome the diagnostic difficulty in the presence of UEI as an additional conduction technique.

CONFLICT OF INTEREST – Author reported no conflict of interest or any financial support for this study.

References


- Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016;87(18):1892-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003293>
- Boulton AJ. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(2):141-5. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328014979e>
- Boulton AJ. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes* 2005;23:9-15. <https://doi.org/10.2337/diaclin.23.1.9>
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>
- Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-8. <https://doi.org/10.1001/jama.282.2.153>
- Buchberger W, Schon G, Strasser K, Jungwirth W. High-resolution ultrasonography of the carpal tunnel. *J Ultrasound Med* 1991;10:531-7. <https://doi.org/10.7863/jum.1991.10.531>
- Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg Am* 1966;48:211-28. <https://doi.org/10.2106/00004623-196648020-00001>
- Chammas M, Bousquet P, Renard E, Poirier JL, Jaffiol C, Allieu Y. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. *J Hand Surg [Am]* 1995;20:109-14. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(05\)80068-1](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(05)80068-1)
- Yamaguchi DM, Lipscomb PR, Soule EH. Carpal tunnel syndrome. *Minn Med* 1965;48:22-33.
- Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002;25(3):565-9. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.565>
- Hendriks SH, van Dijk PR, Groenier KH, Houpt P, Bilo HJ, Kleefstra N. Type 2 diabetes seems not to be a risk factor for the carpal tunnel syndrome: a case control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:346. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-346>
- Kim YH, Yang KS, Kim H, Seok HY, Lee JH, Son MH, Kim BJ. Does diabetes mellitus influence carpal tunnel syndrome? *J Clin Neurol* 2017;13(3):243-9. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.243>
- Akulwar AS, Ghugare BW, Singh R, Kanchankar N, Joshi N, Ramavat M. Clinical and electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome in diabetes mellitus to assess association of age, gender and duration of diabetes on median neuropathy at wrist. *The Health Agenda* 2013;1:71-6. <https://doi.org/10.4103/2348-8093.143482>
- Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensius R, Panosso JS, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1429-34. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00201-8)
- Oge A, Demir S, Gemalmaz A, Ak F. Relationship between carpal tunnel syndrome and polyneuropathy in diabetics: is the polyneuropathy a risk factor or not? *Turk J Endocrinol Metab* 2004;1:43-7.
- Singh R, Gamble G, Cundy T. Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:625-30. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01487.x>
- Ramchurn N, Mashamba C, Leitch E, Arutchelvam V, Narayanan K, Weaver J, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *Eur J Intern Med* 2009;20:718-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.08.001>
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-24. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.817>
- Di Fabio R, Castagnoli C, Madrigale A, Barella M, Serrao M, Pierelli F. Requests for electromyography in Rome: a critical evaluation. *Funct Neurol* 2013;28:281-4.
- Lee HJ, Kwon HK, Kim DH, Pyun SB. Nerve conduction studies of median motor nerve and median sensory branches according to the severity of carpal tunnel syndrome. *Ann Rehabil Med* 2013;37:254-62. <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.2.254>
- Wilder-Smith EP, Seet RC, Lim EC. Diagnosing carpal tunnel syndrome-clinical criteria and ancillary tests. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;7:366-74. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0216>
- Loong SC, Seah CS. Comparison of median and ulnar sensory nerve action potentials in the diagnosis of the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:750-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.34.6.750>
- Jablecki CK, Andary MT, So YT, Wilkins DE, Williams FH. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1993;16:1392-414. <https://doi.org/10.1002/mus.880161220>

24. *Stevens JC*. AAEM Minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20:1477-86. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199712\)20:12<1477::AID-MUS1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1477::AID-MUS1>3.0.CO;2-5)
25. *Loong SC, Seah CS*. Comparison of median and ulnar sensory nerve action potentials in the diagnosis of the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:750-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.34.6.750>
26. *Preston DC, Logigian EL*. Lumbrical and interossei recording in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1992;15:1253-7. <https://doi.org/10.1002/mus.880151106>
27. *Chang MH, Wei SJ, Chiang HL, Wang HM, Hsieh PF, Huang SY*. Comparison of motor conduction techniques in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002;58(11):1603-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1603>
28. *Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E*. Diagnostic properties of nerve conduction tests in population-based carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-4-9>
29. *Demirci S, Sonel B*. Comparison of sensory conduction techniques in the diagnosis of mild idiopathic carpal tunnel syndrome: which finger, which test? *Rheumatol Int* 2004;24(4):217-20. <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0351-y>
30. *Sander HW, Quinto C, Saadeh PB, Chokroverty S*. Sensitive median-ulnar motor comparative techniques in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22(1):88-98. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199901\)22:1<88::AID-MUS13>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199901)22:1<88::AID-MUS13>3.0.CO;2-C)
31. *Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, et al*. American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Neurology; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;58(11):1589-92. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1589>
32. *Meena AK, Srinivasa Rao B, Sailaja S, Mallikarjuna M, Borgohain R*. Second lumbrical and interossei latency difference in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2789-94. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.09.019>
33. *Walter-Sack I, Zöllner N*. Unrecognised carpal tunnel syndrome in diabetic polyneuropathy. *Dtsch Med Wochenschr* 1980;105(1):19-21. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1070596>
34. *Hamilton ML, Santos-Anzorandia C, Viera C, Coutin G, Cordies L*. Motor and sensory nerve conduction in patients with carpal tunnel syndrome and diabetic polyneuropathy. *Rev Neurol* 1999;28(12):1147-52. <https://doi.org/10.33588/rn.2812.98297>
35. *Gazioglu S, Boz C, Cakmak VA*. Electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2011;122(7):1463-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.11.021>
36. *Padua L*. Distinguishing in a puddle the water from two rains: a crucial methodological issue. *Clin Neurophysiol* 2011;122(7):1277. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.054>
37. *Yagci I, Gunduz OH, Sancak S, Agirman M, Mesci E, Akyuz G*. Comparative electrophysiological techniques in the diagnosis of carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88(2):157-63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.02.011>
38. *Olney RK*. Clinical trials for polyneuropathy: the role of nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and autonomic function testing. *J Clin Neurophysiol* 1998;15(2):129-37. <https://doi.org/10.1097/00004691-199803000-00005>
39. *Islam MR, Rahman T, Islam RN, Habib R, Rahman A, Bhowmik NB, Haque MA*. Frequency of carpal tunnel syndrome in patients having diabetes mellitus with neuropathy in a tertiary care hospital of Bangladesh. *BIRDEM Med J* 2018;8(3):240-5. <https://doi.org/10.3329/birdem.v8i3.38131>

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

The effect of disease severity and chronic CPAP-therapy on cognitive functions and event related potentials in OSAS

Eda TURK ARISOY¹ , Fusun Mayda DOMAÇ² , Sakir GICA³ , Mustafa ULKER⁴ , Gulay Ozgen KENANGIL⁵ ¹University of Health Sciences Turkey Ankara Gulhane Education and Research Hospital, Department of Neurology Ankara, Turkey²University of Health Sciences Turkey Istanbul Erenkoy Mental Health and Neurological Disease Education and Research Hospital, Department of Neurology Istanbul, Turkey³Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Psychiatry, Konya, Turkey⁴University of Health Sciences Turkey Istanbul Erenkoy Mental Health and Neurological Disease Education and Research Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Turkey⁵Bahcesehir University, Medical Park Göztepe, Department of Neurology, Istanbul, TurkeyEnglish | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0129> | www.elitmed.hu**Correspondent:**

Eda TURK ARISOY, MD,
University of Health Sciences
Turkey Ankara Gulhane Educa-
tion and Research Hospital,
Department of Neurology,
Ankara, Turkey.
General Dr. Tefrik Sağlam Cd.
No:1 Etlik, Ankara. Posta Kodu:
06010.
Phone: +90505 697 5286,
e-mail: eturkeda@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7543-600X>

Érkezett:

2021. május 12.

Elfogadva:

2022. január 29.

Background and purpose – Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) may cause daytime sleepiness, mood changes and dysfunction in various cognitive areas due to recurrent arousals and / or chronic intermittent hypoxia. Different possibilities have been proposed regarding the most affected cognitive areas and mechanisms of OSAS. However, it is difficult to compare findings of the different studies due to the fact that individuals with different disease severities were included in the study groups. In the current study, we aimed to determine the relationship between severity of OSAS and cognitive functions, to investigate the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) titration treatment on cognitive functions and the relationship between these changes and electrophysiological potential.

Methods – The study included 4 groups of patients with simple snoring and mild, moderate and severe OSAS. In the pre-treatment evaluations, verbal fluency, visuospatial memory, attention, executive functions, language abilities and electrophysiological tests for event-related potential were performed.

A betegség súlyossága és a krónikus CPAP-terápia hatása a kognitív funkciókra és az eseményhez kapcsolódó potenciálokra OSAS-ban

Turk Arisoy E, MD; Domaç FM, MD; GICA S, MD; Ulker M, MD; Kenangil GO, PhD

Háttér és cél – Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) az ismétlődő ébredések és/vagy a krónikus intermittáló hypoxia miatt nappali álmodást, hangulatváltozásokat és különböző kognitív területek működési zavarát okozhatja. Az OSAS által leginkább érintett kognitív területekre és annak mechanizmusára vonatkozóan különböző lehetőségeket javasoltak. A különböző vizsgálatok eredményeit azonban nehéz összehasonlítni, mivel a vizsgálati csoportokba különböző súlyosságú betegséggel küzdő egyéneket vontak be. Jelen tanulmányban az volt a célunk, hogy meghatározzuk az OSAS súlyossága és a kognitív funkciók közötti összefüggést, megvizsgáljuk a folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP) titráló kezelés hatását a kognitív funkciókra, valamint a változások és az elektrofiziológiai potenciál közötti kapcsolatot.

Módszerek – A vizsgálatban négy csoportban egyszerű horkoló, valamint enyhe, közepes és súlyos OSAS-ban szenvedő betegek vettek részt. A kezelés előtti értékelések során verbális folyékonyt, visuospatialis memóriát, figyelmet, végrehajtó funkciókat, nyelvi képességeket tesztelték, és az ese-

The same procedure was reapplied after 4 months of CPAP-therapy.

Results – Long-term recall scores and total word fluency scores were found to be low in the groups with moderate and severe disease compared to the patients with simple snoring (p: 0.04, p: 0.03, respectively). The information processing time was higher in patients with severe disease compared to patients with simple snoring (p: 0.02). The P200 and N100 latencies related to event related potentials (ERP) were significantly different between the groups (p: 0.004, p: 0.008, respectively). After CPAP treatment, significant differences were found in N100 amplitude and latencies and all cognitive areas except abstraction. In addition, N100 amplitude and latency change rate as well as change in attention and memory abilities were correlated (r: 0.72, p: 0.02; r: 0.57, p: 0.03, respectively).

Conclusion – In the current research, disease severity was found to negatively affect long-term logical memory, sustained attention and verbal fluency. Moreover, significant improvement was detected in all cognitive areas with CPAP treatment. The findings of our study support that changes in N100 potential have the potential to be used as a biomarker that can be used to monitor cognitive function recovery after treatment.

Keywords: event related potentials, sustained attention, verbal memory, abstraction, verbal fluency

ményhez kötött potenciál elektrofiziológiai vizsgálatait végezték el. Ugyanezeket az eljárásokat négy hónapnyi CPAP-terápia után újra elvégezték.

Eredmények – A hosszú távú emlékezet pontszámai és a teljes szófolyamatossági pontszámok alacsonyok voltak a közepesen súlyos és súlyos betegségben szenvedők csoportjaiban az egyszerű horkolásban szenvedő betegekhez képest (p: 0,04, illetve p: 0,03). Az információfeldolgozási idő hosszabb volt a súlyos betegségben szenvedő betegeknél az egyszerű horkolásban szenvedő betegekhez képest (p: 0,02). Az eseményhez kapcsolódó potenciálokhoz (ERP) kapcsolódó P200 és N100 latenciák szignifikánsan különböztek a csoportok között (p: 0,004, illetve p: 0,008). A CPAP-kezelést követően szignifikáns különbségeket találtunk az N100 amplitúdóban és latenciában, valamint az absztrakció kivételével minden kognitív területen. Ezenkívül az N100 amplitúdó és latencia változásának aránya, valamint a figyelem- és a memória-képességek változása korrelált egymással (r: 0,72, p: 0,02; r: 0,57, p: 0,03).

Következtetés – A jelen kutatásban a betegség súlyossága negatívan befolyásolta a hosszú távú logikai memóriát, a fenntartott figyelmet és a verbális folyékonyt. Ezen túlmenően a CPAP-kezeléssel szignifikáns javulást észleltünk valamennyi kognitív területen. Vizsgálatunk eredményei alátámasztják, hogy az N100 potenciál változásai olyan biomarkerként használhatók, amely a kezelés után a kognitív funkciók helyreállításának nyomon követésére használható.

Kulcsszavak: eseményhez kapcsolódó potenciálok, fenntartott figyelem, verbális memória, absztrakció, verbális folyékonyt

Obststructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome characterized by chronic intermittent hypoxia during sleep with episodic and recurrent collapse of the upper airway. obstructive sleep apnea (OSA) can lead to daytime sleepiness, mood changes, and dysfunction in various cognitive domains due to recurrent arousals and/or chronic intermittent hypoxia¹. Different possibilities have been proposed regarding the most affected cognitive areas and mechanisms of OSAS. Although most studies have found sustained attention, long-term memory, visuospatial, motor abilities, and executive

functions to be impaired by OSAS, there is consensus that language functions are preserved²⁻⁵. However, it is difficult to compare findings of the different studies due to the fact that individuals with different disease severities were included in the study groups, the definition of severity varied between studies, and the patients were investigated in different sampling groups⁶⁻⁷.

Event-related endogenous potential (ERP) shows the electrical activity that occurs in response to an external event or stimulus during information processing in the brain. ERP provides information about the neural basis of

cognitive functions such as selective attention, recognition memory, decision-making, and language functions⁸, and has the potential to be more sensitive biomarker of cognitive improvement in OSA⁹. Studies examining changes in ERP in OSAS patients have reported conflicting results. Using P300 data, some studies have suggested that ERP potential amplitudes decrease and latencies are prolonged in OSAS patients⁹⁻¹³. However, some studies show no difference in ERP potentials in OSAS patients¹⁴. Published data on early components of ERP (N100, P200, N200) in patients with mild to moderate OSAS are limited.

Studies have shown that titration therapy with continuous positive airway pressure (CPAP) provides a specific clinical improvement in OSAS patients, relieving sleepiness and improving cognitive function¹⁵⁻²⁰. Some have shown limited or no improvement in execution and attentional functions after CPAP treatment^{21,22}. However, most of these studies have been conducted either with severe OSAS patients or in very heterogeneous groups of patients or with different durations of CPAP use. The study of cognitive improvement after CPAP titration therapy is, therefore, necessary to obtain reliable data on persistent cognitive dysfunction due to OSAS.

Recent studies indicate that cognitive deficits may also exist in patients with simple snoring²³. On this base, OSAS patients have been classified according to the severity of disease using the apnea-hypopnea index (AHI), which classifies patients according to the degree of sleep interruption and chronic intermittent hypoxia. In the current study, we aimed to; 1. compare the differences in cognitive performance and ERPs between 4 groups of OSAS patients with different severity of disease at baseline, 2. determine whether cognitive performance and ERPs may change under CPAP treatment, and 3. determine the association between changes in ERPs and cognitive performance after 4 months of continuous CPAP treatment.

Materials and methods

Sample

This prospective observational study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Erenköy Psychiatric and Neurological Diseases Training and Research Hospital (03.10.2016 / Decision No: 6). The study was conducted between September 2016 and October 2017 with patients admitted to the sleep laboratory of Erenköy Psychiatric and Neurological Diseases Training and Research Hospital with all-night polysomnography (PSG) diagnosed with OSAS or simple snoring. Patients aged 18-50 years with at least primary education were included in the study. All participants provided written informed consent. Patients with a history of unilateral or

bilateral conduction type, sensorineural or mixed hearing loss and color blindness, diagnosed ischemic heart disease and/or heart failure, diseases that may cause cognitive deficits (mental retardation, neurodegenerative diseases, metabolic disorders, history of drug, substance, and alcohol use), chronic respiratory diseases (asthma, COPD), sleep disorders other than OSAS (hypersomnia, periodic leg movement syndrome, insomnia, inadequate sleep activity), known neurological disorders (ischemic/hemorrhagic cerebrovascular disease, epilepsy, head trauma with loss of consciousness for more than 6 hours), known psychiatric disorders (mood disorders, psychosis, anxiety disorders), Beck Depression Inventory score of 16 and more, use of psychostimulant or hypnotics, and subjects with a standardized Mini-Mental Test score of 24 or less were excluded from the study.

Application

All participants underwent a standardized PSG procedure. Patients slept all night in a sleep center. Standard surface electrodes were used to record electroencephalographic (six-channel EEG leads: C4-A1, C3-A2, O1-A2, O2-A1, F4-A1, and F3-A2), two-channel electrooculographic, electromyographic (submental, right, and left anterior tibialis muscles), and electrocardiographic data. Nasal-oral thermocouples were used to monitor airflow while body position and thoracic and abdominal movements served as indicators of respiratory effort. Blood oxygen saturation was monitored with pulse oximetry with the sensor placed on the earlobe. Sleep latency, sleep efficiency, percentage of sleep time in each sleep stage, leg movements, and other polysomnographic parameters were calculated using a Neurosoft analysis program.

Patients diagnosed with OSAS were divided into three groups of mild (5-15 / hour), moderate (15-30 / hour), or severe (30 + / hour) OSAS based on the Apnea-Hypopnea Index (AHI). Patients with simple snoring were included in the control group. The sample size consisted of a total of 80 patients with OSAS, with at least 20 patients in each group. Patients with moderate to severe OSAS who were offered CPAP treatment were invited for re-evaluation after four months. Patients were advised to use CPAP treatment for at least 5 days/week and at least 5 hours/day. Only those patients who reported a decrease in their symptoms and complied with the use of the device as prescribed were included in the study. Data from CPAP devices with recording capability were examined using the output of the device to determine the regularity of use of CPAP treatment. Patients with CPAP devices that did not have a recording function were verbally interviewed about the decrease in their symptoms and duration of use. A total of 17 patients (mild OSAS: 8, severe OSAS: 9) who could use the CPAP device as indicated were evaluated after CPAP therapy. For re-evaluation

ERP, electrophysiological examinations and neuropsychiatric tests were performed on all patients after CPAP treatment.

Assessment of cognitive functions

Cognitive assessment tests were administered to patients in the morning in a quiet room and after confirmation that they were not hungry and had slept 7 hours with assessments lasting approximately 40-50 minutes. The evaluations were performed by the same physician (TE) who had undergone theoretical and practical training on how to perform the tests before the start of the study. Short breaks were taken during the neurocognitive tests according to need, test duration, and test difficulty. The cognitive tests were performed after polysomnography before regular CPAP use.

Memory tests

Wechsler Memory Scale – Logical Memory Sub-Test: This is a subtest of Wechsler Memory Scale and consists of two stories, each one paragraph long. The scoring is based on the items contained in the stories. The Turkish application of these stories was done by Öget Öktem at the Neuropsychology Laboratory of Istanbul Faculty of Medicine.

Wechsler Memory Scale – Visual Production Test: The visual production test, a subtest of Wechsler Memory Scale, tests short and long-term memory. Figures are presented on labeled cards A, B, and C respectively. Self-recall and recognition scores are evaluated separately.

Attention and working memory tests

Number Range Test: The Number Range Test, a subtest of the WAIS – R battery, is the most commonly used attention / short-term memory test. Scores for the forward and backward number range are scored separately and as the sum of the two.

Visual-spatial function test

Benton Facial Recognition Test: The Benton Facial Recognition Test is used to visually and perceptually assess visuospatial functions to examine the inferior temporal regions of the posterior association cortex (i.e., perception of the stationary properties of the shape from below).

Executive functions

Verbal Fluency Test: The controlled word association test, also known as verbal fluency test, is tested by counting words from a given letter in one minute. The letters K, A, S are used for verbal fluency test, and counting animals is preferred as semantic fluency test.

Stroop Test: Standardized application and registration forms were developed for the Turkish form of the test as part of the standardization of the BILNOT battery. The Stroop test is a very sensitive test that examines interference resistance and the tendency to suppress response. The Stroop test assesses selective attention, response inhibition, concentration, and information processing.

Abstract Thinking: This test is a sub-test of the WAIS-R used to evaluate abstract thinking ability. It asks about the similarity between two objects with concrete and abstract similarities. Concrete similarities refer to the properties of the objects (e.g., apple–banana: both have skin) that can be seen or touched. Abstract similarities refer to more universal properties or to a common classification (e.g. apple–banana: both are fruits).

Language functions

Boston Naming Test (BAT): BAT primarily measures the ability to recognize and name objects. This test is also thought to reflect the ability to process semantic information. BAT score consists of the sum of words correctly recalled without a clue, with a semantic clue, and with a phonemic clue.

The Beck depression scale and standardized minimal test were also used with the patients.

Acquisition and analyses of electrophysiological records

Electrophysiological examinations of all participants were performed early in the morning in a room isolated from light and electrical activity. EEG monitoring was performed using a NeuronSpectrum 5/P 19-channel digital EEG device (Neurosoft Inc, Ivanova, Russia). The room temperature was kept at 23°C to avoid excessive sweating. During the recordings, subjects sat on a comfortable chair, and their vigilance level was kept as constant as possible by verbal commands. 19-channel computerized EEG recordings were acquired via Ag-AgCl plated disk electrodes placed at 19 points on the scalp according to the international 10-20 nomenclature, and recorded the maximum resting state of the subjects. Active electrodes were placed on the frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, FZ), central (C3, C4, CZ), parietal (P3, P4, PZ), temporal (T3, T4, T5, T6), and occipital (O1, O2) areas. An average of A1 and A2 was taken as the reference electrode. Care was taken to ensure that all electrode impedances were below 5 kΩ. The sampling rate was set to 512 Hz, with 0.05 Hz as the high-frequency filter and 70 Hz as the low-frequency filter.

ERP was recorded using the auditory odd-ball two-tone discrimination method. Two different horns were given to both ears simultaneously, 50 msec, 80dB, 1-second frequency. Patients were asked to discriminate target

Table 1. Demographic characteristics and comparison of simple snoring and OSAS patients groups

	Simple snoring (n: 26, m: 13, f: 13)	Mild OSAS (n: 24, m: 21, f: 3)	Moderate OSAS (n: 25, m: 21, f: 4)	Severe OSAS (n: 29, m: 28, f: 1)	Total (n: 104, m: 83, f: 21)	F/df	p
Age (mean±sd)	39.54±7.84	37.29±7.25	38.36±7.46	39.10±7.38	38.62±7.43	0.432	0.73*
Education level (year) (mean±sd, median)	12.04±4.03 (13.00)	12.54±3.21 (12.50)	11.80±3.52 (11.00)	11.52±3.75 (11.00)	11.95±3.62 (11.50)	3	0.841**
AHI (mean±sd)	2.62±1.14	8.99±2.79	21.34±5.06	58.93±24.28	24.29±26.10	101.58	<0.001*

AHI: apnea/ hypopnea index, OSAS: obstructive sleep apnea syndrome

*One way Anova test was performed.

**Kruskal-Wallis test was performed.

sounds (2000 Hz at 20% of frequency) from non-target sounds (80% at 1000 Hz frequency) using button presses in the hand. Rarely heard target sounds were noted as random. ERP recordings were performed in 3 blocks and 150 stimuli were given in each block. A block lasted for an average of 3 minutes, with breaks between blocks.

MATLAB based programs EEGLAB (version 13) and ERPLAB (version 5) were used to analyze the ERP signals. Data were re-filtered using 0.5 Hz as the low-frequency filter and 35 Hz as the high-frequency filter. A cleaning process was performed using the +/-70 micro-volt base voltage method to determine and delete epochs that contained eye, muscle, and motion artifacts. Later, the recordings were rescanned for artifacts, and then, the filtered traces were segmented into 200 ms before stimuli and 800 ms after stimuli. Only the segments that were pressed at the correct time interval were included in the analysis. In this study, the P300 potentials obtained from Fz, Pz, and Cz electrodes, and the N100, P200, and N200 obtained from Fz were used.

Statistical analysis of data

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24 was used for the statistical analysis of the results. Descriptive statistical methods (frequency, percentage, mean, standard deviation) were used to analyze the data. The variables were examined for normal distribution using visual and analytical.

Kruskal Wallis test and one-way ANOVA test were used to compare numerical data such as electrophysiological and cognitive data between groups with simple snoring, mild, moderate, and severe OSAS. For one-way Anova test, homogeneity was checked with Levene statistic test and Tukey test was applied if it showed homogeneous distribution according to homogeneity status. In the pairwise comparison of the data with significant differences in the Kruskal Wallis test, Bonferroni correction was applied and p value was taken as 0.008. For comparisons of CPAP titration data and electrophysi-

ological data collected at baseline and 4 months later, the paired Student t-test was used for data with normal distribution, and Wilcoxon test for data with nonnormal distribution. The relationship between cognitive functions and electrophysiological data was analyzed using Pearson correlation test for data with normal distribution and Spearman correlation test for data with non-normal distribution. Results were analyzed with 95% confidence interval, $p < 0.05$ significance level, and $p < 0.01$ advanced significance level.

Results

Sociodemographic data

The sociodemographic data of the patients included in the study and the comparisons between the groups are shown in **Table 1**.

Assessment of cognitive functions in patients with simple snoring and OSAS

It was found that cognitive functions were similar in patients with simple snoring and OSAS, except for long-term logical memory, flexible thinking and verbal fluency. However, these differences were observed between patients with simple snoring and OSAS; no statistically significant differences were found between the mild/moderate/severe OSAS groups. Comparisons of the cognitive functions of patients divided into 4 independent groups according to the AHI scores are shown in **Table 2**.

Evaluation of event-related potential in patients with simple snoring and apnea

N100 amplitude was significantly different between the group with severe OSAS and the group with simple snoring. No statistically significant difference was found in the amplitudes of the P300, N200, and P200 components of the ERP between the four groups of patients. When

Table 2. Comparison of cognitive functions according to simple snoring and OSAS severity (mean \pm sd)

Tests	Test outcome	Simple snoring (n: 26, m: 13, f: 13)	Mild OSAS (n: 24, m: 21, f: 3)	Moderate OSAS (n: 25, m: 21, f: 4)	Severe OSAS (n: 29, m: 28, f: 1)	F/df	p
Digit Span Test	Forward Digit Span (med)	5.54 \pm 1.79 (5.50)	5.83 \pm 1.12 (6.00)	6.16 \pm 1.24 (6.00)	5.79 \pm 1.08 (6.00)	3	0.54
	Backward Digit Span (med)	4.65 \pm 1.52 (5.00)	4.75 \pm 1.29 (5.00)	4.84 \pm 1.49 (4.00)	4.34 \pm 1.37 (4.00)	3	0.71
Wechsler Memory Scale-Logical Memory	Short term memory	15.31 \pm 4.13	15.46 \pm 4.66	14.96 \pm 4.62	16.14 \pm 3.55	0.373	0.77
	Long term memory	15.12 \pm 3.11	14.41 \pm 3.98	12.25 \pm 4.30*	12.79 \pm 4.34*	2.833	0.04
Wechsler Memory Scale - Visual Reproduction Test	Short term memory (med)	10.31 \pm 3.79 (12.00)	12.25 \pm 1.91 (13.00)	10.72 \pm 2.97 (12.00)	10.93 \pm 3.40 (12.00)	3	0.12
	Long term memory (med)	10.12 \pm 2.99 (10.00)	12.05 \pm 2.14 (13.00)	10.35 \pm 3.65 (12.00)	9.93 \pm 3.76 (11.00)	3	0.06
Stroop Test	Total Latency (med)	73.95 \pm 14.06 (71.9)	76.79 \pm 14.28 (76.52)	74.84 \pm 16.96 (70.70)	87.31 \pm 19.83 (82.57)*	3	0.02
	Perseverative Errors (med)	1.32 \pm 1.86 (1.00)	0.69 \pm 1.14 (0.00)	1.68 \pm 3.48 (1.00)	1.96 \pm 2.52 (1.00)	3	0.33
Verbal Fluency Test	Animal Counting	23.69 \pm 8.24	20.00 \pm 4.89	22.12 \pm 3.74	19.45 \pm 7.11	2.52	0.06
	K-A-S Fluency	47.88 \pm 18.99	35.88 \pm 13.52*	40.56 \pm 13.89	39.33 \pm 11.65	2.96	0.03
Benton Facial Recognition Test	Facial Recognition (med)	47.58 \pm 3.85 (49.0)	47.33 \pm 3.0 (49.0)	47.24 \pm 3.27 (47.0)	44.76 \pm 8.70 (47.0)	3	0.43
Similarities	Similarities Scores (med)	9.12 \pm 2.12 (10.0)	9.62 \pm 0.64 (10.0)	9.56 \pm 0.71 (10.0)	9.55 \pm 0.91 (10.0)	3	0.94
Boston Naming Test	Correct Naming (med)	28.25 \pm 2.83 (29.0)	28.92 \pm 1.21 (29.0)	28.08 \pm 2.76 (29.0)	27.59 \pm 2.86 (28.0)	3	0.46
	Correct with Semantic Clue	0.29 \pm 0.69 (0.0)	0.08 \pm 0.40 (0.0)	0.08 \pm 0.40 (0.0)	0.28 \pm 0.64 (0.0)	3	0.24
	Correct with Phonemic Clue	0.58 \pm 0.77 (0.0)	0.71 \pm 0.85 (0.0)	0.60 \pm 1.08 (0.0)	1.0 \pm 1.10 (1.0)	3	0.30

One way Anova and Kruskal Wallis test were performed. For one-way Anova test, homogeneity was checked with Levene statistic test and LSD test was applied if it showed homogeneous distribution according to homogeneity status and Tamhane's T2 post-hoc tests were chosen if it did not show homogeneous distribution. In the pairwise comparison of the data with significant differences in Kruskal Wallis test, Bonferroni correction was applied and p value was taken as 0.008. *p<0.05 or p<0.008 (Compared with simple snoring group in the pairwise comparison)

the latencies of the associated potentials were compared using the Bonferroni-corrected Mann-Whitney U test, the P200 latencies were found to be statistically significantly shorter in patients with severe OSAS than in patients with simple snoring and those with mild OSAS (p: 0.004 and p: 0.005, respectively). Pairwise comparisons between groups showed that the N100 latencies of patients with moderate OSAS were significantly shorter than those of patients with simple snoring (p: 0.008). A

comparison of the cognitive functions of the patients, who were divided into 4 independent groups according to the AHI scores is shown in **Table 3**.

Investigation of changes in cognitive functions and ERP after CPAP therapy

The cognitive characteristics and electrophysiological data of patients with moderate and severe OSAS were re-

Table 3. Comparison of ERP potentials according to simple snoring and OSAS severity (mean \pm sd)

ERP Potentials	Simple snoring	Mild OSAS	Moderate OSAS	Severe OSAS	F/df	p
P300 amp in Fz(med)	2.92 \pm 1.99 (2.25)	3.58 \pm 2.16 (2.72)	4.52 \pm 3.27 (4.33)	3.48 \pm 2.07 (3.43)	3	0.535
P300 amp in Cz	4.11 \pm 2.19	3.40 \pm 1.72	4.84 \pm 2.82	4.31 \pm 2.71	1.148	0.335
P300 amp in Pz	4.26 \pm 1.61	3.57 \pm 1.39	5.04 \pm 2.79	4.47 \pm 2.37	1.668	0.180
P300 latency in Fz	309 \pm 34	315 \pm 25	304 \pm 30	310 \pm 33	0.272	0.846
P300 latency in Cz(med)	313 \pm 30 (320)	302 \pm 78 (324)	304 \pm 30 (302)	312 \pm 35 (322)	3	0.904
P300 latency in Pz	308 \pm 36	311 \pm 29	305 \pm 31	311 \pm 39	0.151	0.929
N200 amp(med)	1.83 \pm 1.10 (1.46)	2.34 \pm 0.91 (2.24)	1.76 \pm 1.39 (1.76)	1.73 \pm 0.77 (1.69)	3	0.132
N200 latency(med)	226 \pm 36 (216)	210 \pm 41 (202)	212 \pm 47 (210)	205 \pm 27 (200)	3	0.254
P200 amp	2.27 \pm 0.94	2.83 \pm 1.04	2.68 \pm 1.38	2.57 \pm 1.19	0.895	0.448
P200 latency(med)	155 \pm 23 (148)	160 \pm 30 (152)	144 \pm 33 (142)	134 \pm 17(138)*. **	3	0.008
N100 amp	4.86 \pm 1.57	5.11 \pm 1.76	4.68 \pm 1.20	6.39 \pm 2.33*	4.333	0.007
N100 latency(med)	85 \pm 6 (87)	86 \pm 8 (86)	75 \pm 17 (78)*	75 \pm 14 (81)	3	0.006

* p<0.05 or p<0.008 (Compared with simple snoring group)

** p<0.05 or p<0.008 (Compared with mild OSAS group)

One way Anova and Kruskal Wallis test were performed. For one-way Anova test, homogeneity was checked with Levene statistic test and LSD test was applied if it showed homogeneous distribution according to homogeneity status and Tamhane's T2 post-hoc tests were chosen if it did not show homogeneous distribution. In the pairwise comparison of the data with significant differences in Kruskal Wallis test, Bonferroni correction was applied and p value was taken as 0.008.

evaluated after 4 months of CPAP treatment. CPAP treatment was initiated in 54 patients but 37 patients discontinued it due to lack of compliance. Therefore, follow-up was performed in 17 patients who used the CPAP device regularly and whose AHI scores were below 5 during CPAP use. A comparison of cognitive functions and electrophysiological potential before and after treatment is shown in **Table 4**.

Investigation of the relationship between cognitive functions and ERP values that changed after treatment

It was found that the percentage change in cognitive functions and ERP values after treatment with CPAP was significant in patients with moderate and severe OSAS. In addition, a statistically significant positive correlation was found between the percentage change in N100 amplitude and the change in inverse number range scores (r: 0.52, p: 0.48). Similarly, a statistically significant and robust positive correlation was found between the percentage change in N100 amplitude and the number of perseverance errors in the Stroop Test (r: 0.72, p: 0.02). Also, a

moderate but statistically significant positive correlation was found between the percentage change in N100 latency and long-term recall scores in the logical memory test (r: 0.57, p: 0.03). No significant correlation was found between changes in other ERP components and changes in cognitive function.

Discussion

Effect of disease severity and CPAP treatment on cognitive functions

In the current study, cognitive domains such as long-term logical memory, flexible thinking, and verbal fluency were found to deteriorate with severity in patients with OSAS. Cognitive functions such as attention, visuospatial functions, language functions, and abstraction were not affected by disease severity. However, after regular CPAP titration treatment for 4 months, improvements were observed in almost all cognitive domains (attention, visual and logical memory, verbal fluency, executive functions, abstraction, and naming). This improvement may indi-

Table 4. Investigation of cognitive functions and event-related potentials after CPAP treatment (n: 17): (mean ± sd)

Tests	Test outcome	Before PAP titration	After PAP titration	Z/df	p
Digit Span Test	Forward Digit Span	6,18±1,01	6,59±1,32	-1,94	0,05*
	Backward Digit Span	4,88±1,40	5,71±1,53	-2,26	0,02*
Wechsler Memory Scale-Logical Memory	Short term memory	15,47±3,98	18,35±2,09	16	0,01
	Long term memory	12,80±4,21	17,07±2,71	14	0,001
Wechsler Memory Scale - Visual Reproduction Test	Short term memory	11,29±2,08 1010,31±3,79 (12,00)	12,65±1,80	-3,21	0,001*
	Long term memory	9,93±3,43	11,93±3,01	-3,13	0,002*
Stroop Test	Total Latency	80,98±19,72	72,45±17,18	-2,76	0,006*
	Perseverative Errors	2,05±2,68	0,52±1,00	-2,33	0,02
Verbal Fluency Test	Animal Counting	18,65±8,30	24,35±4,40	16	0,03
Benton Facial Recognition Test	Correct Facial Recognition	45,06±11,03	49,59±3,31	-2,24	0,02*
Boston Naming Test	Correct Naming	28,24±2,48	29,06±2,27	-2,57	0,03*
P300 in Fz	Amplitude	3.62±2.19	3.58±1.84	11	0.94
P300 in Fz	Latency	308±30	299±93	-1.60	0.11*
P300 in Cz	Amplitude	4.40±2.76	4.17±2.34	13	0.53
P300 in Cz	Latency	309±33	322±44	13	0.11
P300 in Pz	Amplitude	4.41±2.01	4.80±1.76	12	0.40
P300 in Pz	Latency	308±34	316±48	12	0.42
N200	Amplitude	1.44±0.84	2.01±1.31	10	0.09
N200	Latency	204±36	208±39	10	0.60
P200	Amplitude	2.93±1.10	2.99±1.39	13	0.88
P200	Latency	133,29±29,88	156,0±22,55	-2,48	0,01*
N100	Amplitude	5,80±2,09	5,10±1,36	-1,94	0,05*
N100	Latency	68,80±15,26	86,13±4,98	14	<0,001

*Wilcoxon test was performed to compare the data of the dependent groups. Paired-Student T test was performed for other data.

cate an improvement in functions specific to patients with OSAS. The current study did not include healthy subjects as a control group, but compared patients with OSAS to patients with simple snoring. For this reason, the cognitive functions that are likely to differ between healthy controls and OSAS patients may not be as different as in the simple snoring group. In fact, previous studies have found that children who snore had impairments in neurocognitive functions⁶. In other words, the results of the current study support the fact that many cognitive deficits in patients with OSAS occur in the early stages of the disease.

Studies examining cognitive function after CPAP titration treatment in OSAS patients have yielded conflicting results. A detailed analysis of the available data suggests that despite the different cognitive domains examined, no significant differences were found in the early stages of CPAP treatment¹⁵; rather, significant differences were found in the later stages of treatment²⁴.

The underlying mechanisms of the relationship between sleep and cognition are not yet fully understood. According to Beebe and Gozal, deoxygenation of blood during OSA can impair the recovery process during sleep

and cause cellular damage in the central nervous system²⁴. Also, it has been shown that gray matter concentration in the limbic regions, cingulate gyrus, prefrontal areas, caudate nucleus, and cerebellum are decreased in men with severe OSA²⁵. This finding has been confirmed by other studies and generalized and localized cortical thinning have been found in individuals with severe OSA²⁶.

Most studies have reported that CPAP therapy contributes to neurotropic changes, improvement in chronic intermittent hypoxia and sleep quality, reduction in oxidative stress, and reduction in endothelial damage. Thus, CPAP titration can lead to restoration of white matter, thalamus, hypothalamus, frontal structures, and brainstem, as well as improvement in cognitive tests²⁷.

Effect of disease severity and CPAP therapy on event-related potentials

We found a significant prolongation of P200 and N100 latencies, ERP parameters related to attention, in OSAS patients. The absence of a significant difference in P300 latency between groups could be related to the cognitive impairment present in patients with simple snoring (control group), as previously mentioned. After treatment with CPAP, P200 and N100 latencies and N100 amplitudes showed improvement, whereas no significant difference was found in P300 amplitude and latency between groups or in the before / after comparison.

Several studies investigating the presence of cognitive impairment in OSAS with endogenous potentials associated with an auditory event. *Peng et al.* performed auditory P300 tests in OSAS patients, a simple snoring group, and a control group and found no difference in P300 amplitudes in all groups; however, the P300 showed a prolonged latency in the OSAS group²⁸. It is suggested that auditory P300 latency may be indicative of cognitive dysfunction in OSAS and that chronic intermittent hypoxia affects latency prolongation²⁸. *Vakulin et al.* compared 9 severe OSAS patients with healthy controls and found no change in N100 latency but reported prolonged P200, N200, and P300 latencies and decreased amplitudes of P200 and P300²⁹. CPAP titration therapy was used in the same patients for three months after which P200 and N200 latencies did not improve, whereas P300 latency became shorter²⁹. In contrast to this study, *Sangal et al.* reported that a visual ERP test was used in 40 patients with OSAS, and when the patients were reassessed after 2-4 months of CPAP titration therapy, no positive effect of treatment on P300 was observed³⁰. The lack of significant improvement in P300 amplitude or latency after treatment with CPAP may be due to the need for longer treatment duration, although cognitive impairment may begin to improve earlier³⁰. However, it has been reported that P300 impairment due to chronic intermittent hypoxia

may be irreversible, or that visual pathways are more susceptible to hypoxic damage³⁰.

Conflicting data have also been reported on changes in ERP components other than P300 after CPAP titration¹². In a study evaluating the effect of titration treatment on the auditory ERP test in OSAS patients, there were no differences between control group N100 latency and P100 amplitudes and shorter N200 amplitudes, while a post-treatment increase in the amplitude of N200 and N100 was reported¹². Thus, the ERP test can be used as an electrophysiological parameter to reveal brain dysfunction in OSAS¹².

Investigation of the relationship between cognitive function changes and ERP changes after CPAP therapy

The primary aim of the current study was to determine the changes in cognitive functions and electrophysiological potentials after CPAP titration therapy. In this regard, our study found a significant positive correlation between percent change in N100 amplitude and change in sustained attention. In addition, a modest but statistically significant positive correlation was found between percent change in N100 latency and change in long-term recall. A few published studies have reported correlations between cognitive function and N100. These studies have emphasized that N100 potential may reflect a triggering task that filters out other stimuli that may interfere with the maintenance of attention, thus allowing the person to pay attention to stimuli during passive listening and early components like N100 and P200 potentials can change during memory operations³¹. These findings support the notion that the N100 component is particularly sensitive to changes in sleepiness and is associated with perceptual discrimination and allocation of attention^{12,32}.

The lack of a healthy control group is a limitation of the current study. Furthermore, the sample size studied for the pre-and post-titration comparison was relatively small (n: 17); however, statistically significant changes were still demonstrated. Additionally, care was taken to provide frequent breaks during cognitive evaluation; however, the relatively long duration testing might have affected patient motivation and performance. Moreover, although the intellectual abilities of the patients included in our study were evaluated by clinical interview and MMT, no IQ test was administered to the patients before the test, which can be considered as another limitation.

Conclusion

Cognitive impairment especially in the areas of attention, executive functions, and memory in patients with OSAS increases with the severity of the disease. There is

an overall improvement in cognitive function with CPAP treatment. Studies with larger sample sizes and the inclusion of healthy controls are needed to identify the cognitive domains affected in OSAS and to show improvement with titration therapy.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS – The authors declare no conflict of interest with respect to the research, authorship, or publication of this article. The authors are responsible for the content and writing of the paper. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

AUTHOR CONTRIBUTION – T.A.E. contributed to interpretation; DRAFTed manuscript; critically revised manu-

script; gave final approval; agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy. G.S. contributed to interpretation; gave final approval; agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy. U.M. contributed to analysis and interpretation; critically revised manuscript; gave final approval; agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy. K.G.O contributed to interpretation; critically revised manuscript; gave final approval; agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy. K.C. contributed to interpretation; critically revised manuscript; gave final approval. D.F.M. contributed to interpretation; critically revised manuscript; gave final approval; agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

References

1. Tsara V, Kaimakamis E, Serasli E, Katsarou Z, Christaki P. Health related of life in Greek patients with sleep apnea-hypopnea syndrome treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2009;10(2):217-25. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.12.008>
2. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology* 2013;18(1):61-70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x>
3. Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep-related breathing disorders: a metaanalysis. *Sleep Res* 2003;5(1):19-51.
4. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(5):772-85. <https://doi.org/10.1017/S1355617704105134>
5. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003;30;61(1):87-92. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(03\)00068-6](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(03)00068-6)
6. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, et al. Obstructive sleep apnea hypopnea and neurocognitive functioning in the sleep heart health study. *Sleep Medicine* 2006;7(6):498-507. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.02.005>
7. Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(5):233-40. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.015>
8. Bucks SR, Olaithe M, Rosenzweig I, Morrell MJ. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology* 2017;22(7):1253-61. <https://doi.org/10.1111/resp.13140>
9. Esel E. Evoked potentials for auditory events in schizophrenic patients and relatives. Erciyes University Faculty of Medicine, Psychiatry Specialization Thesis, Kayseri; 1994 (Turkish).
10. Rumbach L, Krieger J, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;80(5):454-7. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90094-E](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90094-E)
11. Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G, Malin JP. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP therapy. *J Neurol Sci* 1998;159(1):45-50. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00131-2](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00131-2)
12. Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, et al. Auditory event-related potentials before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. *Eur J Neurol* 1996;3:29-35. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00185.x>
13. Sangal RB, Sangal JM. P300 latency: abnormal in sleep apnea with somnolence and idiopathic hypersomnia but normal in narcolepsy. *Clin Electroencephalogr* 1995;26(3):146-53. <https://doi.org/10.1177/155005949502600305>
14. Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VL. Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74(4):297-311. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(89\)90060-9](https://doi.org/10.1016/0168-5597(89)90060-9)
15. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Thorax* 1998;53(5):341-5. <https://doi.org/10.1136/thx.53.5.341>
16. Sánchez AI, Martínez P, Miró E, Bardwell WA, Buela-Casal G. CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: Effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. *Sleep Med Rev* 2009;13(3):223-33. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.07.002>
17. Hobzova M, Hubackova L, Vanek J, et al. Cognitive function and depressivity before and after CPAP treatment in obstructive sleep apnea patients. *Neuroendocrinology Lett* 2017;38 (3):145-53.
18. Saunamaki T, Himanen SL, Polo O, et al. Executive dysfunction and learning effect after continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *European Neurology* 2010;63 (4):215-20. <https://doi.org/10.1159/000278301>
19. Chang ET, Wang HM. Cognitive function was improved after continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 201648:PA2368; <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2368>

20. *Stranks EK, Crowe SF.* The Cognitive Effects of obstructive sleep apnea: An updated meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2016;31(2):186-93. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv087>
21. *Bedard MA, Montplaisir J, Malo J, et al.* Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairments in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15(2):330-41. <https://doi.org/10.1080/01688639308402567>
22. *Toth M, Kondakor I, Faludi B.* Differences of brain electrical activity between moderate and severe obstructive sleep apneic patients: a LORETA study. *J Sleep Res* 2016;25(5):596-604. <https://doi.org/10.1111/jsr.12403>
23. *Smith DL, Gozal D, Hunter SJ, et al.* Frequency of snoring, rather than apnea-hypopnea index, predicts both cognitive and behavioral problems in young children. *Sleep Med* 2017;34:170-8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.02.028>
24. *Beebe DW, Gozal D.* Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002;11(1):1-16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00289.x>
25. *Joo EY, Tae WS, Lee MJ, et al.* Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2010;33(2):235-41. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.2.235>
26. *Joo EY, Jeon S, Kim S.T, Lee JM, Hong SB.* Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 36(8):2013;1153-62. <https://doi.org/10.5665/sleep.2876>
27. *Castronovo V, Scifo P, Castellano A, et al.* White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 2014;37(9):1465-75. <https://doi.org/10.5665/sleep.3994>
28. *Peng B, Li SW, Kang H, et al.* Cognitive and emotional impairment in obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med Sci J* 2004;19(4):262-5.
29. *Vakulin A, Catcheside PG, Baulk SD, et al.* Auditory evoked potentials remain abnormal after CPAP treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Clin Neurophysiol* 2012;123(2):310-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.004>
30. *Sangal RB, Sangal JM.* Abnormal visual P300 latency in obstructive sleep apnea does not change acutely upon treatment with CPAP. *Sleep* 1997;20(9):702-4. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.9.702>
31. *Näätänen R, Picton TW.* The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987;24(4):375-425. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1987.tb00311.x>
32. *Sokhadze TM, Casanova MF, Casanova EL, Lamina E, Kelly DP, Khachidze I.* Event-related Potentials (ERP) in Cognitive Neuroscience Research and Applications. *NeuroRegulation* 2017;4(1):14-27. <https://doi.org/10.15540/nr.4.1.14>



ESETISMERTETÉS

CASE REPORT

Acute parkinsonism due to transdermal methanol intoxication: First report

Gozde BARAN¹ , Ozlem GELİSİN² , Gulsen Babacan YILDIZ³ ¹Marmara University, Pendik Research and Training Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Turkey²Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Istanbul, Turkey³Private Consultant, Istanbul, Turkey | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0141> | www.elitmed.hu**Correspondent:**

Gozde BARAN, MD,
Marmara University, Pendik
Research and Training Hospi-
tal, Department of Neurology;
Istanbul, Turkey.
Mailing Address: Fevzi Çakmak,
Muhsin Yaziciođlu Cd No:10,
34899 Pendik/Istanbul.
Telephone: +905325994462,
Fax : +90 (216) 625 45 45
E-mail:
drgozdebaran@gmail.com

Érkezett:

2022. június 5.

Elfogadva:

2022. augusztus 2.

Introduction – Methanol is a colorless and highly toxic liquid similar to ethanol in odor and taste. Methanol intake can lead to severe metabolic acidosis, loss of vision, permanent neurological damage, and death.

Case report – We report a case of a 19-year-old female patient who had no known disease history. A large portion of her back was covered in spirits for back pain and kept on for 2 days. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) on the 5th day showed hyperintense pathologic signal changes in the T2 sequence without contrast enhancement in the bilateral frontal cortical-subcortical regions and basal ganglia. Following neurological examination of the patient, she was found to have bradymimia, marked resting tremor, bradykinesia, and dystonia on the right upper and lower extremities. Our case is important because it is the only case where parkinsonism developed as a result of acute transdermal methanol intoxication.

Keywords: transdermal, methanol, intoxication, parkinsonism

Akut parkinsonizmus transdermalis metanolmérgezés következtében: Első beszámoló

Baran G, MD; Gelisin O, MD; Yildiz GB, MD

Bevezetés – A metanol színtelen és erősen mérgező folyadék, ami szagában és ízében az etanolhoz hasonló. A metanol bevitelével súlyos metabolikus acidózishoz, látásvesztéshez, maradandó neurológiai károsodáshoz és halálhoz vezethet.

Esetismertetés – Egy 19 éves nőbeteg esetéről számolunk be, akinek anamnézisében nem szerepelt semmilyen betegség. A hátának nagy részét hátfájás miatt alkohollal borították be, amit 2 napig rajtatartottak. A koponya mágneses rezonanciás képalkotása (MRI) az 5. napon a T2 szekvenciában kontrasztfokozódás nélküli hiperintenzív kóros jelváltozást mutatott a kétoldali frontális corticalis-subcorticalis régiókban és a bazális ganglionokban. A beteg neurológiai vizsgálatát követően a jobb felső és alsó végtagokon bradymimia, kifejezett nyugalmi tremor, bradykinesia és dystonia volt kimutatható. Esetünk azért fontos, mert ez az egyetlen olyan beszámoló, ami akut transdermalis metanolmérgezés következtében kialakult parkinsonizmust ismertet.

Kulcsszavak: transdermalis, metanol, mérgezés, parkinsonizmus

Methanol is a colorless and highly toxic liquid similar to ethanol in odor and taste. It can be used commercially in varnish, lacquer, the textile industry, paints, and antifreeze fluids. Methanol is not noticed by users in counterfeit alcoholic beverages. Exposure may occur through oral intake, inhalation, or absorption through the skin¹. Methanol intake can lead to severe metabolic acidosis, loss of vision, permanent neurological damage, and death. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) may show toxic effects due to methanol intake. Putaminal necrosis and subcortical

white matter lesions are the most common findings². Our case is interesting because it is the first in the literature to show that signs of parkinsonism developed as a result of transdermal methanol intoxication.

Case report

A 19-year-old female patient who had gone through normal developmental stages from birth and who had no known disease history was covered in spirit across a large area of her back for back pain. The spirits were kept on

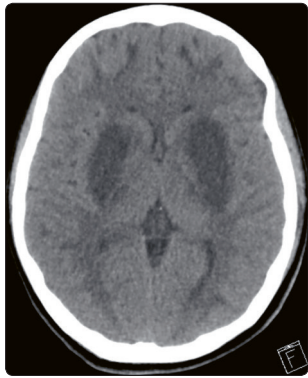


Figure 1. On the second day of hospitalization, cranial CT showed hypodensity in the bilateral lentiform nucleus

her back for 2 days. She was admitted to the emergency department with complaints of headache, nausea, vomiting, and she was lethargic. The patient's Glasgow coma score (GCS) was 11/15. The hemogram, biochemistry, and coagulation parameters were normal. Ammonia was detected as 114 $\mu\text{mol/L}$ (normal range 18–87 $\mu\text{mol/L}$), D-dimer was 11.100 $\mu\text{g/L}$ (normal range 0–583 $\mu\text{g/L}$), and fibrinogen was normal. Systemic metabolic acidosis with a high anion gap

and high osmolar gap was detected in arterial blood gas. Blood acetyl salicylic acid and acetaminophen levels were normal. The blood methanol level could not be measured, but it was found that the spirit on the back was methanol. No pathology was detected following lumbar puncture examination of the patient. Cranial computed tomography (CT), thorax CT, pulmonary CT angiography, transthoracic echocardiography, and abdominal ultrasonography (USG) were normal. The patient's neurological status worsened and she was intubated and admitted to the intensive care unit. Hemodialysis was started, and ethyl alcohol was started as an antidote. Sodium bicarbonate treatment was given for metabolic acidosis. In addition, thiamine and folic acid were added to the treatment. On the second day of hospitalization, cranial CT showed diffuse symmetrical

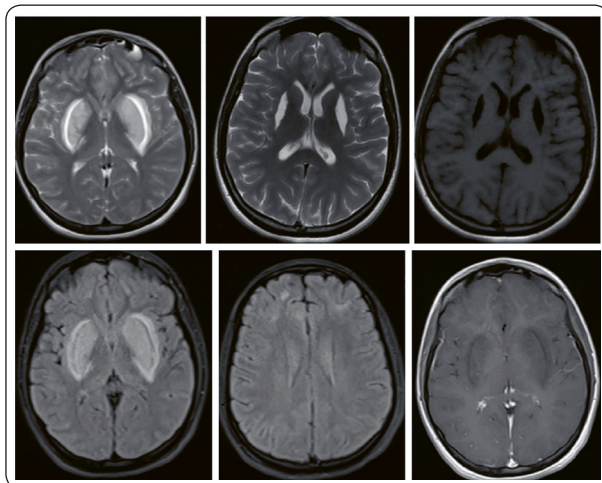


Figure 2. Bilateral frontal cortical-subcortical pathological signal changes and lentiform fork signs were observed on cranial MRI taken on the 5th day of hospitalization

Table 1. Summary of cases reported in the literature due to tran

	Age	Sex	Complaints	GCS	Art. pH	Adm. ter
Kahn et al. ¹⁷ (1979)	8 m	M	LOC	N/A	6,50	Me
Soysal et al. ¹⁸ (2007)	51 y	F	LOC	3/15	7,10	Sp
Karaduman et ¹⁹ al. (2009)	47 y	F0	LOC, blurred vision	7/15	7,16	Sp
Iscan et al. ²⁰ (2013)	54 y	F	LOC	6/15	N/A	Sp
Sahin et al. ²¹ (2013)	60 y	F	LOC	10/15	7,18	Sp
Hizarci et al. ²² (2015)	57 y	M	Nausea, blurred vision	15/15	7,11	Sp
Uca et al. ²³ (2015)	68 y	M	LOC, blurred vision, weakness	11/15	7,18	Sp
Dogan et al. ²⁴ (2016)	59 y	M	Blurred vision, weakness	15/15	7,10	Sp
Bal et al. ²⁵ (2016)	19 m	F	Vomiting, seizure	6/15	6,89	Sp
Karaoglu et ²⁸ al. (2017)	52 y	M	Vomiting, blurred vision	15/15	7,08	Sp
Vural (2019) ²⁹	34 y	F	Vomiting, LOC	13/15	7,10	Sp
Oguz et al. ³⁰ (2019)	58 y	F	Vomiting, diplopia	15/15	7,19	Sp

LOC: loss of consciousness, N/A: not available, OA: osteoarthritis, SAH: sub

hypodense pathological density areas in the bilateral frontal lobe subcortical white matter and lentiform nuclei on both sides (**Figure 1**). Cranial MRI on the 5th day showed hyperintense pathologic signal changes in the T2 sequence without contrast enhancement in the bilateral frontal cortical-subcortical regions and basal ganglia (**Figure 2**). Cranial MRI was performed at annual follow-ups. However, no change was observed in the MRI findings. The patient was discharged on the 30th day of her admission after the end of the intensive care and inpatient service follow-up. Upon discharge, her neurological examination results were normal, except for a significant resting tremor and postural tremor on the right side. Detailed eye examinations performed by ophthalmologist did not reveal any pathology. In the first year of outpatient examination, she had dysarthria, aprosodia, bradimimia, and prominent bradykinesia, as well as rigidity and dystonia in the right upper and lower

transdermal methanol intoxication

Reason for use	Exposure time	Results of imaging	Clinical course
Cough	2 times 12 hours each	N/A	Exitus
Headache	Short massage for 2-3 days	Normal CT	Exitus
Ankle injury	2 days	MRI: Bilateral putaminal necrosis	Vision loss
Pain in the legs	7 hours	CT: Symmetrical putaminal necrosis	Vision loss
Pain in the legs, OA	2 hours	Normal CT	Normal
Muscle pain	One and a half hours	Normal CT and MRI	Normal
Knee pain	N/A	Normal CT and MRI	Vision loss
Knee pain	10 hours	Normal CT and MRI	Normal
Soft tissue damage	3 days	CT: Edema and SAH	Exitus
Cough	4 hours	??? ct yapılmamış	Normal
Knee and back pain	6 hours	N/A	Normal
Knee pain	N/A	N/A	Normal

subarachnoid hemorrhage

extremities (**Video 1** can be seen on the homepage of Clinical Neuroscience: elitmed.hu). Levodopa treatment was started and levodopa dose was increased up to 750 mg/day but the patient did not benefit from the medication. No side effects were observed during levodopa treatment period. In the fourth year of follow-up, the patient is being followed closely without medication.

Discussion

Methanol is used as a fuel additive and as a pioneer in the production of plastics, formaldehyde, acetic acid, and explosives. Exposure may occur by inhalation of methanol vapor, absorption of methanol-containing solutions from the skin, or oral intake. The metabolites of methanol are formaldehyde and formic acid and are more toxic than methanol³. Formic acid selectively inhibits the activity

of mitochondrial cytochrome oxidase, leading to adenosine triphosphate (ATP) depletion and the death of retinal and optic nerve neurons⁴. Intoxication results in severe metabolic acidosis and severe neurological sequelae. Seizures, stupor, and coma can result from the consumption of high doses⁵. In the early stages of methanol intoxication, drowsiness, confusion, headache, nausea, abdominal pain, ataxia, and visual impairment may be observed, which is similar to the result of ethanol intoxication. After a latent period of 12–24 hours (the period in which methyl alcohol is metabolized to more toxic formaldehyde and formic acid), visual impairment secondary to late formic acid and lactate-induced optic nerve necrosis or demyelination may occur^{5,6}. The clinical manifestations of Parkinson’s-like symptoms tend to occur immediately after the acute effects of methanol have improved and progress much faster than in Parkinson’s disease. Methanol-induced parkinsonism develops due to high doses of or chronic exposure to methanol⁷⁻⁹. Cranial CT may show hypodensity in putamen; MRI shows bilateral putaminal necrosis, T2 hyperintense white matter lesions that may show subcortical confluence, cerebellar involvement, diffuse cerebral edema, optic nerve necrosis, and cerebral and intraventricular hemorrhage^{3, 10-12}. In addition, MRI may show a lentiform fork sign, which is a radiological description that must first be investigated for metabolic acidosis¹³. Ethanol and fomepizole may be used as antidotes for the treatment of methanol intoxication; ethanol is a competitor for dehydrogenase enzyme. It is known that the affinity of ethanol for the alcohol dehydrogenase enzyme is 10–20 times higher than of methanol. It is used to prevent the conversion of methanol to toxic metabolites. Fomepizole is an alcohol dehydrogenase inhibitor. This prevents the conversion of methanol into more toxic metabolites. Gastric lavage, sodium bicarbonate, folic acid, and hemodialysis are also used as treatments^{3, 14-16}.

In the literature, 12 cases of acute transdermal methanol intoxication have been reported. Cases occurred in people between 24–68-years-old. Nine of the cases developed due to the application of spirits for pain in various parts of the body. One of the cases was an 8-month-old boy, and an other was a 52-year-old man who had a cough and had alcohol applied to his chest. One case was admitted to the clinic for acidosis as a result of the application of spirits due to the development of redness and swelling at the site of intramuscular injection in a 19-month-old baby girl. Clinical and imaging findings varied according to the duration of exposure to methanol and the width of the site of administration. Six of these cases were discharged following a normal examination, after which three had bilateral optic atrophy and visual loss¹⁷⁻²⁵. The other three cases resulted in death.

With COVID-19, the demand for alcohol-based hand rubs (ABHRs) has suddenly increased and many countries have expanded the laws to facilitate their production.

In addition to the increase in the production of ABHR commercially, the production of individual hand disinfectants has also become widespread. Of potential concern is where 'methylated spirits' is substituted for ethanol or isopropyl alcohol²⁶. A tragic example is the case of poisoning in Iran after ingesting methanol in illegal alcoholic beverages to 'prevent' COVID-19, in which about 700 people died and more than 2,000 case became severely toxic²⁷. Therefore, methylated spirits should not be used in ABHRs, not only because of the risk of toxicity from ingestion, but also from inhalation and skin exposure.

The transdermal methanol intoxication cases in the literature with three additional studies²⁸⁻³⁰ can be found in **Table 1**.

Our case is important because it is the only case in

which parkinsonism developed due to acute transdermal methanol intoxication.

Conclusion

In complementary and alternative medicine, plant extracts and liquids containing methanol can be used because they have anti-inflammatory and analgesic effects. However, in some countries, methanol can be sold for industrial use without government supervision. Because methanol has serious toxic and irreversible effects, its use must be governed by state control and subject to special permits.

CONFLICT OF INTEREST – The authors do not have any conflicts of interest to declare.

References

- Ahsan H, Akbar M, Hameed A. Diffusion Weighted Image (DWI) findings in methanol intoxication. *J Pak Med Assoc* 2009;59(5):321-3.
- Rubinstein D, Escott E, Kelly JP. Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1492-4.
- Blanco M, Casado R, Vazquez F, Pumar JM. CT and MR imaging findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:452-4.
- Wallace KB, Eells JT, Madeira VM, Cortopassi G, Jones DP. Mitochondria-mediated cell injury. Symposium overview. *Fundam Appl Toxicol* 1997;38(1):23-37. <https://doi.org/10.1006/faat.1997.2320>
- Fujita M, Tsuruta R, Wakatsuki J, Takeuchi H, Oda Y, Kawamura Y, et al. Methanol intoxication: Differential diagnosis from anion gap-increased acidosis. *Internal Medicine* 2004;43:750-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.750>
- Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1(5):309-34. <https://doi.org/10.1007/BF03259846>
- Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(10):967-73. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.532803>
- Finkelstein Y, Vardi J. Progressive parkinsonism in a young experimental physicist following long-term exposure to methanol. *Neurotoxicology* 2002;23(4-5):521-5. [https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(02\)00033-5](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(02)00033-5)
- Rubinstein D, Escott E, Kelly JP. Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(7):1492-4.
- Halavaara J, Valanne L, Setälä K. Neuroimaging supports the clinical diagnosis of methanol poisoning. *Neuroradiology* 2002;44:924-8. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0855-2>
- Gaul HP, Wallace CJ, Auer RN, Fong TC. MR findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1783-6.
- Thirunavukkarasu S, Nair PP, Wadweka V. Acute bilateral putaminal haemorrhagic necrosis in methanol poisoning. *BMJ Case Rep* 2013. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201026>
- Albin RL. Basal ganglia neurotoxins. *Neurol Clin* 2000;18(3):665-80. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70217-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70217-6)
- Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med* 2014;72(2):73-9.
- Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):208-25. <https://doi.org/10.2215/CJN.03220807>
- Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009;360(21):2216-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0806112>
- Kahn A, Blum D. Methyl alcohol poisoning in an 8-month-old boy: An unusual route of intoxication. *The Journal of Pediatrics* 1979;94(5):841-3. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(79\)80176-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80176-6)
- Soysal D, Kabayegit OY, Yilmaz S, Tatar T, Ozatlı T, Yildiz B, Ugur O. Transdermal methanol intoxication: a case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:779-80. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01332.x>
- Karaduman F, Asil T, Balci K, Temizoz O, Unlu E, Yilmaz A, Utku U. Bilateral basal ganglionic lesions due to transdermal methanol intoxication. *J Clin Neurosci* 2009;16:1504-6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.01.017>
- İscan Y, Coskun C, Oner V, Turku FM, Tas M, Alakus MF. Bilateral total optic atrophy due to transdermal methanol intoxication. *Middle East African Journal of Ophthalmology* 2013;20(1):92-4. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.106406>
- Sahin S, Solak S, Akyol O, Vatansever S, Ozyuvaci E. Transdermal methyl alcohol intoxication cause of pain relief. *West Indian Med J* 2013;62(1):84-6.
- Hizarci B, Erdoğan C, Karaaslan P, Unlukaplan A, Oz H. Transdermal methyl alcohol intoxication: A case report. *Acta Derm Venereol* 2015;95:740-1. <https://doi.org/10.2340/00015555-2043>
- Uca AU, Kozak HH, Altas M. An undercovered health threat in turkey:transdermal methanol intoxication. *Clinical Neuropharmacology* 2015;38(2):52-4. <https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000071>
- Dogan H, Karakus BY, Cabuk KS, Uzun O, Yenice H, Orucoglu A. Transdermal spirit (methanol) poisoning: A case report. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18(11):e23767. <https://doi.org/10.5812/ircmj.23767>
- Bal ZS, Can FK, Anil AB, Bal A, Anil M, Gokalp G, Yavascan O, Aksu N. A rare cause of metabolic acidosis fatal transdermal methanol intoxication in an infant. *Pediatric Emergency Care* 2015;32(8):532-3. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000478>
- Dear K, Grayson L, Nixon R. Potential methanol toxicity and the importance of using a standardised alcohol-based hand rub formulation in the era of COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:129. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00788-5>
- Soltaninejad K. Methanol mass poisoning outbreak: a consequence of COVID-19 pandemic and misleading messages on social media. *Int J Occup Environ Med* 2020;11(3):148-50. <https://doi.org/10.34172/ijoem.2020.1983>
- Karaoğlu U, Sarhan A, Bulut M. A rare case of transdermat methanol intoxication. *J Emerg Med Case Rep* 2017;8:52-4. <https://doi.org/10.5152/jemcr.2016.1795>
- Vural S. Transdermal methanol intoxication via folk medicine. *Journal of Emergency Medicine Case Rep* 2019;10(2):50-2.
- Oguz AB, Gunalp M, Polat O, Genc S, Gurler S. Transdermal methanol intoxication. *Arch Iran Med* 2019;22(11):671-2.