

Ukrainian Neurosurgical Journal

Том 31, №4, 2025

Науково-практичний журнал (спеціалізоване видання для лікарів)
Заснований у квітні 1995 року. Виходить 4 рази на рік.
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №23771-13611ПР від 14 лютого 2019 р.

Журнал входить до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть бути опубліковані результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (Наказ МОН України від 10.12.2024 № 1721)
Журнал включено до наукометричної бази Scopus.

Всі рукописи, що надходять до редакції, обов'язково рецензуються

Засновники

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України
Українська Асоціація Нейрохірургів
Національна академія медичних наук України

Видавець

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України

Адреса видавця та редакції

вул.Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна
Тел. +380 44 483-91-98
Факс +380 44 489-35-61
E-mail: unj.office@gmail.com
<http://theunj.org>

Підписано до друку
з оригінал-макета 05.12.2025
Формат 60×84¹/₈. Папір офсетний №1
Замовлення № 25-32

Наклад 300 прим.

Поліграфічні послуги
ФОП Голосуй І.Е.
Свідоцтво АА №921702
вул. Кирилівська, 86, Київ, 04080, Україна
тел. +380 44 239-19-85

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе
рекламодавець
Усі права стосовно опублікованих статей належать їх
авторам
Усі права стосовно будь-яких інших публікацій, крім
авторських статей, належать видавцеві



Видання використовує ліцензію
Creative Commons - CC BY - Зазначення Авторства -
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
Ця ліцензія дозволяє іншим розповсюджувати, редагувати
твір, вносити в нього зміни, і брати його за основу для
інших творів, навіть для використання з комерційною
метою, за умови зазначення авторства.

Головний редактор

Педаченко Євгеній Георгійович • Київ, Україна

Заступник головного редактора

Білошицький Вадим Васильович • Київ, Україна

Заступник головного редактора

Васюта Віра Анатоліївна • Київ, Україна

Завідувач редакції

Никифорова Анна Миколаївна • Київ, Україна

Редакційна колегія

Армонда Рокко А. • Вашингтон, Сполучені Штати
Арраез Мігель А. • Малага, Іспанія
Валадка Алекс Б. • Даллас, Сполучені Штати
Вукич Мирослав • Загреб, Хорватія
Гаврилюк Грегори В. Дж. • Клівленд, Сполучені Штати
Газіоглу Нурпері • Істанбул, Туреччина
Гук Андрій Петрович • Київ, Україна
Ендрюс Рассел Дж. • Лос Гатос, Сполучені Штати
Зельман Володимир • Лос-Анджелес, Сполучені Штати
Земскова Оксана Володимирівна • Київ, Україна
Калангу Казаді • Хараре, Зімбабве
Карієв Гайрат Маратович • Ташкент, Узбекистан
Като Йоко • Тойоакі, Японія
Малишева Тетяна Андріївна • Київ, Україна
Медведев Володимир Вікторович • Київ, Україна
Меламед Ізраїль • Беер Шева, Ізраїль
Нетлюх Андрій Михайлович • Львів, Україна
Райнов Микола • Мюнхен, Німеччина
Расуліч Лукас Грюїца • Белград, Сербія
Розуменко Володимир Давидович • Київ, Україна
Рутка Джеймс • Торонто, Канада
Сірко Андрій Григорович • Дніпро, Україна
Смоланка Володимир Іванович • Ужгород, Україна
Смрчка Мартін • Брно, Чеська Республіка
Фіщенко Яків Віталійович • Київ, Україна
Шлобін Натан А. • Нью-Йорк, Сполучені Штати
Хижняк Михайло Віталійович • Київ, Україна
Цимбалюк Віталій Іванович • Київ, Україна

Оригінал-макет журналу затверджений і рекомендований до друку
та поширення через Інтернет на спільному засіданні Редакційної
колегії Ukrainian Neurosurgical Journal та вченої ради Інституту
нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол
№18 від 24.10.2025)

Перша сторінка обкладинки

Рисунок до статті Dharmikkumar Velani, Varshesh Shah, Krushi
Soladhra, Renish Padshala, Nazar Imam, Jaimin Modh, Arvind Verma
"Comprehensive assessment of surgical, clinical, and radiological out-
comes in craniovertebral junction anomalies with basilar invagination and
atlantoaxial dislocation: An initial experience of 5 cases", стор. 45-57

Зміст

Оглядова стаття

- Yaroslav D. Bondarenko, Oksana I. Kauk, Svitlana O. Stetsenko, Svitlana V. Rykhlik*
Changes in the neuro-glial-vascular interface in metabolic intoxications in children (based on acetonemic syndrome and hyperammonemia) 3-10
- М.В. Хижняк, І.Г. Васильєва, Ю.Г. Гафійчук*
Збагачена тромбоцитами плазма при дискогенному болю: терапевтичний потенціал багатофакторної дії 11-19
- В.В. Білошицький, Ю.В. Завалій, А.В. Пачевська, І.В. Білошицький*
Посткомоційний синдром: Частина 1. Огляд епідеміології та патофізіології легкої вибухової черепно-мозкової травми 20-25

Оригінальна стаття

- Dharmikkumar Velani, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Renish Padshala, Nazar Imam, Jaimin Modh, Arvind Verma*
Comprehensive assessment of surgical, clinical, and radiological outcomes in craniovertebral junction anomalies with basilar invagination and atlantoaxial dislocation: An initial experience of 5 cases 26-36
- Kiril Z. Zhelev, Emilia A. Barsha, Maria I. Mihaylova-Hristova, Nikolay V. Conev, Rostislav R. Manev*
Low temporal muscle thickness is an independent poor prognostic factor in patients with brain metastases treated with radiosurgery 37-43
- О.С. Нехлопочин, В.В. Вербов, Є.В. Чешук, М.В. Вороді, М.Ю. Карпінський, О.В. Яресько*
Техніки короткосегментної стабілізації вибухових переломів грудо-поперекового переходу: скінченно-елементне дослідження в умовах латерофлексії 44-54
- Youssef Sogoba, Olufemi Bankole, Jean Marie Kisito Quenum, Seybou Hassane Diallo, Boubacar Sogoba, Moussa Diallo, Moustapha Issa Mangané, Almeimoune Hamidou, Thierno Madane Diop, Oumar Coulibaly, Housseini Dolo, Mahamoud M Koureissi, Drissa Kanikomo*
External ventricular drainage for spontaneous intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage: mortality and outcomes in Mali 55-60
- Mouna Zghal, Slim Charfi, Wicem Siala, Soumaya Graja, Fatma Kolsi, Wafa Ghribi, Lobna Ayedi, Mohamed Zaher Boudawara, Jamel Daoud, Tahya Sellami Boudawara*
Status and prognostic impact of IDH1 in adult grade 4 diffuse gliomas 61-67
- Irakli B. Goginava, Sergey A. Goloborod'ko, Mariia V. Riezunencko, Giorgi L. Giorgidze*
Phalen's test. Classic or modern? 68-73

Спостереження з практики

- Yassir Benameur, Ikram Zahfir, Meryem Aboussabr, Salah Nabih Oueriagli, Jaafar El Bakkali, Omar Ait Sahel, Abderrahim Doudouh*
Unexpected detection of a meningioma on ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT in a prostate cancer patient 74-76

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):3-10
doi: 10.25305/unj.331349

Changes in the neuro-glial-vascular interface in metabolic intoxications in children (based on acetonemic syndrome and hyperammonemia)

Yaroslav D. Bondarenko ¹, Oksana I. Kauk ², Svitlana O. Stetsenko ³, Svitlana V. Rykhlik ⁴

¹ Third Faculty of Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ Department of Biological Chemistry, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴ Department of Histology, Cytology and Embryology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Received: 31 May 2025

Accepted: 27 June 2025

Address for correspondence:

Yaroslav D. Bondarenko, Third Faculty of Medicine, Kharkiv National Medical University, 4 Nauky avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine, e-mail: ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua

Objective: To investigate morphofunctional changes of the neuro-glial-vascular interface in children with metabolic intoxications, particularly in acetonemic syndrome and hyperammonemia.

Materials and methods: A systematic literature review with elements of narrative analysis was conducted following PRISMA guidelines. Literature search was performed in PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus, and Cochrane Library for the period 1990-2024. Included studies involved children from birth to 18 years and investigated neurotoxic effects of acetonemic syndrome and hyperammonemia. Study quality was assessed using Newcastle-Ottawa Scale, AMSTAR-2, and SYRCL tools.

Results: Key morphofunctional disorders of the neuro-glial-vascular interface were identified: cytotoxic astrocytic swelling due to glutamine accumulation during ammonia detoxification; blood-brain barrier disruption with decreased expression of tight junction proteins (claudin-5, occludin, ZO-1); impaired energy metabolism due to glycolysis inhibition and mitochondrial dysfunction; excitotoxicity resulting from glutamate-glutamine cycle disruption; microglial activation with increased expression of CD68, Iba1, MHC II, and pro-inflammatory cytokine secretion.

Conclusions: Morphofunctional changes of the neuro-glial-vascular interface with acetonemic syndrome and hyperammonemia are characterized by complex disruptions of blood-brain barrier (BBB) structure and function, energy metabolism, neurotransmitter balance, and neuroinflammatory processes. A personalized approach to diagnosis and treatment using biomarkers of BBB damage and neuroinflammation is necessary.

Keywords: *neuro-glial-vascular interface; acetonemic syndrome; hyperammonemia; blood-brain barrier; astrocytes; excitotoxicity; neuroinflammation; children*

Relevance

Metabolic intoxications in children, particularly acetonemic syndrome [3] and hyperammonemia [1, 2, 10], represent a serious clinical problem in pediatrics. "Prolonged hyperammonemia causes irreversible damage to the central nervous system leading to cortical atrophy, ventricular system enlargement, and inhibition of myelination processes, which can subsequently result in cognitive impairments, seizures, and cerebral palsy" [1, 2]. In turn, "acetoacetate and beta-hydroxybutyrate stimulate the activity of the Na-K-Cl cotransporter in endothelial cells of brain microvessels, making them more susceptible to damage" [58].

One of the most vulnerable targets in such conditions is the neuro-glial-vascular interface—a complex morphofunctional system that provides metabolic, barrier, and signaling interactions between neurons, glial cells (primarily astrocytes), and the brain's capillary network [4, 7]. Under normal conditions, this interface regulates the permeability of the blood-brain barrier (BBB), ensures substance exchange between blood and nervous tissue, maintains ionic balance, participates

in the detoxification of neurotransmitters (particularly glutamate) and neutralizes ammonia through the synthesis of glutamine in astrocytes [4, 5, 6].

Morphologically, the neuro-glial-vascular interface consists of endothelial cells and their associated pericytes, astrocytes, neurons, and microglia [7]. Under physiological conditions, astrocytes are in close interaction with the endothelium, regulating metabolism and protecting neurons from toxic influences [4, 7]. Their ability to bind excess ammonia and maintain the acid-base homeostasis of brain tissue is of particular importance [9].

In acetonemic syndrome, due to the accumulation of ketone bodies, and in hyperammonemia—because of the excessive concentration of ammonia in the blood and tissues—the function of this interface is disrupted [9, 10]. Toxic metabolites penetrate the BBB [12], causing astrocyte swelling [13, 23, 24], sodium-potassium pump dysfunction [14], impaired glucose transport [15], activation of microglia, and increased production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) [16]. This is accompanied by neurotransmitter imbalance [17], loss



of BBB integrity [18], decreased neuronal activity, and eventually the development of encephalopathy, seizures, impaired consciousness, and delays in cognitive and psychomotor development.

Particularly concerning is the fact that, the neuro-glial system is morphofunctionally immature in childhood, and the BBB has increased permeability, which enhances the brain tissue's sensitivity to metabolic toxins [19]. Moreover, the compensatory capacity of a child's body is still limited, and signs of intoxication may develop rapidly, even with short-term exposure [20].

Despite the high clinical significance of these conditions, the morphofunctional changes of the neuro-glial-vascular interface in various forms of metabolic intoxication in children remain poorly understood [21]. The lack of clear understanding regarding the nature and dynamics of these changes prevents early detection of CNS damage, complicates prognosis, and hampers the development of personalized therapeutic approaches [22]. Therefore, targeted research into structural and functional changes of the neuro-glial-vascular interface in children with acetonemic syndrome and hyperammonemia becomes especially relevant, as it may improve diagnosis, prevent severe outcomes, and optimize the management of patients with metabolic crises.

Research objective

To analyze scientific approaches and review current literature on the morphofunctional changes of the neuroglial-vascular interface in children with metabolic intoxications (based on acetonemic syndrome and hyperammonemia) in order to identify the mechanisms of central nervous system damage, improve early diagnosis of neurotoxic complications, and substantiate approaches to personalized therapy.

Materials and methods

A systematic literature review with elements of narrative analysis was conducted to investigate the morphofunctional changes in the neuro-glial-vascular interface in children with metabolic intoxications, particularly in cases of acetonemic syndrome and hyperammonemia. The study followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines for systematic reviews. Literature sources were searched in the following electronic databases: PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus, and Cochrane Library for the period 1990–2024, with additional searches performed via Google Scholar. English-language keywords and term combinations were used in the search, including "acetonemic syndrome," "hyperammonemia," "blood-brain barrier," "astrocyte swelling," "excitotoxicity," "neuroinflammation," and relevant MeSH terms.

The review included publications that met the following inclusion criteria: original studies, systematic reviews, and meta-analyses published in English; studies involving children from birth to 18 years of age; papers investigating the neurotoxic effects of acetonemic syndrome and/or hyperammonemia; and research on morphofunctional changes of the BBB in

metabolic disorders. Experimental studies on animal models relevant to pediatric practice were also included. Exclusion criteria were as follows: conference abstracts without full texts, case reports with fewer than three patients, studies exclusively involving adult populations, publications unrelated to the neurotoxic effects of the studied syndromes, and duplicate publications.

The selection of sources was carried out in two stages: an initial screening based on titles and abstracts using the inclusion/exclusion criteria, followed by full-text review of the selected articles. Each study was independently assessed by two reviewers, with discrepancies resolved through discussion until consensus was reached. Additional relevant studies were identified through manual searches of reference lists from selected articles.

To assess the quality of the included studies, the following tools were used: the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort and case-control studies, AMSTAR-2 for systematic reviews, and SYRCLE's Risk of Bias tool for animal studies. Evaluation criteria included methodological quality, appropriateness of study design to objectives, adequacy of statistical analysis, presence of control groups, and sample representativeness.

From each included publication, the following data were extracted: study characteristics (authors, year, country, design), population details (age, sex, sample size), research methods and diagnostic criteria, main findings and conclusions, and study limitations. A qualitative (narrative) synthesis of the data was conducted, with thematic grouping into the following categories: morphological changes of the neuro-glial-vascular interface, pathophysiological mechanisms of BBB disruption, disturbances in energy metabolism, neurotransmitter imbalances and excitotoxicity, inflammatory processes and microglial activation, clinical manifestations and diagnostic approaches, and therapeutic strategies.

Due to the heterogeneity of the included studies, a quantitative meta-analysis was deemed inappropriate.

Results

Changes in the structure of the neuro-glial-vascular interface in acetonemic syndrome and hyperammonemia are of key importance in the development of neurological symptoms and the progression of encephalopathy [1–10, 13, 15].

Morphofunctional disorganization of the neuro-glial-vascular interface. This interface, composed of neurons, astrocytes, endothelial cells of capillaries, pericytes, microglia, and the basal membrane, performs essential functions in metabolic exchange between blood and nervous tissue, regulation of BBB permeability, and maintenance of brain homeostasis [1–10, 13, 15]. In metabolic disorders characteristic of these syndromes, the BBB undergoes significant morphofunctional disorganization [20]. One of the earliest and consistent histological manifestations found in scientific studies is pronounced astrocyte swelling [1–10, 13, 15]. Biochemically, this phenomenon is caused by an excess of ammonia in the blood, which freely passes through

the BBB and enters brain tissue [1, 2, 5, 6, 9, 23, 24]. In the brain, ammonia is detoxified in astrocytes through the activity of the enzyme glutamine synthetase, which catalyzes the reaction of glutamine formation from glutamate and ammonia [1, 2, 5, 6, 9, 23, 24]. It has been proven that glutamine synthesized in large amounts can accumulate in astrocytes, creating osmotic pressure that leads to water influx into the cell and the development of intracellular (cytotoxic) edema [13]. Morphologically, this process is accompanied by an increase in astrocyte volume, destruction of their processes, deformation of contacts with capillaries, which impairs the metabolic support of neurons [23, 24].

Impairment of BBB function. Alongside the aforementioned changes, there is also a disruption in the functional state of the BBB [1–10, 13, 15]. With an excess of ketone bodies (in particular, β -hydroxybutyrate and acetoacetate) and ammonia, damage to endothelial cells of capillaries is observed. It has been established that this pathological process may be caused by oxidative stress, reduced activity of cellular respiration enzymes, and the disintegration of intercellular tight junctions [25, 26, 28, 29–34].

Oxidative stress occurs when the increase in energy output produced by aerobic metabolism leads to elevated formation of potentially harmful reactive oxygen species (ROS). During incomplete O_2 oxidation, ROS such as superoxide anion radical, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical are formed. These highly reactive compounds are capable of damaging cellular proteins, lipids, and DNA. When the ROS burden in a cell exceeds its own antioxidant capacity, a state of oxidative stress arises. In the context of metabolic disorders, elevated concentrations of ketone bodies and ammonia potentiate oxidative stress, leading to endothelial dysfunction, impaired microcirculation, and intensified inflammatory responses. This creates a vicious cycle of damage, where metabolic disorders intensify oxidative stress, and oxidative stress in turn deepens metabolic disturbances, causing progressive tissue damage [34]. At the molecular level, this process manifests as decreased expression of claudin-5, occludin, and ZO-1 proteins, leading to increased BBB permeability [31]. Histochemically, it is accompanied by extravasation of plasma proteins (albumin, immunoglobulins), which can be detected in brain tissues, as well as swelling of the perivascular space, signs of hyperemia, and leukocyte diapedesis [35]. As a result, vasogenic edema develops, leading to compression of capillaries, impaired cerebral perfusion, and worsening ischemic injury to nervous tissue [35].

Astrocytic disturbances and effects on water-electrolyte balance. Special attention is warranted for the disruption of astrocytic contacts with capillaries. Normally, astrocyte end-feet form a glio-vascular mantle that covers almost the entire surface of brain capillaries and regulates the transport of water, ions, and energy substrates, particularly through the aquaporin AQP4 [36]. It has been shown that in acetone-mia and hyperammonemia, these structures become disorganized, which is either accompanied by a decrease in AQP4 expression (disrupting osmoregulation) or by compensatory upregulation (which, conversely, enhances astrocyte swelling). Both mechanisms lead

to pathological accumulation of fluid in brain tissue and disruption of metabolic exchange between neurons and capillaries, as reflected in the study by Rama Rao K. V. et al. [37]. To determine the potential role of aquaporins in astrocyte swelling, the authors measured AQP4 protein expression in cultured astrocytes exposed to 5 mM NH_4Cl . It was found that AQP4 levels significantly increased 10 hours after ammonia treatment and showed progressive growth up to 48 hours, preceding the onset of astrocyte swelling. The researchers concluded that AQP4 may be involved in astrocyte edema associated with hyperammonemic conditions [37].

Energy metabolism in neurons and astrocytes in acetone-mia and hyperammonemia. The primary energy source for brain cells, particularly neurons and astrocytes—which require constant energy supply for maintaining electrical excitability, synaptic transmission, and osmoregulation—is glucose [38]. Its transport to brain tissue is facilitated by transporters—mainly GLUT1 in capillary endothelium and astrocytes [39], and GLUT3 in neurons [39]. Under acetone-mia, there is competition for BBB transport between glucose and ketone bodies (especially β -hydroxybutyrate), which may reduce glucose entry into the brain [40].

Simultaneously, due to excess ammonia accumulating in brain tissue, the activity of the key glycolytic enzyme phosphofructokinase decreases, which further worsens ATP production. In astrocytes, energy flow is redirected toward ammonia detoxification (via the glutamine synthetase reaction), which diverts resources from supplying neurons with lactate—a key product of astrocytic metabolism necessary for neuronal function [41]. This mechanism is known as the astrocyte-neuron lactate shuttle (ANLS), which provides neurons with energy through their metabolic connection to astrocytes [41]. Normally, neuronal activity leads to glutamate release, which stimulates glycolysis in astrocytes and lactate production. Lactate is transported to neurons via monocarboxylate transporters and used as a readily available energy source. When this pathway is disrupted, particularly by the toxic effects of ammonia, lactate production and delivery to neurons decrease [41]. As a result, neurons do not receive enough energy substrate and experience energy starvation, impairing their function and viability.

A decrease in intracellular ATP levels leads to dysfunction of the Na^+/K^+ -ATPase (sodium-potassium pump), which maintains the electrochemical gradient between the neuron's inner and outer membranes [42]. This pump actively removes three Na^+ ions from the cell and brings in two K^+ ions, which is necessary for restoring the resting potential after a nerve impulse. When this mechanism is inhibited, excessive accumulation of sodium in neurons and extracellular potassium is observed, which causes depolarization of the cell membrane, excessive excitability or impulse transmission blockade, and the opening of ion channels that allow uncontrolled calcium influx [42–44]. Excess intracellular Ca^{2+} activates enzyme cascades, particularly phospholipases, proteinases, and endonucleases, ultimately leading to membrane damage, DNA fragmentation, and the initiation of apoptosis or necrosis of neurons [42–44].

Neurotransmitter imbalance and its role in the development of encephalopathy.

Neurotransmitter imbalance is a key pathophysiological mechanism in the development of central nervous system damage in acetonemic syndrome and hyperammonemia [2]. One of the key factors in the impairment of neuronal function in many neurological pathologies is the excessive accumulation of glutamate [2]. Glutamate activates ionotropic postsynaptic receptors—N-methyl-D-aspartate (NMDA) and AMPA/kainate receptors—causing depolarization of the neuronal membrane through the influx of Na^+ ions and the initiation of an action potential. Normally, after performing its signaling function, glutamate should be rapidly removed from the synaptic cleft [2]. If this does not occur, two pathological effects arise: excessive stimulation of receptors, which complicates the recognition of new signals and may cause cellular edema; and glutamate that escapes the synapse can activate extra synaptic NMDA receptors, causing Ca^{2+} influx and the initiation of cell death cascades [2].

Astrocytes in turn play a critical role in preventing excitotoxicity. They provide rapid glutamate clearance from the extracellular environment due to high expression of specific transporters—GLT-1 (EAAT2) and GLAST (EAAT1). These belong to the excitatory amino acid transporter family (EAAT1–5), are electrogenic and sodium-dependent, and are capable of transporting glutamate against its concentration gradient through co-transport with Na^+ , H^+ , and K^+ [2]. Astrocytes compensate for associated changes in membrane potential and pH through ion channel systems (particularly KIR4.1) and exchangers, as well as through the ability to dissipate ionic changes throughout the astrocytic network via connexin-dependent gap junctions [2].

Once captured, glutamate can enter several metabolic pathways within astrocytes. One of them is its conversion to α -ketoglutarate via the action of glutamate dehydrogenase or transaminase, followed by entry into the Krebs cycle [2]. Another key pathway is the transformation of glutamate into the non-toxic glutamine via the enzyme glutamine synthetase. Glutamine is transported back into the extracellular space using the Na^+ -dependent transporter SNAT3 and enters neurons, where phosphate-activated glutaminase converts it back to glutamate [2]. Thus, the glutamate-glutamine cycle occurs, which is considered a key mechanism for maintaining the balance of excitatory transmission and neuronal metabolism.

Impairment of the function or expression of glutamate transporters, especially EAAT1 and EAAT2, leads to elevated extracellular glutamate levels, promoting the development of excitotoxicity, neuroinflammation, and oxidative stress [2, 34].

In this case, the excessive amount of glutamate not only fails to be cleared from the synaptic cleft but can also be released into the extracellular space, activating ionotropic (NMDA, AMPA, kainate) and metabotropic receptors on the surface of neurons [2, 45, 46]. Activation of NMDA receptors is particularly dangerous, leading to massive Ca^{2+} influx into the cell and initiating the so-called “excitotoxicity” cascade [2, 45, 46].

This process is accompanied by the activation of calcium-dependent enzymes (NO synthase, phospholipases, caspases), contributing to oxidative stress, disruption of cell membrane structure, and mitochondrial dysfunction. As noted by Todd and Hardingham, “If glutamate escapes the synaptic region, it can activate extrasynaptic NMDA receptors: excessive Ca^{2+} influx through these extrasynaptic NMDA receptors induces signaling cascades that initiate cell death programs” [46].

Inflammatory process and microglial activation.

“In the ‘resting’ state, microglia vigorously infiltrate the local microenvironment, extending and retracting motile processes equipped with a vast number of surface receptors. Detection of any specific or nonspecific stimuli related to infection or tissue damage stimulates microglia to perform an appropriate response” [47]. In response to infectious or damaging signals, microglia transition to a reactive state, changing both morphology and functional activity [47]. Activated microglia phenotypes are traditionally divided into M1 (pro-inflammatory, neurotoxic) and M2 (anti-inflammatory, neuroprotective), although modern transcriptomic and proteomic studies show that such classification is conditional, as in vivo microglia display a wide spectrum of mixed functional states [47]. M1-like microglia produce pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6), chemokines, eicosanoids, and reactive oxygen/nitrogen species; this, in turn, leads to further damage to neurons and astrocytes [47]. M2-like microglia, on the contrary, promote inflammation resolution and tissue repair by producing anti-inflammatory mediators and enzymes, including arginase [47]. Histochemically, activated microglia are characterized by elevated expression of specific markers such as CD68, Iba1, and major histocompatibility complex class II (MHC II), which is used as an indicator of the cell's immunological activity [48]. The release of pro-inflammatory cytokines, particularly IL-1 β , TNF- α , and IL-6, in this context exacerbates damage to surrounding neurons and astrocytes, creating a pathological cycle of inflammation [47, 48].

Clinical manifestations of acetonemic syndrome and hyperammonemia.

The clinical consequences of acetonemic syndrome and hyperammonemia are closely associated with the neurotoxic effects of metabolic disturbances affecting the functioning of the central nervous system in children [49]. Common manifestations include seizure syndrome, transient or prolonged consciousness disturbances (ranging from stupor to coma), coordination disorders, irritability or conversely lethargy, as well as cognitive impairments—such as delays in speech, language and psychomotor development [49].

Pathophysiologically, these symptoms are caused by the action of elevated concentrations of ketone bodies and ammonia on brain tissue [50–51]. The presence of ketone bodies exacerbates this effect by lowering pH in brain tissues and impairing the function of neuroglial structures. This contributes to impaired synaptic transmission, reduced activity of the GABAergic (inhibitory) system, and, consequently, the development of seizure syndrome [50–51]. The obtained data are shown schematically in **Fig. 1**.

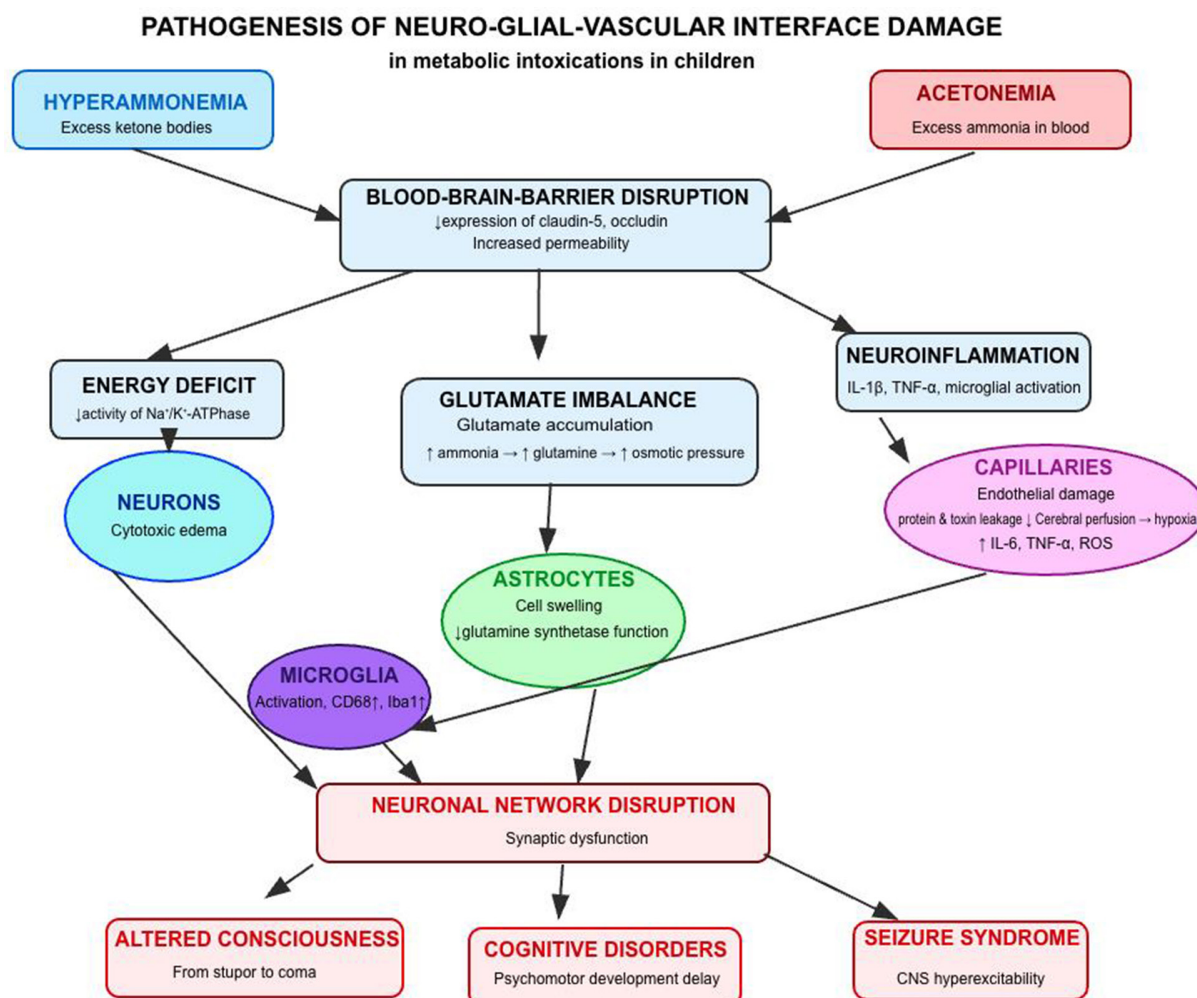


Fig. 1. Pathogenesis of neuro-glial-vascular interface damage in metabolic intoxications in children

Morphofunctional changes in the central nervous system. At the morphofunctional level, histologically, swelling of astrocytes, perivascular infiltrates, neuronal destruction, and activated microglia can be observed. Lesions predominantly affect subcortical structures, cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum — areas most sensitive to hypoxia and metabolic imbalance [52-55].

Therapeutic aspects of managing pediatric patients with disturbances of the neuro-glial-vascular interface in metabolic intoxications, particularly in acetonemic syndrome and hyperammonemia, should be multi-step and include comprehensive treatment aimed at eliminating toxic metabolites, restoring water-electrolyte balance, as well as stabilizing structural and functional disorders caused by the effects of toxins on the neuro-glial-vascular interface.

In cases of severe hypoglycemia, intravenous administration of glucose is indicated to restore its normal level in the blood [56]. One of the most important aspects of treatment is the correction of elevated ammonia levels in hyperammonemia and ketone bodies in acetonemic syndrome.

For hyperammonemia, pharmacological agents such as L-arginine or sodium benzoate are used to help reduce ammonia levels, which have a toxic effect on the

nervous system. Treatment begins with an initial dose and continues as maintenance therapy depending on the patient's age and weight. L-arginine can be prescribed at a dose of 250–400 mg/kg (maximum 12 g) for children up to 20 kg, and for children over 20 kg — 250 mg/kg up to 12 g per day [56].

Sodium benzoate and sodium phenylacetate are used to improve detoxification. For children up to 20 kg, the dosage is 250 mg/kg; for children over 20 kg, the dosage is 5.5 g/m² per day, not exceeding 12 g/day [56].

Other drugs used to correct disturbances related to hyperammonemia include carnitine, which promotes the removal of toxic metabolic products. It is administered at an initial dose of 50 mg/kg followed by a maintenance dose of 100 mg/kg per day divided into 4 doses [56]. Coenzyme therapy, including biotin and hydroxocobalamin, is also applied to help normalize metabolic processes in the body [56]. To reduce levels of toxic metabolites, particularly ammonia, osmotic laxatives (polyethylene glycol) and antibacterial drugs such as rifaximin are recommended [56].

Successful management of patients with acetonemic syndrome and hyperammonemia requires continuous monitoring of ammonia levels, ketone bodies, electrolytes, and other biochemical parameters [56].

Treatment must be individualized, with dosage adjustments and selection of therapeutic measures depending on the dynamics of the patient's clinical condition. Comorbidities, as well as the age and other individual characteristics of children, should also be taken into account. Since the diseases may be accompanied not only by physical but also psychological changes, it is important to provide psychological support for both patients and their families. This is especially relevant for children who may be frightened by frequent hospitalizations, pain, and the need for prolonged treatment.

Moreover, attention should be paid to preventing relapses through dietary and lifestyle correction, especially in children with a burdened hereditary background or predisposition to metabolic disorders.

Conclusions

Morphofunctional changes of the neuro-glial-vascular interface in acetonemic syndrome and hyperammonemia in children are associated with disruptions of the BBB structure, manifested by decreased expression of tight junction proteins such as claudin-5, occludin, and ZO-1. This is accompanied by cytotoxic astrocyte swelling, disorganization of astrocytic endfeet, and disturbed aquaporin expression. The main mechanisms of central nervous system injury are energy imbalance due to impaired glycolysis and mitochondrial dysfunction, disruption of sodium-potassium pumps leading to depolarization of cell membranes, as well as dysregulation of neurotransmitter balance, particularly excessive glutamate accumulation causing excitotoxicity. An important aspect is microglial activation with increased expression of CD68, Iba1, MHC II, and secretion of proinflammatory cytokines.

For the early diagnosis of neurotoxic complications, comprehensive monitoring of biomarkers such as S100 β , NSE, GFAP for BBB damage, as well as IL-1 β , TNF- α for neuroinflammation and indicators of neuronal dysfunction in serum and cerebrospinal fluid is necessary. Personalized therapy should consider different mechanisms of injury, including the use of membrane stabilizers for BBB damage, energotropic drugs to correct energy metabolism disturbances, and modulators of glutamatergic transmission for treating excitotoxicity. A multidisciplinary approach—aimed at early detection and correction of cognitive and behavioral disorders, as well as individualized neurorehabilitation programs considering age-related neuroplasticity features — is essential.

To improve diagnosis and treatment, educational programs for pediatricians and family doctors should be developed to facilitate in early diagnosis of neuro-glial-vascular interface disorders. Additionally, studies of potential neuroprotective agents that can stabilize astrocyte-endothelial interactions should be conducted, as well as preventive strategies developed for children with hereditary predisposition to metabolic disorders. Establishing a national patient registry would enable the study of long-term outcomes and evaluation of the effectiveness of various therapeutic approaches, improving the diagnosis and management of pediatric metabolic intoxications.

Disclosure

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The research had no sponsor support.

References

- Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev.* 2007 Nov;56(1):183-97. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.026
- Rojas CR, Chapman J, Regier D. Hyperammonemia in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2024 Feb 1;40(2):156-161. doi: 10.1097/PEC.0000000000003121
- Khilchevska VS. Clinical and anamnestic features of acetonemic syndrome in children with pathology of the digestive system. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018 Aug 14;8(8):701-5. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/5812>
- Banerjee S, Bhat MA. Neuron-glia interactions in blood-brain barrier formation. *Annu Rev Neurosci.* 2007;30:235-58. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094345
- Butterworth RF. Glutamate transporter and receptor function in disorders of ammonia metabolism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7(4):276-9. doi: 10.1002/mrdd.1038
- Hawkins RA, Viña JR. How Glutamate Is Managed by the Blood-Brain Barrier. *Biology (Basel).* 2016 Oct 8;5(4):37. doi: 10.3390/biology5040037
- Lochhead JJ, Williams EI, Reddell ES, Dorn E, Ronaldson PT, Davis TP. High Resolution Multiplex Confocal Imaging of the Neurovascular Unit in Health and Experimental Ischemic Stroke. *Cells.* 2023 Feb 17;12(4):645. doi: 10.3390/cells12040645
- Smith BC, Tinkey RA, Shaw BC, Williams JL. Targetability of the neurovascular unit in inflammatory diseases of the central nervous system. *Immunol Rev.* 2022 Oct;311(1):39-49. doi: 10.1111/imr.13121
- Cooper AJ. Role of glutamine in cerebral nitrogen metabolism and ammonia neurotoxicity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7(4):280-6. doi: 10.1002/mrdd.1039
- Parekh PJ, Balart LA. Ammonia and Its Role in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015 Aug;19(3):529-37. doi: 10.1016/j.cld.2015.05.002
- Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am J Physiol.* 1995 Jun;268(6 Pt 1):E1161-6. doi: 10.1152/ajpendo.1995.268.6.E1161
- Zhang J, Zhang M, Sun B, Li Y, Xu P, Liu C, Liu L, Liu X. Hyperammonemia enhances the function and expression of P-glycoprotein and Mrp2 at the blood-brain barrier through NF- κ B. *J Neurochem.* 2014 Dec;131(6):791-802. doi: 10.1111/jnc.12944
- Jayakumar AR, Norenberg MD. The Na-K-Cl Co-transporter in astrocyte swelling. *Metab Brain Dis.* 2010 Mar;25(1):31-8. doi: 10.1007/s11011-010-9180-3
- Rangroo Thrane V, Thrane AS, Wang F, Cotrina ML, Smith NA, Chen M, Xu Q, Kang N, Fujita T, Nagelhus EA, Nedergaard M. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med.* 2013 Dec;19(12):1643-8. doi: 10.1038/nm.3400
- Patching SG. Glucose Transporters at the Blood-Brain Barrier: Function, Regulation and Gateways for Drug Delivery. *Mol Neurobiol.* 2017 Mar;54(2):1046-1077. doi: 10.1007/s12035-015-9672-6
- Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull.* 2012 Jan 4;87(1):10-20. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004
- Tang C, Jin Y, Wang H. The biological alterations of synapse/synapse formation in sepsis-associated encephalopathy. *Front Synaptic Neurosci.* 2022 Dec 2;14:1054605. doi: 10.3389/fnsyn.2022.1054605
- Doney E, Cadoret A, Dion-Albert L, Lebel M, Menard C. Inflammation-driven brain and gut barrier dysfunction in

- stress and mood disorders. *Eur J Neurosci.* 2022 May;55(9-10):2851-2894. doi: 10.1111/ejn.15239
19. Keep RF, Ennis SR, Beer ME, Betz AL. Developmental changes in blood-brain barrier potassium permeability in the rat: relation to brain growth. *J Physiol.* 1995 Oct 15;488 (Pt 2)(Pt 2):439-48. doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020978
 20. Baker PR 2nd. Recognizing and Managing a Metabolic Crisis. *Pediatr Clin North Am.* 2023 Oct;70(5):979-993. doi: 10.1016/j.pcl.2023.05.009
 21. Wu BA, Chand KK, Bell A, Miller SL, Colditz PB, Malhotra A, Wixey JA. Effects of fetal growth restriction on the perinatal neurovascular unit and possible treatment targets. *Pediatr Res.* 2024 Jan;95(1):59-69. doi: 10.1038/s41390-023-02805-w
 22. Sugiyama Y, Murayama K. Acute Encephalopathy Caused by Inherited Metabolic Diseases. *J Clin Med.* 2023 May 31;12(11):3797. doi: 10.3390/jcm12113797
 23. McConnell HL, Li Z, Woltjer RL, Mishra A. Astrocyte dysfunction and neurovascular impairment in neurological disorders: Correlation or causation? *Neurochem Int.* 2019 Sep;128:70-84. doi: 10.1016/j.neuint.2019.04.005
 24. Patabendige A, Singh A, Jenkins S, Sen J, Chen R. Astrocyte Activation in Neurovascular Damage and Repair Following Ischaemic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 20;22(8):4280. doi: 10.3390/ijms22084280
 25. Gowrikumar S, Tarudji A, McDonald BZ, Balusa SS, Kievit FM, Dhawan P. Claudin-1 impairs blood-brain barrier by downregulating endothelial junctional proteins in traumatic brain injury. *Tissue Barriers.* 2025 Feb 28;2470482. doi: 10.1080/21688370.2025.2470482
 26. Liu G, Wang Q, Tian L, Wang M, Duo D, Duan Y, Lin Y, Han J, Jia Q, Zhu J, Li X. Blood-Brain Barrier Permeability is Affected by Changes in Tight Junction Protein Expression at High-Altitude Hypoxic Conditions-this may have Implications for Brain Drug Transport. *AAPS J.* 2024 Aug 6;26(5):90. doi: 10.1208/s12248-024-00957-z
 27. Zou P, Yang F, Ding Y, Zhang D, Liu Y, Zhang J, Wu D, Wang Y. Lipopolysaccharide downregulates the expression of ZO-1 protein through the Akt pathway. *BMC Infect Dis.* 2022 Oct 5;22(1):774. doi: 10.1186/s12879-022-07752-1
 28. Hong F, Mu X, Ze Y, Li W, Zhou Y, Ji J. Damage to the Blood Brain Barrier Structure and Function from Nano Titanium Dioxide Exposure Involves the Destruction of Key Tight Junction Proteins in the Mouse Brain. *J Biomed Nanotechnol.* 2021 Jun 1;17(6):1068-1078. doi: 10.1166/jbn.2021.3083
 29. Jiao H, Wang Z, Liu Y, Wang P, Xue Y. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult. *J Mol Neurosci.* 2011 Jun;44(2):130-9. doi: 10.1007/s12031-011-9496-4
 30. Alluri H, Peddaboina CS, Tharakan B. Determination of Tight Junction Integrity in Brain Endothelial Cells Based on Tight Junction Protein Expression. *Methods Mol Biol.* 2024;2711:235-240. doi: 10.1007/978-1-0716-3429-5_19
 31. Wen J, Qian S, Yang Q, Deng L, Mo Y, Yu Y. Overexpression of netrin-1 increases the expression of tight junction-associated proteins, claudin-5, occludin, and ZO-1, following traumatic brain injury in rats. *Exp Ther Med.* 2014 Sep;8(3):881-886. doi: 10.3892/etm.2014.1818
 32. Yi X, Xu C, Huang P, Zhang L, Qing T, Li J, Wang C, Zeng T, Lu J, Han Z. 1-Trifluoromethoxyphenyl-3-(1-Propionylpiperidin-4-yl) Urea Protects the Blood-Brain Barrier Against Ischemic Injury by Upregulating Tight Junction Protein Expression, Mitigating Apoptosis and Inflammation *InVivo* and *In Vitro* Model. *Front Pharmacol.* 2020 Aug 7;11:1197. doi: 10.3389/fphar.2020.01197
 33. Meroni E, Papini N, Crisculi F, Casiraghi MC, Massaccesi L, Basilio N, Erba D. Metabolic Responses in Endothelial Cells Following Exposure to Ketone Bodies. *Nutrients.* 2018 Feb 22;10(2):250. doi: 10.3390/nu10020250
 34. Tebay LE, Robertson H, Durant ST, Vitale SR, Penning TM, Dinkova-Kostova AT, Hayes JD. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med.* 2015 Nov;88(Pt B):108-146. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021
 35. Solár P, Zamani A, Lakatosová K, Joukal M. The blood-brain barrier and the neurovascular unit in subarachnoid hemorrhage: molecular events and potential treatments. *Fluids Barriers CNS.* 2022 Apr 11;19(1):29. doi: 10.1186/s12987-022-00312-4
 36. Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, Gundersen GA, Skare Ø, Laake P, Klungland A, Thorén AE, Burkhardt JM, Ottersen OP, Nagelhus EA. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 25;108(43):17815-20. doi: 10.1073/pnas.1110655108
 37. Rama Rao KV, Chen M, Simard JM, Norenberg MD. Increased aquaporin-4 expression in ammonia-treated cultured astrocytes. *Neuroreport.* 2003 Dec 19;14(18):2379-82. doi: 10.1097/00001756-200312190-00018
 38. Beard E, Lengacher S, Dias S, Magistretti PJ, Finsterwald C. Astrocytes as Key Regulators of Brain Energy Metabolism: New Therapeutic Perspectives. *Front Physiol.* 2022 Jan 11;12:825816. doi: 10.3389/fphys.2021.825816. Erratum in: *Front Physiol.* 2022 Feb 25;13:867827. doi: 10.3389/fphys.2022.867827
 39. Leino RL, Gerhart DZ, van Bueren AM, McCall AL, Drewes LR. Ultrastructural localization of GLUT 1 and GLUT 3 glucose transporters in rat brain. *J Neurosci Res.* 1997 Sep 1;49(5):617-26. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19970901)49:5<617::AID-JNR12>3.0.CO;2-S
 40. Xu W, Borges K. Case for supporting astrocyte energetics in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2024 Aug;65(8):2213-2226. doi: 10.1111/epi.18013
 41. Kim Y, Dube SE, Park CB. Brain energy homeostasis: the evolution of the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2025 Jan 1;29(1):1-8. doi: 10.4196/kjpp.24.388
 42. Ritter L, Kleemann D, Hickmann FH, Amaral AU, Sitta Â, Wajner M, Ribeiro CA. Disturbance of energy and redox homeostasis and reduction of Na⁺,K⁺-ATPase activity provoked by in vivo intracerebral administration of ethylmalonic acid to young rats. *Biochim Biophys Acta.* 2015 May;1852(5):759-67. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.01.003
 43. Tian J, Xie ZJ. The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. *Physiology (Bethesda).* 2008 Aug;23:205-11. doi: 10.1152/physiol.00008.2008
 44. Yuan Z, Cai T, Tian J, Ivanov AV, Giovannucci DR, Xie Z. Na/K-ATPase tethers phospholipase C and IP3 receptor into a calcium-regulatory complex. *Mol Biol Cell.* 2005 Sep;16(9):4034-45. doi: 10.1091/mbc.e05-04-0295
 45. Churn SB, Limbrick D, Sombati S, DeLorenzo RJ. Excitotoxic activation of the NMDA receptor results in inhibition of calcium/calmodulin kinase II activity in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci.* 1995 Apr;15(4):3200-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-04-03200.1995
 46. Todd AC, Hardingham GE. The Regulation of Astrocytic Glutamate Transporters in Health and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 17;21(24):9607. doi: 10.3390/ijms21249607
 47. Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 28;22(21):11677. doi: 10.3390/ijms222111677
 48. Hendrickx DAE, van Eden CG, Schuurman KG, Hamann J, Huitinga I. Staining of HLA-DR, Iba1 and CD68 in human microglia reveals partially overlapping expression depending on cellular morphology and pathology. *J Neuroimmunol.* 2017 Aug 15;309:12-22. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.007
 49. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Nov;30(6):865-79. doi: 10.1007/s10545-007-0709-5
 50. McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *J Neurochem.* 2012 Apr;121(1):28-35. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07670.x
 51. Norenberg MD, Rao KV, Jayakumar AR. Mechanisms of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis.* 2005 Dec;20(4):303-18. doi: 10.1007/s11011-005-7911-7
 52. Jayakumar AR, Tong XY, Ruiz-Cordero R, Bregy A, Bethea JR, Bramlett HM, Norenberg MD. Activation of NF-κB mediates astrocyte swelling and brain edema in traumatic

- brain injury. J Neurotrauma. 2014 Jul 15;31(14):1249-57. doi: 10.1089/neu.2013.3169
53. Sapkota A, Halder SK, Milner R. Blood-brain barrier disruption and microglial activation during hypoxia and post-hypoxic recovery in aged mice. Brain Commun. 2024 Dec 17;7(1):fcae456. doi: 10.1093/braincomms/fcae456
54. Cui C, Jiang X, Wang Y, Li C, Lin Z, Wei Y, Ni Q. Cerebral Hypoxia-Induced Molecular Alterations and Their Impact on the Physiology of Neurons and Dendritic Spines: A Comprehensive Review. Cell Mol Neurobiol. 2024 Aug 6;44(1):58. doi: 10.1007/s10571-024-01491-4
55. Bhalala US, Koehler RC, Kannan S. Neuroinflammation and neuroimmune dysregulation after acute hypoxic-ischemic injury of developing brain. Front Pediatr. 2015 Jan 14;2:144. doi: 10.3389/fped.2014.00144
56. Bélanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, Bergua Martínez A, Cañedo Villarroya E, García-Silva MT, Lama More R, Martín-Hernández E, López AM, Morales-Conejo M, Pedrón-Giner C, Quijada-Fraile P, Stanescu S, Casanova MM. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. Nutrients. 2022 Jul 2;14(13):2755. doi: 10.3390/nu14132755
57. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen [S3 guideline on diagnosis and therapy of urea cycle disorders]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-006>
58. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. Pediatr Diabetes. 2021 Mar;22(2):148-160. doi: 10.1111/pedi.13152

Зміни нейро-гліально-васкулярного інтерфейсу при метаболічних інтоксикаціях (на основі ацетонемічного синдрому та гіперамоніємії) у дітей

Я.Д. Бондаренко ¹, О.І. Каук ², С.О. Стеценко ³, С.В. Рихлік ⁴

1 Третій медичний факультет, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

2 Кафедра неврології, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Кафедра біологічної хімії, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

4 Кафедра гістології, цитології та ембріології, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Надійшла до редакції 31.05.2025

Прийнята до публікації 27.06.2025

Адреса для листування:

Бондаренко Ярослав Дмитрович,
Третій медичний факультет,
Харківський національний
медичний університет, пр. Науки,
4, м. Харків, 61022, Україна, email:
ydbondarenko.3m21@knmu.edu.ua

Мета: Дослідити морфофункціональні зміни нейро-гліально-васкулярного інтерфейсу в дітей при метаболічних інтоксикаціях, зокрема при ацетонемічному синдромі та гіперамоніємії.

Матеріали і методи. Проведено систематичний огляд літератури з елементами наративного аналізу згідно з рекомендаціями PRISMA. Пошук здійснювали в базах даних PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus та Cochrane Library за 1990–2024 рр. В аналіз залучали дослідження нейротоксичних ефектів ацетонемічного синдрому та гіперамоніємії за участю дітей віком 0–18 років. Якість досліджень оцінювали за шкалами Newcastle-Ottawa, AMSTAR-2 та SYRCLE.

Результати. Виявлено ключові морфофункціональні порушення нейро-гліально-васкулярного інтерфейсу: цитотоксичний набряк астроцитів унаслідок накопичення глутаміну при детоксикації амонію; порушення гематоенцефалічного бар'єра зі зниженням експресії білків щільних з'єднань (клаудин-5, оклюдин, ZO-1); дисфункція енергетичного метаболізму через пригнічення гліколізу та мітохондріальну дисфункцію; ексайтотоксичність унаслідок порушення глутамат-глутамінового циклу; активація мікроглії з підвищенням експресії CD68, Iba1, MHC II та секрецією прозапальних цитокінів.

Висновки. Морфофункціональні зміни нейро-гліально-васкулярного інтерфейсу при ацетонемічному синдромі та гіперамоніємії в дітей характеризуються комплексними порушеннями структури й функції гематоенцефалічного бар'єра, енергетичного метаболізму, нейротрансмітерного балансу та нейрозапальними процесами. Слід застосовувати персоналізований підхід до діагностики та лікування з використанням біомаркерів пошкодження гематоенцефалічного бар'єра та нейрозапалення.

Ключові слова: нейро-гліально-васкулярний інтерфейс; ацетонемічний синдром; гіперамоніємія; гематоенцефалічний бар'єр; астроцити; ексайтотоксичність; нейрозапалення; діти

Оглядова стаття

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):11-19
doi: 10.25305/unj.333217

Збагачена тромбоцитами плазма при дискогенному болю: терапевтичний потенціал багатофакторної дії

М.В. Хижняк¹, І.Г. Васильєва², Ю.Г. Гафійчук³

¹ Відділення малоінвазивної та лазерної спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Нейрохірургічне відділення, Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

Надійшла до редакції 20.06.2025
Прийнята до публікації 17.07.2025

Адреса для листування:

Васильєва Ірина Георгіївна, Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: vigvasileva@gmail.com

Дегенерація міжхребцевого диска (ДМХД) – одна з провідних причин хронічного болю в попереку та втрати працездатності. Основною патогенетичною ланкою ДМХД є хронічне запалення, яке призводить до катаболізму позаклітинного матриксу й загибелі клітин диска. Установлено, що в основі цих змін лежить активація прозапальних сигнальних каскадів, зокрема NF-κB, MAPK, JAK/STAT, та індукція каспаз-залежного апоптозу.

Мета: Узагальнити сучасні уявлення про молекулярні сигнальні шляхи, залучені в дегенеративні процеси в міжхребцевому диску, а також про механізми дії компонентів збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП), які здатні модулювати ці процеси.

Матеріали і методи. Проведено аналіз сучасних експериментальних і клінічних досліджень щодо впливу основних факторів росту, наявних у ЗТП (TGF-β, PDGF, IGF-1, FGF, CTGF, EGF, HGF), на сигнальні шляхи в клітинах міжхребцевого диска, асоційованих із катаболізмом, апоптозом і запаленням.

Результати. Установлено, що фактори ЗТП діють через активацію Smad, PI3K/AKT, MAPK та JAK/STAT шляхів, зменшуючи активність NF-κB, знижуючи рівень прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF-α) і металопротеїназ (MMP, ADAMTS), що супроводжується підсиленням експресії колагену II типу, агрекану, стабілізацією позаклітинного матриксу, відновленням гомеостазу тканини диска та проліферацією клітин.

Висновки. ЗТП-терапія демонструє значний потенціал як патогенетично орієнтована регенеративна стратегія лікування ДМХД. Її ефективність зумовлена мультимодальним впливом на запальні, катаболічні й апоптичні шляхи. Необхідно провести клінічні дослідження для стандартизації підходів і підтвердження тривалої ефективності терапії.

Ключові слова: міжхребцевий диск; дегенерація; збагачена тромбоцитами плазма; фактори росту; NF-κB; сигнальні шляхи; регенерація

Вступ

Дегенерація міжхребцевого диска (ДМХД) є основною причиною хронічного болю в попереку та однією з найпоширеніших причин втрати працездатності (понад 600 млн осіб), що призводить до великих соціальних та економічних витрат. Дискогенний біль виникає внаслідок запалення міжхребцевого диска (МХД), що активує ноцицептивні рецептори й запускає передачу больового сигналу до центральної нервової системи. Запалення МХД супроводжується накопиченням прозапальних цитокінів TNF-α (tumor necrosis factor-α), IL-1β (interleukin 1β), IL-6 (interleukin-6), простагландинів (PGE2, PGI2), брадикініну, матричних металопротеїназ (MMPs). Основними ноцицепторами при дискогенному болю є рецептори ванілоїдів (TRPV1) – активується запаленням, теплом, кислим рН; ASIC3 (кислоточутливий іонний канал) – реагує на зниження рН при дегенерації; P2X3 (рецептор

АТФ) – активується при механічному навантаженні [1]. Пролонгована дія больових медіаторів призводить до сенситизації ноцицепторів, зниження порогу активації, у результаті біль виникає при мінімальному подразненні. Передавання больового сигналу до таламусу відбувається через спиноталамічний тракт, у результаті формується сенсорне (локалізація, інтенсивність) та емоційне сприйняття болю (через лімбічну систему – усвідомлення болю, емоційний стрес). Якщо біль стає хронічним, то спинний і головний мозок адаптуються до постійної стимуляції, що характеризується підвищеною експресією NMDA-рецепторів (підсилення больових сигналів), зниженням активності гальмівних нейронів (γ-амінобутирічної кислоти (GABA), гліцин) [2]. Таким чином, дискогенний біль є складним механізмом, що охоплює периферичні, пускові процеси (запалення та активацію ноцицепторів) і центральні процеси передачі больового сигналу.

Copyright © 2025 М.В. Хижняк, І.Г. Васильєва, Ю.Г. Гафійчук



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Первинно прозапальні цитокіни можуть надходити з місцевих клітин диска. Так, клітини пульпозного ядра (ПЯ), фіброзного кільця (ФК), сенесцентні клітини виробляють прозапальні цитокіни у відповідь на механічний або окисний стрес та інші зовнішні стресові чинники [3]. Прозапальні цитокіни поширюються в тканині диска в результаті екзоцитозу, через мембранні везикули й дифузію. Міжхребцевий диск зазвичай бідний на іннервацію та васкуляризацію, але при дегенерації диска відбувається неоваскуляризація та інвазія ноцицептивних нервових закінчень у фіброзне кільце й кінцеві пластинки хребців [4]. У здоровому диску імунні клітини відсутні, але при неоваскуляризації тканини диска інфільтруються імунними клітинами. Інфільтровані макрофаги M1-фенотипу активують рецептори TNF- α , IL-1 β , IL-6. TNF- α активує NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), що спричиняє експресію генів прозапальних цитокінів. Таким чином, запальний процес у МХД здатний самопідсилитися та продовжуватися навіть за відсутності первинної причини. Активація NF- κ B супроводжується прогресуванням катаболічних процесів із підвищенням синтезу металопротеїназ й агреканаз (ADAMTS), які руйнують основні компоненти матриксу агрекану і колагену II. У результаті активації катаболічних шляхів у клітинах МХД сигнальні шляхи, відповідальні за анаболізм клітин (TGF- β і PI3K(phosphoinositide 3-kinase)/Akt (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)), втрачають здатність підтримувати синтез колагену та протеогліканів [3].

Для терапії дискогенного болю випробувано широкий спектр консервативних методів, спрямованих на його зменшення. Нині як альтернативу симптоматичним процедурам досліджують нові терапевтичні варіанти, орієнтовані на інгібування сигнальних шляхів, залучених до дегенеративних процесів й активацію анаболічних процесів. Терапевтичні стратегії, спрямовані на модулювання цих шляхів, потенційно можуть уповільнити або зупинити дегенеративний процес. Перспективною для регенеративного лікування вважають аутологічну збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП).

Вважається, що фактори росту, які виділяються тромбоцитами, відіграють важливу роль у зменшенні запалення, а також здатні індукувати клітинну проліферацію та ремоделювання матриксу. Найбільш релевантними факторами росту в складі ЗТП є трансформувальний фактор росту- β (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту фібробластів (FGF), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), фактор росту сполучної тканини (CTGF), епідермальний фактор росту (EGF) і фактор росту гепатоцитів (HGF). Відомо, що клітини МХД експресують рецептори для факторів росту EGF, IGF, HGF, CTGF, PDGF, FGF та TGF. Ці рецептори відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу диска, регуляції клітинної проліферації, диференціації та відповіді на пошкодження. Експресія та активація цих рецепторів є критичними для підтримки структури й функції МХД, а також для його здатності до відновлення після пошкоджень [5, 6].

Рандомізовані контрольовані дослідження впливу ЗТП на клітини МХД при введенні безпосередньо в пульпозне ядро виявили зниження болю, поліпшення працездатності, а також тривалий ефект. Актуальним завданням є дослідження механізмів активації катаболізму в клітинах МХД, а також механізмів, які при використанні ЗТП можуть блокувати дегенеративні процеси в МХД [7].

Мета: узагальнити сучасні уявлення про молекулярні сигнальні шляхи, залучені в дегенеративні процеси в міжхребцевому диску, а також про механізми дії компонентів збагаченої тромбоцитами плазми, які здатні модулювати ці процеси.

Сигнальні шляхи, залучені до дегенеративних процесів у міжхребцевому диску

Сигнальний шлях NF- κ B – активатор катаболізму при дегенерації міжхребцевого диска

Сигнальний шлях NF- κ B у тканинах МХД відіграє важливу роль у регуляції запальних процесів і відповідей на стресові впливи. Активація NF- κ B у клітинах ПЯ та ФК пов'язана з підсиленням запалення, деградацією позаклітинного матриксу, індукцією апоптозу, прогресуванням ДМХД [8]. Основними активаторами NF- κ B є цитокіни TNF- α , IL-1 β , механічний та окисний стрес, гіпоксія, мікробні ліпополісахариди (ЛПС), вірусне ураження [9–12].

Трансдукція сигналу від лігандів до рецепторів через адаптерні білки активує комплекс IKK (IKK α , IKK β , IKK γ) з наступною деактивацією інгібітора I κ B, який утримує NF- κ B у цитоплазмі в неактивному стані. У результаті фосфорилування та деградації I κ B NF- κ B вивільняється. Вивільнений із комплексу NF- κ B димер p65/p50 транслокується до ядра й регулює транскрипцію генів прозапальних (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та катаболічних (MMP-3, MMP-9, MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5) чинників [9]. Активація NF- κ B також підвищує експресію медіаторів запалення iNOS (індуцибельна синтаза оксиду азоту) і COX-2 (циклооксигеназа), продукти активності яких, зокрема NO та простагландини, пригнічують експресію агрекану в ПЯ. NF- κ B впливає також на деструктивний процес у МХД через активацію HIF2 α (hypoxia-inducible factor). Цільовими генами активованого HIF-2 α є MMP-13 і ADAMTS-4, які регулюють метаболізм колагену II типу й агрекану (Рис. 1) [13, 14].

Шляхи активації прозапальної відповіді в клітинах МХД під дією різних стимулів наведено на **Рис. 1**. Бактеріальні патогени активують Toll-подібні рецептори (TLR2/4) або внутрішньоклітинні NOD-рецептори, ініціюючи каскад через MyD88, IRAK і TRAF6 до IKK, що активує транскрипційний фактор NF- κ B. Цитокіни IL-1 β та TNF- α спричиняють активацію NF- κ B через IL-1R (MyD88-залежно) і TNFR1 (через TRADD/RIPK1) шляхи. Вірусні компоненти розпізнаються TLR3/7/9, активуючи NF- κ B та інтерферон-опосередковану відповідь.

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

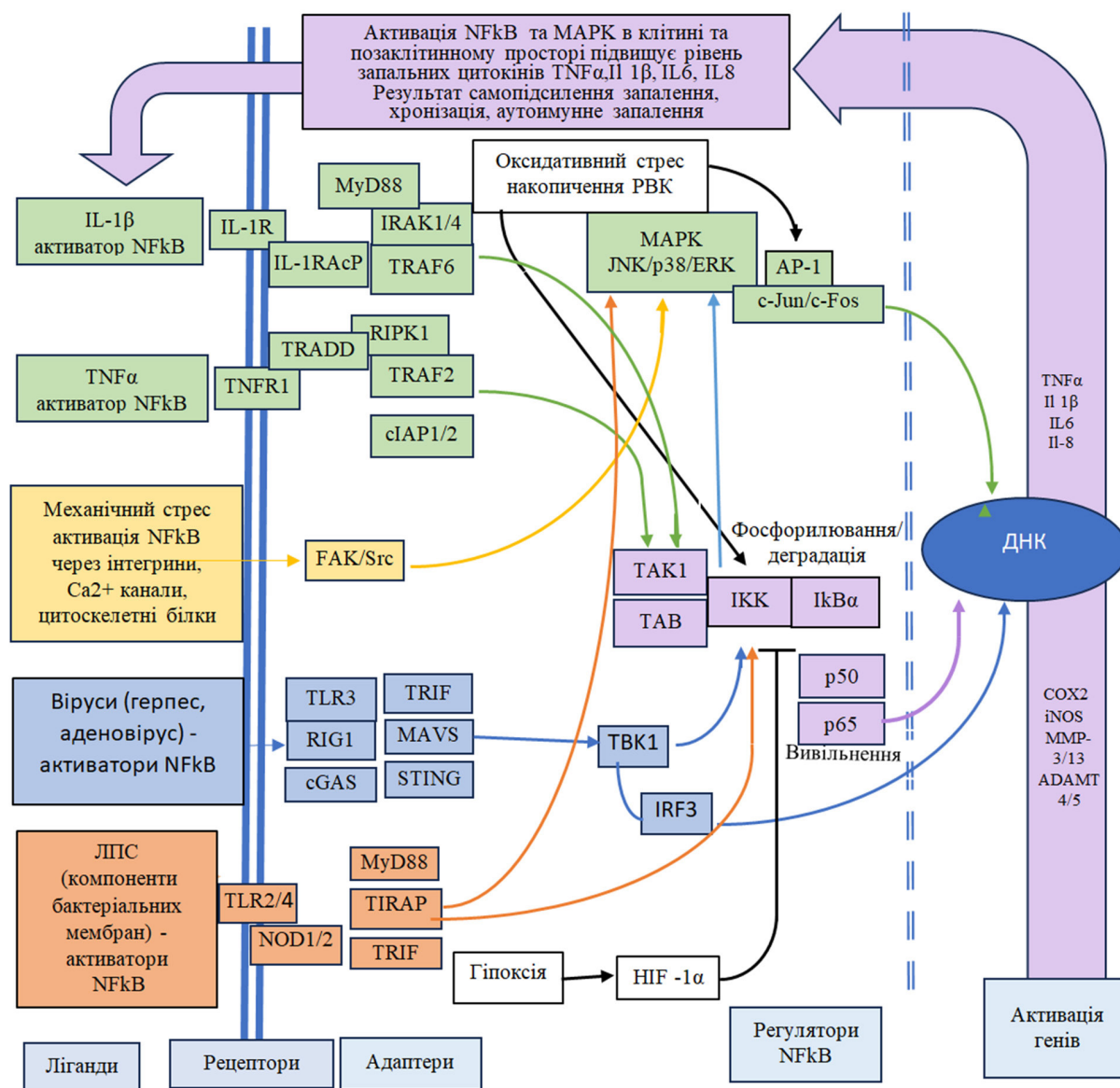


Рис. 1. Основні сигнальні шляхи активації NF-κB у клітинах міжхребцевого диска під впливом прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β), бактеріальних компонентів (ЛПС), механічного стресу, гіпоксії та оксидативного ушкодження (за даними KEGG PATHWAY Database для NF-κB signaling pathway (map04064), MAPK signaling pathway (map04010), Toll-like receptor signaling pathway (map04620), HIF-1 signaling pathway (map04066), TNF signaling pathway (map04668) [67]) (пояснення в тексті)

Механічне навантаження сприймається TRPV4-каналами та інтегрини, що активують FAK, MAPK і PI3K/Akt, які потенціюють NF-κB. Окисний стрес — це надмірне накопичення реактивних видів кисню (РВК), що активує сигнальний шлях MAPKp38/JNK/ERK, в результаті активується фактор транскрипції AP-1 і, як наслідок, підсилюється експресія IL-6, IL-8, COX-2, iNOS, MMPs. Реактивні види кисню спричиняють фосфорилування IKK, деградацію IκBα, що призводить до транслокації NF-κB в ядро та стимуляції прозапальних генів. За участі NLRP3 РВК активують каспазу-1, дозрівання IL-1β та IL-18, що підсилює стерильне запалення. Гіпоксія, знижена доступність кисню в тканинах МХД, активує HIF (Hypoxia-inducible factors), а HIF-1α стабілізує NF-κB, що підсилює транскрипцію прозапальних генів.

Усі шляхи конвергують на рівні IKK-комплексу та NF-κB, стимулюючи експресію генів IL-1β, IL-6,

TNF-α, MMPs, ADAMTs, що призводить до хронічного запалення, деградації матриксу та прогресування дегенеративних змін у диску.

IL-1β — один із ключових прозапальних цитокінів. Відіграє важливу роль у дегенерації МХД. Він зв'язується з рецептором IL-1R1 на поверхні клітин ФК та ПЯ. Цей комплекс активує адаптерний білок MyD88, що запускає низхідні сигнальні каскади (див. **Рис.1**). Подальший вплив реалізується через кілька механізмів і взаємодій (NF-κB, MAPK, JAK/STAT), які спричиняють запалення, руйнування матриксу та клітинну дисфункцію [12].

TNF-α — запальний цитокін. Активує NF-κB шлях через TNF-рецептори. Далі сигнал за участі TRADD передається на сигнальний комплекс TNFR і TRAFs [15].

ЛПС — компоненти зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Потужні індуктори запальної відповіді в МХД. Активують сигнальний

шлях NF-κB шляхом взаємодії з TLR, зокрема з TLR4, через адаптерний білок MyD88, який є спільним для TLR та IL-1R [16].

Вірусну інфекцію визнано фактором активації NF-κB. Передача сигналу при дії вірусів пролягає в активації імунної відповіді та запальних процесів. Віруси стимулюють сигнальний шлях NF-κB через різні рецептори та молекули, пов'язані з розпізнаванням патогенів (TLRs, RIG-I, MDA5). Клітинні рецептори реагують на вірусні ліганди (dsRNA, ssRNA, вірусну ДНК, білки капсиду та поверхневі глікопротеїни). Від активованих рецепторів сигнал передається на адаптерні молекули MyD88, TRIF і MAVS, а сигнал від них реалізується через активацію NF-κB та підсилення транскрипції прозапальних генів. Активація NF-κB у відповідь на дію вірусу може підтримувати хронічний запальний стан у МХД, що при критичному накопиченні змін може спричинити апоптоз клітин диска [17–19].

Окисний стрес. У дегенеративних процесах у МХД важливу роль відіграють окисний стрес і шляхи, опосередковані реакційно-активними видами кисню (РВК) [20]. У клітинах МХД основне джерело РВК – мітохондрії. Підвищений рівень РВК спричиняє мітохондріальну дисфункцію та пошкодження ДНК, що призводить до апоптозу клітин ПЯ та ФК. РВК активують запалення, деградацію екстраклітинного матриксу (ЕКМ) і апоптоз через сигнальний шлях MAPK (особливо p38 і JNK) та NF-κB [21–23].

Гіпоксія – знижена доступність кисню в тканинах МХД (особливо в ПЯ) стимулює експресію HIF-1α та HIF-2α. Транскрипційна активність HIF-1α/2α призводить до прозапальної активації шляхом індукції ферментів COX-2, iNOS, а також цитокіну IL-1β. Крім того, HIF-1α стабілізує NF-κB, що підсилює транскрипцію прозапальних генів і генів, пов'язаних із катаболізмом. В умовах хронічної або дерегульованої гіпоксії активація HIF спричиняє дисфункцію клітин МХД та запалення, що персистує. Це призводить до прогресування дегенеративних змін [24].

Механічне навантаження – активатор запального процесу через NF-κB. Відомо, що клітини МХД перетворюють механічний стрес на біологічні сигнали, інтегровані в клітинні відповіді, шляхом регулювання транскрипції генів. Аномальне механічне навантаження збільшує катаболізм NP-клітин через сигнальний шлях NF-κB. У цьому процесі провідну роль відіграє Piezo1 – механочутливий трансмембранний катіонний канал (продукт транскрипції гена FAM38A), який забезпечує невибіркове проходження іонів Ca²⁺, Mg²⁺ і Mn²⁺, активацію сигнального шляху NF-κB, підвищення експресії IL-1β у клітинах ФК, формування запального мікрооточення тканини ФК та прискорення ДМХД [25].

Відмінності в NF-κB-сигналінгу між хондроцитами пульпозного ядра та фібробластами фіброзного кільця. Особливістю активації NF-κB-сигналінгу в клітинах ПЯ є більша чутливість до окисного стресу та запальних сигналів. NF-κB у клітинах ПЯ активується запальними цитокінами IL-1β, TNF-α, гіпоксією, окисним та осмотичним

стресом, дегідратацією. В результаті активації відбувається підсилення експресії MMP і ADAMTS, що спричиняє деградацію агрекану й колагену II типу. Активація запальних процесів підсилює експресію прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, а також COX-2, що стимулює продукцію простагландинів. При тривалому запаленні NF-κB може активувати апоптоз NP-клітин [26, 27].

Основним стимулом NF-κB-сигналінгу у фібробластах ФК є механічний стрес (розтягнення, зсувні навантаження). У результаті активації NF-κB підвищується продукція колагену I типу – основного структурного елементу ФК. Фібробласти ФК також чутливі до дії запальних цитокінів IL-1β, TNF-α. У клітинах ФК деградація ЕКМ є менш виразною порівняно з NP-клітинами. Клітини ФК більшою мірою адаптуються до механічного стресу за рахунок ремоделювання ЕКМ (синтез колагену I). У клітинах ФК NF-κB виконує захисну функцію шляхом фіброзу, але при хронічній активації може спричинити фіброзний склероз [26].

Сигнальний шлях MAPK – активатор дегенеративних процесів у міжхребцевому диску

Важливу роль у ДМХД відіграє сигнальний шлях MAPK. У MAPK-сигналінгу виділяють підшляхи ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (Jun N-terminal Kinase) і p38. Основну роль в активації запальних реакцій та синтезі металопротеїназ відіграють підшляхи MAPK/p38 і MAPK/JNK [28]. Активація запалення за участі сигнального шляху MAPK відбувається через рецептори TNFR, IL-1R, TLRs, інтегрини та рецептори до вірусів [29–33]. Екстраклітинні сигнали передаються по підшляхах MAPK й активують транскрипційний фактор MAPK AP-1 (c-Fos/c-Jun), який активує транскрипцію генів MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4 і ADAMTS-5, відповідальних за катаболізм ЕКМ. Запальна відповідь також підсилюється через активацію транскрипції IL-1β, TNF-α [34, 35]. Сигналінг MAPK (зокрема MAPK/p38) підсилює прозапальні процеси й апоптоз за рахунок модульовального впливу на катаболічний шлях NF-κB (див. **Рис. 1**) [36, 37].

Фактори ЗТП – активатори анаболізму та блокатори катаболічних процесів у міжхребцевому диску

Фактори росту, що входять до складу ЗТП, діють синергічно, залучаючи множинні сигнальні шляхи, що регулюють запалення, клітинну загибель і метаболізм позаклітинного матриксу. Вони сприяють зменшенню продукції прозапальних цитокінів, пригнічують активність металопротеїназ, знижують інтенсивність апоптозу клітин ПЯ, активують синтез основних компонентів матриксу (колаген II типу, агрекан). Такий багатofакторний вплив дає змогу не лише сповільнити прогресування дегенеративних змін, а й активізувати ендogenous процеси відновлення дискової тканини. У сукупності це робить ЗТП перспективною біоактивною терапевтичною стратегією, особливо ефективною на ранніх стадіях ДМХД, коли збережені елементи клітинного та матриксного гомеостазу можуть бути модульовані для зворотного розвитку патологічного процесу (**Рис. 2**).

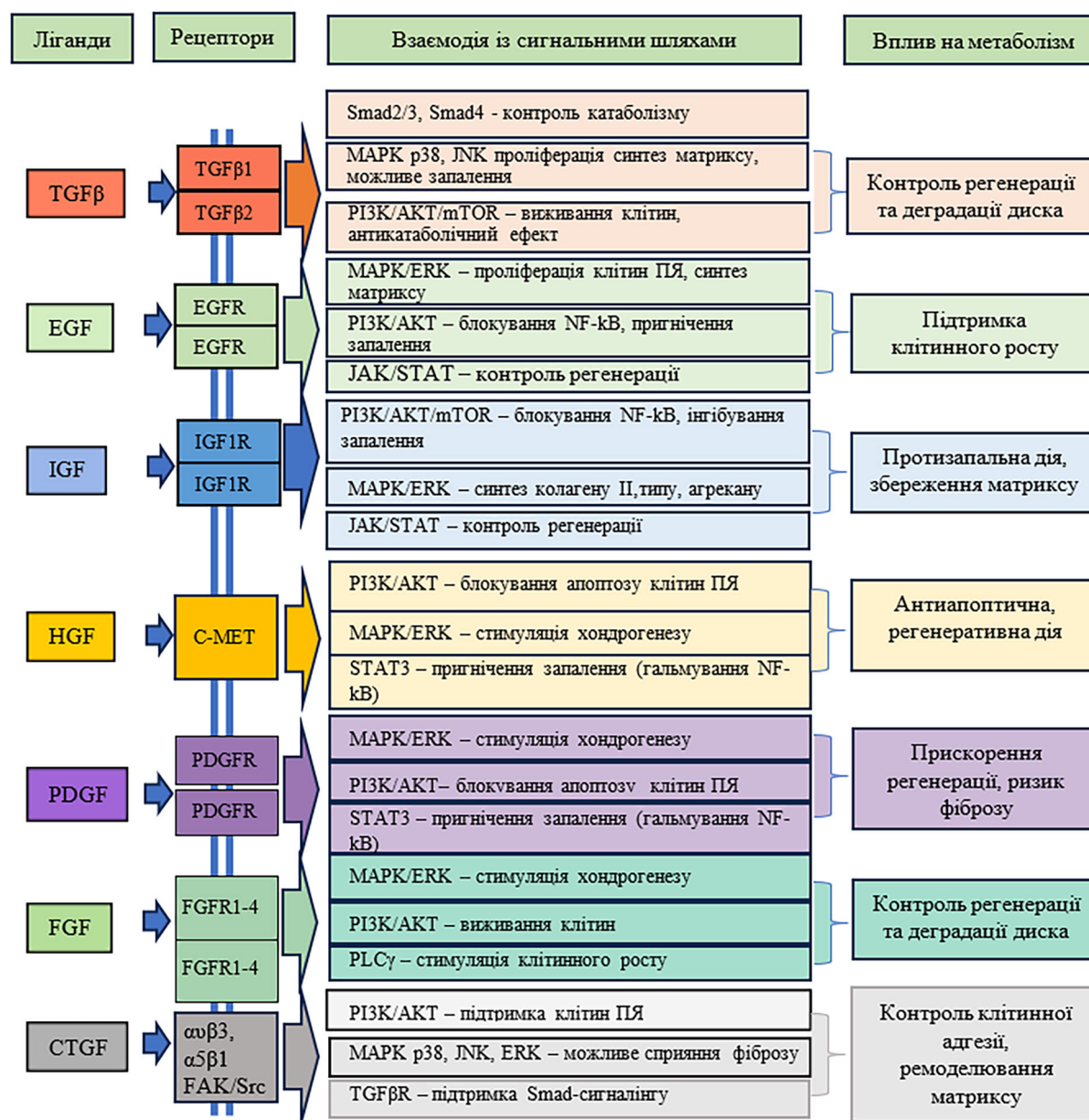


Рис. 2. Основні сигнальні шляхи, активовані факторами збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТПФ): TGF-β/Smad, MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, Wnt/β-catenin, HIF-1 (за даними KEGG PATHWAY Database [67])

На **Рис. 2** показано молекулярну взаємодію між лігандами ЗТП (TGF-β, EGF, IGF-1, HGF, PDGF, FGF, CTGF) і відповідними рецепторами (TGFβR, EGFR, IGF1R, c-MET, PDGFR, FGFR, αvβ3), що призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних каскадів Smad, MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, PLCγ тощо. Активація зазначених шляхів супроводжується пригніченням прозапального фактора NF-kB, блокуванням апоптозу, стимуляцією хондрогенезу, проліферації клітин і синтезу компонентів позаклітинного матриксу (колаген II типу, агрекан). Ці ефекти свідчать про комплексний гомеостатичний вплив ЗТП на тканину диска та обґрунтовують її використання як патогенетично орієнтованої регенеративної терапії при ДМХД.

TGF-β – ключовий фактор росту в складі ЗТП

1. TGF-β є важливим регулятором, який блокує запальні процеси та підтримує структуру МХД, протидіючи дегенеративним змінам. Концентрація TGF-β у ЗТП варіює залежно від методу підготовки ЗТП та індивідуальних характеристик донора. У середньому рівень TGF-β може становити 10–50 нг/мл в активованих фракціях, але в деяких зразках концентрації можуть значно відрізнятися [38,39].

Основні ефекти TGF-β здійснює через сигнальний шлях Smad. Взаємодія TGF-β із рецептором TGFβR активує фосфорилування Smad2 і Smad3, які формують комплекс із Smad2/3/4. Комплекс Smad2/3/4 інгібує транскрипційну активність NF-kB опосередковано — через індукцію IkB або модуляцію

спільних кофакторів (p300/CBP), що, пригнічуючи його здатність активувати гени прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α , зменшує запалення та дегенераційні процеси в МХД. Комплекс також транспортується в ядро клітини, де активує експресію генів, що пригнічують запалення та підтримують структуру позаклітинного матриксу диска [40].

2. TGF- β активує шлях PI3K/AKT. PI3K/AKT не залежить від Smad, але часто активується паралельно через TGFBR1 та ShcA/p85 [41]. Після активації рецептора TGF- β білки-адаптери ShcA або p85 активують PI3K і подальший низхідний процес, який призводить до активації AKT. Подальші ефекти активації AKT у контексті дегенерації МХД: виживання та антиапоптоз через інгібування проапоптотичних факторів (BAD) й активацію антиапоптотичних білків (Bcl-2). Важливим аспектом регуляції метаболізму є те, що AKT впливає на поглинання глюкози та метаболізм, сприяючи виробництву компонентів позаклітинного матриксу (колагену й агрекану) [42].

3. TGF- β активує сигнальний шлях MAPK/ERK (мітоген-активовані протеїнкінази, які можуть взаємодіяти з NF- κ B, змінювати його транскрипційну активність, а отже, впливати на активність запального процесу). За деяких умов шлях MAPK/ERK може виконувати захисну або навіть антизапальну роль, знижуючи експресію прозапальних генів (див. **Рис. 2**) [41].

4. TGF- β через сигнальний шлях Rho/ROCK регулює структурні зміни в цитоскелеті клітин і сприяє збереженню позаклітинного матриксу, що стабілізує тканину диска, зменшує його пошкодження та опосередковано знижує запальний процес [42].

Сигнальні шляхи TGF- β , NF- κ B, MAPK, PI3K/AKT, Rho/ROCK взаємодіють, утворюючи складну мережу, що дає змогу TGF- β контролювати запальні процеси, апоптоз клітин і структурну підтримку МХД. Шлях TGF- β є важливим для підтримання гомеостазу ЕКМ та сприяє анаболічним процесам у диску [43].

PDGF реалізує ефекти через активацію кількох сигнальних шляхів. Основна дія PDGF при ДМХД зумовлена його зв'язуванням із рецепторами PDGFR- α та PDGFR- β , які належать до родини рецепторних тирозинкіназ. Зв'язування з лігандом індукує димеризацію та автотрансфосфорилування тирозинових залишків у внутрішньоклітинному домені рецептора, що забезпечує залучення сигнальних білків й ініціює низку сигнальних каскадів. Зокрема шлях MAPK/ERK активує мітоген-опосередковану проліферацію клітин, шлях PI3K/AKT забезпечує виживання клітин і протидію апоптозу, STAT3 активується через JAK або Src-залежні шляхи та регулює експресію генів, пов'язаних із запаленням, ангіогенезом і ремоделюванням тканин. Результатом є стимуляція проліферації клітин МХД, підсилення синтезу компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену I/II типу й агрекану [40].

Концентрація PDGF у ЗТП становить від 10 до 50 нг/мл залежно від індивідуальних характеристик зразка та умов приготування, але при надвисокій концентрації тромбоцитів рівень PDGF може сягати понад 100 нг/мл [43].

PDGF-сигналінг за допомогою ЗТП при моніторингу оптимальних концентрацій може активізувати відновлювальні процеси та запобігати деструктивним процесам у тканині МХД [44, 45].

FGF взаємодіє зі специфічними рецепторами (FGFR1–FGFR4). У результаті активації сигнального шляху стимулюється проліферація клітин ПЯ та ФК. Основні шляхи, що активуються FGF, – MAPK/ERK, PI3K/AKT, JAK/STAT [46]. Головним фактором транскрипції, що контролює експресію генів, специфічних для хондроцитів (колаген типу II, агрекан), є Sox9 [47]. Стимулюючи тканинні інгібітори металопротеїнази (TIMP) FGF зменшує їхню активність і таким чином інгібує деградацію ЕКМ [48]. FGF зменшує експресію прозапальних цитокінів (наприклад, IL-1 β і TNF- α), які відіграють ключову роль у дегенерації диска, інгібує NF- κ B. Пригнічуючи запальний сигналінг, FGF сприяє ангіогенезу, що поліпшує доступ поживних речовин та регенеративних факторів. Установлено, що ЗТП, яка містить високу концентрацію FGF, можна використовувати для ін'єкцій у МХД для стимуляції його відновлення. Це зменшує біль, зумовлений дегенеративними змінами, і сповільнює прогресування дегенерації. Однак використання FGF потребує точного дозування та контролю. Концентрація FGF у ЗТП може змінюватися залежно від методів приготування та концентрації тромбоцитів (від 20 до 200 пг/мл) [49].

IGF-1, ключовий компонент ЗТП, відіграє важливу роль у відновленні та регенерації тканин, зокрема в дегенеративних процесах у МХД. Його зв'язування з рецептором (IGF-1R) активує останній, запускаючи внутрішньоклітинні сигнальні каскади, важливі для росту, виживання та відновлення клітин. IGF-1 переважно передає сигнали через шлях PI3K/AKT. Сигналінг PI3K/AKT сприяє виживанню клітин шляхом пригнічення апоптозу, синтезу матриці, зокрема виробленню протеоглікану та колагену типу II, захисту від окисного стресу й клітинного старіння. Концентрація IGF-1 у ЗТП може змінюватися залежно від методу приготування та виходу тромбоцитів (від 70 до 250 нг/мл). При використанні ЗТП для терапії важливо в препараті визначити кількість IGF-1, що забезпечить відтворюваність та ефективність терапії [50, 51].

CTGF – біоактивний білок, що відіграє важливу роль у відновленні та регенерації тканин, зокрема при дегенеративних станах МХД [52]. Він зв'язується з рецепторами TGF- β , підсилюючи активацію Smad2/3, а отже, інгібування IKK та I κ B- α . У результаті NF- κ B залишається в цитоплазмі й не активує прозапальні гени TNF- α та IL-1 β [53]. CTGF також активує сигнальний шлях MAPK/ERK, що сприяє клітинній проліферації та виживанню, а також PI3K (фосфоінозитид-3-кіназу) і Akt, що сприяє виживанню клітин шляхом інгібування апоптозу в клітинах диска, опосередковано модулює шлях NF- κ B, активує сигнальний шлях Wnt (Wingless-related Integration Site Pathway), який регулює клітинну проліферацію, диференціацію та гомеостаз матриці в МХД. Через взаємодію з васкулярним ендотеліальним фактором росту (VEGF) CTGF модулює ангіогенез. Активуючи ці шляхи, CTGF сприяє регулюванню запалення, регенерації тканин, підтримує гомеостаз диска, запобігає загибелі клітин, що робить його ключовим фактором у терапевтичних ефектах ЗТП [54–56]. Концентрація CTGF у ЗТП може значно відрізнятися залежно від методу приготування та кількості тромбоцитів донора (20–300 нг/мл) [56].

EGF відіграє важливу роль у відновленні та регенерації тканин, зокрема при ДМХД. Він

зв'язується з EGFR — трансмембранним рецептором, що зумовлює його димеризацію, автотранспозицію та ініціацію внутрішньоклітинних сигнальних каскадів. Дослідження показали, що EGF активує сигнальний шлях MAPK/ERK із формуванням комплексу AP-1, який регулює експресію генів, відповідальних за проліферацію клітин і синтез компонентів позаклітинного матриксу [57]. Активація сигнального шляху PI3K/AKT та JAK/STAT підтримує процеси антиапоптозу, синтезу колагенів і протеогліканів, що сприяє відновленню структури МХД. Незважаючи на суперечливість у контексті МХД (через аваскулярну природу), EGF сприяє ангіогенезу, що може поліпшити доставку поживних речовин до диска, модулює запальні реакції пригніченням синтезу прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF- α . У складі ЗТП EGF створює мікросередовище, сприятливе для відновлення диска та зменшення дегенеративних процесів. Функціонує в синергії з іншими факторами росту (TGF- β , PDGF та IGF-1), наявними в ЗТП [57].

Вміст EGF у ЗТП залежить від методу приготування та індивідуальних характеристик зразка. Діапазон вмісту EGF у ЗТП без активації ~100–300 пг/мл [59].

HGF зв'язується з рецептором тирозинкінази (MET), який експресується на клітинах-мішенях ПЯ та ФК. Активація MET-рецептора ініціює низхідні сигнальні шляхи, необхідні для клітинного відновлення й виживання. Ключові сигнальні шляхи, що активуються: PI3K/AKT – сприяє виживанню клітин та зменшує апоптоз, RAS/MAPK – стимулює проліферацію клітин і поліпшує відновлення тканин. Шлях STAT регулює протизапальні реакції та сприяє експресії генів, які беруть участь у регенерації тканин, шлях Wnt підтримує диференціацію клітин і синтез матриці [60]. Захист тканини диска за участі HGF відбувається в результаті зниження активності цитокінів TNF- α та IL-1 β . З іншого боку, HGF сприяє синтезу компонентів ЕКМ (колагену та протеогліканів). У результаті модуляції контролювання чинном активності матриксних металопротеїназ та пригнічення їхніх тканинних інгібіторів досягається ремоделювання ЕКМ. HGF сприяє ангіогенезу в навколишніх тканинах, що підсилює доставку поживних речовин і кисню до МХД, потенційно поліпшуючи його регенеративну здатність. Антифіброзний ефект HGF полягає в здатності інгібувати TGF- β [61,62].

Концентрація HGF у ЗТП може змінюватися залежно від методу приготування та інших чинників. Дослідження показали, що концентрації HGF у зразках ЗТП становить 377,7–386,3 пг/мл, що зумовлено відмінностями в протоколах активації тромбоцитів і вивільнення фактора росту [63].

Дані клінічних досліджень застосування ЗТП свідчать про її потенціал. Зокрема систематичний огляд і метааналіз, що охоплює 10 досліджень із внутрішньодисковими ін'єкціями ЗТП у пацієнтів із вертеброгенним і дискогенним болем [64], виявили позитивний вплив такої терапії на зменшення болю та поліпшення функції хребта. Також про позитивний вплив свідчать окремі публікації, зокрема дослідження S. Kawabata та співавт. [65], що підкреслює необхідність критичного підходу до інтерпретації даних та обережності при формулюванні клінічних висновків [66].

Висновки

Збагачена тромбоцитами плазма є багатоцільовим біологічним агентом, здатним модулювати дегенеративні процеси в МХД. Клітини МХД експресують рецептори до ключових факторів росту, наявних у ЗТП (TGF- β , PDGF, IGF-1, FGF, CTGF, EGF, HGF). Взаємодія цих лігандів із відповідними рецепторами (TGF β R, PDGFR, IGF1R, FGFR, EGFR, c-Met) активує сигнальні каскади (Smad, PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT тощо), що в сукупності пригнічують катаболічний фактор NF- κ B і запускають анаболічні процеси. Це зумовлює підсилення синтезу позаклітинного матриксу (колагену, агрекану), підвищення виживання клітин і зменшення запалення в тканинах диска. Так, TGF- β через Smad-каскад гальмує експресію прозапальних цитокінів та стимулює синтез матриксу, PDGF та IGF-1 активують шляхи PI3K/AKT і MAPK для підвищення проліферації та захисту клітин від апоптозу. FGF та EGF залучають ERK/MAPK і JAK/STAT, стимулюючи регенерацію клітин диска, а HGF доповнює дію інших факторів, зменшуючи запалення та фіброз і підтримуючи синтез матриксу (через активацію MET-рецептора та шляхів AKT/MAPK).

Отже, на сучасному етапі розвитку знань ЗТП розглядають як патогенетично обґрунтований інструмент впливу на дискогенний біль, що супроводжує дегенеративні зміни МХД. Однак її застосування не є універсальним підходом до лікування всіх форм дегенерації. Для обґрунтування тривалої ефективності та безпечності цього методу необхідно провести великі рандомізовані дослідження, які враховуватимуть клінічні форми патології, критерії залучення, дозування ЗТП, техніку ін'єкцій і стандартизовані показники ефективності.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Ця стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не було потрібне.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

1. Zàaba NF, Ogaili RH, Ahmad F, Mohd Isa IL. Neuroinflammation and nociception in intervertebral disc degeneration: a review of precision medicine perspective. *Spine J.* 2025 Jan 13:S1529-9430(25)00008-7. doi: 10.1016/j.spinee.2024.12.033
2. Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA. Discogenic Low Back Pain: Anatomy, Pathophysiology and Treatments of Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 22;24(1):208. doi: 10.3390/ijms24010208
3. Zhang GZ, Deng YJ, Xie QQ, et al. Sirtuins and intervertebral disc degeneration: Roles in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Clin Chim Acta.* 2020;508:33–42. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.038
4. Peng BG. Fundamentals of intervertebral disc degeneration and related discogenic pain. *World J Orthop.* 2025 Jan 18;16(1):102119. doi: 10.5312/wjo.v16.i1.102119
5. Pratsinis H, Kletsas D. PDGF, bFGF and IGF-I stimulate the proliferation of intervertebral disc cells in vitro via the activation of the ERK and Akt signaling pathways. *Eur Spine J.* 2007 Nov;16(11):1858–66. doi: 10.1007/s00586-007-0408-9
6. Tolonen J, Grönblad M, Vanharanta H, et al. Growth factor

- expression in degenerated intervertebral disc tissue. *Eur Spine J.* 2006 May;15(5):588-96. doi: 10.1007/s00586-005-0930-6
7. Sono T, Shima K, Shimizu T, et al. Regenerative therapies for lumbar degenerative disc diseases: a literature review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024 Aug 26;12:1417600. doi: 10.3389/fbioe.2024.1417600
 8. Liang H, Luo R, Li G, et al. The Proteolysis of ECM in Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 2;23(3):1715. doi: 10.3390/ijms23031715
 9. Zhang GZ, Liu MQ, Chen HW, et al. NF- κ B signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif.* 2021 Jul;54(7):e13057. doi: 10.1111/cpr.13057
 10. Wang Y, Cheng H, Wang T, et al. Oxidative stress in intervertebral disc degeneration: Molecular mechanisms, pathogenesis and treatment. *Cell Prolif.* 2023 Sep;56(9):e13448. doi: 10.1111/cpr.13448
 11. Wu J, Chen Y, Liao Z, et al. Self-amplifying loop of NF- κ B and periostin initiated by PIEZO1 accelerates mechano-induced senescence of nucleus pulposus cells. *Mol Ther.* 2022 Oct 5;30(10):3241-3256. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.05.021
 12. Li H, Pan H, Xiao C, et al. IL-1 β -mediated inflammatory responses in intervertebral disc degeneration: Mechanisms and therapeutic potential. *Heliyon.* 2023 Sep 7;9(9):e19951. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19951
 13. Huang Y, Wang Y, Wu C, Tian W. Elevated expression of hypoxia-inducible factor-2 α regulated catabolic factors during intervertebral disc degeneration. *Life Sci.* 2019 Sep 1;232:116565. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116565
 14. Li Y, Chen L, Gao Y, et al. Oxidative Stress and Intervertebral Disc Degeneration: Pathophysiology, Signaling Pathway, and Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Oct 10;2022:1984742. doi: 10.1155/2022/1984742
 15. Tao C, Lin S, Shi Y, et al. Inactivation of Tnf- α /Tnfr signaling attenuates progression of intervertebral disc degeneration in mice. *JOR Spine.* 2024 Oct 8;7(4):e70006. doi: 10.1002/jsp2.70006
 16. Li W, Tu J, Zheng J, et al. Gut Microbiome and Metabolome Changes in Chronic Low Back Pain Patients With Vertebral Bone Marrow Lesions. *JOR Spine.* 2025 Jan 27;8(1):e70042. doi: 10.1002/jsp2.70042
 17. Zhao J, He S, Minassian A, et al. Recent advances on viral manipulation of NF- κ B signaling pathway. *Curr Opin Virol.* 2015 Dec;15:103-11. doi: 10.1016/j.coviro.2015.08.013
 18. Walker BF, Armson AJ, O'Dea MA, et al. Are viruses associated with disc herniation? A clinical case series. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Jan 14;21(1):27. doi: 10.1186/s12891-020-3052-8
 19. Granville Smith I, Danckert NP, Freidin MB, et al. Evidence for infection in intervertebral disc degeneration: a systematic review. *Eur Spine J.* 2022 Feb;31(2):414-430. doi: 10.1007/s00586-021-07062-1
 20. Mai Y, Wu S, Zhang P, et al. The anti-oxidation related bioactive materials for intervertebral disc degeneration regeneration and repair. *Bioact Mater.* 2024 Nov 9;45:19-40. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.10.012
 21. Wang Y, Hu Y, Wang H, et al. Deficiency of MIF accentuates overloaded compression-induced nucleus pulposus cell oxidative damage via depressing mitophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Jul 1;2021:6192498. doi: 10.1155/2021/6192498
 22. Wang J, Jiang Y, Zhu C, et al. Mitochondria-engine with self-regulation to restore degenerated intervertebral disc cells via bioenergetic robust hydrogel design. *Bioact Mater.* 2024 May 31;40:1-18. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.044
 23. Elmounedi N, Bahloul W, Kharrat A, et al. Ozone therapy (O₂-O₃) alleviates the progression of early intervertebral disc degeneration via the inhibition of oxidative stress and the interception of the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2024 Mar 10;129:111596. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111596
 24. Imtiyaz HZ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;345:105-20. doi: 10.1007/82_2010_74
 25. Peng F, Sun M, Jing X, et al. Piezo1 promotes intervertebral disc degeneration through the Ca²⁺/F-actin/Yap signaling axis. *Mol Med.* 2025;31:90. doi: 10.1186/s10020-025-01147-z
 26. Krzyzanowska AK, Frawley RJ, Damle S, et al. Activation of nuclear factor-kappa B by TNF promotes nucleus pulposus mineralization through inhibition of ANKH and ENPP1. *Sci Rep.* 2021;11:8271. doi: 10.1038/s41598-021-87665-2
 27. Zheng SK, Zhao XK, Wu H, et al. Oxidative stress-induced EGR1 upregulation promotes NR4A3-mediated nucleus pulposus cells apoptosis in intervertebral disc degeneration. *Aging (Albany NY).* 2024 Jun 28;16(12):10216-10238. doi: 10.18632/aging.205920
 28. Liu G, Gao L, Wang Y, et al. The JNK signaling pathway in intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Sep 19;12:1423665. doi: 10.3389/fcell.2024.1423665
 29. Tian Z, Gao H, Xia W, Lou Z. S1PR3 suppresses the inflammatory response and extracellular matrix degradation in human nucleus pulposus cells. *Exp Ther Med.* 2024 Apr 25;27(6):265. doi: 10.3892/etm.2024.12553
 30. Lin J, Gu J, Fan D, Li W. Herbal formula modified Bu-Shen-Huo-Xue decoction attenuates intervertebral disc degeneration via regulating inflammation and oxidative stress. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Feb 2;2022:4284893. doi: 10.1155/2022/4284893
 31. Zhou Z, Wang Y, Liu H, et al. PBN protects NP cells from AAPH-induced degenerative changes by inhibiting the ERK1/2 pathway. *Connect Tissue Res.* 2021 Jul;62(4):359-368. doi: 10.1080/03008207.2020.1743697
 32. Cambria E, Heusser S, Scheuren AC, et al. TRPV4 mediates cell damage induced by hyperphysiological compression and regulates COX2/PGE2 in intervertebral discs. *JOR Spine.* 2021 May 6;4(3):e1149. doi: 10.1002/jsp2.1149
 33. Zhu F, Duan W, Zhong C, et al. The protective effects of dezocine on interleukin-1 β -induced inflammation, oxidative stress and apoptosis of human nucleus pulposus cells and the possible mechanisms. *Bioengineered.* 2022 Jan;13(1):1399-1410. doi: 10.1080/21655979.2021.2017700
 34. Peng Y, Lin H, Tian S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation maintains extracellular matrix integrity by inhibiting the activity of mitogen-activated protein kinases and activator protein-1. *Free Radic Biol Med.* 2021 Dec;177:247-259. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.034
 35. Pei S, Ying J, Zhang Y, et al. RhtSG-6 inhibits IL-1 β -induced extracellular matrix degradation and apoptosis by suppressing the p38, and JNK pathways in nucleus pulposus cells. *Folia Histochem Cytobiol.* 2020;58(3):227-234. doi: 10.5603/FHC.a2020.0019
 36. Huang Y, Peng Y, Sun J, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome activity through MAPK and NF- κ B signaling in nucleus pulposus cells, as suppressed by melatonin. *Inflammation.* 2020 Jun;43(3):796-809. doi: 10.1007/s10753-019-01166-z
 37. Cui H, Du X, Liu C, et al. Visfatin promotes intervertebral disc degeneration by inducing IL-6 expression through the ERK/JNK/p38 signalling pathways. *Adipocyte.* 2021 Dec;10(1):201-215. doi: 10.1080/21623945.2021.1910155
 38. Staszkiwicz R, Gładysz D, Sobański D, et al. Assessment of the concentration of transforming growth factor beta 1-3 in degenerated intervertebral discs of the lumbosacral region of the spine. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Nov 11;46(11):12813-12829. doi: 10.3390/cimb46110763
 39. Taylor W, Erwin WM. Intervertebral disc degeneration and regeneration: new molecular mechanisms and therapeutics: obstacles and potential breakthrough technologies. *Cells.* 2024 Dec 19;13(24):2103. doi: 10.3390/cells13242103
 40. Wang H, Zhu J, Xia Y, et al. Application of platelet-rich plasma in spinal surgery. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 15;14:1138255. doi: 10.3389/fendo.2023.1138255
 41. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Mar 22;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w
 42. Giarratana AO, Prendergast CM, Salvatore MM, et al. TGF- β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer. *J Transl Med.* 2024 Jun 26;22(1):594. doi: 10.1186/s12967-024-05411-4
 43. Tseranidou S, Segarra-Queralt M, Chemorion FK, et al. Nucleus pulposus cell network modelling in the intervertebral disc. *NPJ Syst Biol Appl.* 2025 Jan 31;11(1):13. doi: 10.1038/s41540-024-00479-6
 44. Shnayder NA, Ashkhotov AV, Trefilova VV, et al. Molecular

- basic of pharmacotherapy of cytokine imbalance as a component of intervertebral disc degeneration treatment. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 22;24(9):7692. doi: 10.3390/ijms24097692
45. Andia I, Atilano L, Maffulli N. Moving toward targeting the right phenotype with the right platelet-rich plasma (PRP) formulation for knee osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021 Mar 29;13:1759720X211004336. doi: 10.1177/1759720X211004336
46. Rayrikar AY, Wagh GA, Santra MK, et al. Ccn2a-FGFR1-SHH signaling is necessary for intervertebral disc homeostasis and regeneration in adult zebrafish. *Development.* 2023 Jan 1;150(1):dev201036. doi: 10.1242/dev.201036
47. Uebelhoefer M, Lambert C, Grisart J, et al. Interleukins, growth factors, and transcription factors are key targets for gene therapy in osteoarthritis: a scoping review. *Front Med (Lausanne).* 2023 Apr 3;10:1148623. doi: 10.3389/fmed.2023.1148623
48. Lu S, Lin C. Lentivirus mediated transfer of gene encoding fibroblast growth factor 18 inhibits intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med.* 2021;22:856. doi: 10.3892/etm.2021.10288
49. Kikuchi N, Yoshioka T, Arai N, et al. A retrospective analysis of clinical outcome and predictive factors for responders with knee osteoarthritis to a single injection of leukocyte-poor platelet-rich plasma. *J Clin Med.* 2021 Oct 31;10(21):5121. doi: 10.3390/jcm10215121
50. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Jun 7;4(3):67. doi: 10.1186/scrt218
51. Beitia M, Delgado D, Mercader J, et al. Action of platelet-rich plasma on in vitro cellular bioactivity: more than platelets. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 10;24(6):5367. doi: 10.3390/ijms24065367
52. Ren M, Yao S, Chen T, et al. Connective tissue growth factor: regulation, diseases, and drug discovery. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 25;25(9):4692. doi: 10.3390/ijms25094692
53. Istvánffy R, Vilne B, Schreck C, et al. Stroma-derived connective tissue growth factor maintains cell cycle progression and repopulation activity of hematopoietic stem cells in vitro. *Stem Cell Reports.* 2015 Nov 10;5(5):702-715. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.09.018
54. Yang H, Chen X, Chen J, et al. The pathogenesis and targeted therapies of intervertebral disc degeneration induced by cartilage endplate inflammation. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Dec 2;12:1492870. doi: 10.3389/fcell.2024.1492870
55. Fu M, Peng D, Lan T, et al. Multifunctional regulatory protein connective tissue growth factor (CTGF): a potential therapeutic target for diverse diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2022 Apr;12(4):1740-1760. doi: 10.1016/j.apsb.2022.01.007
56. Gentile P, Garcovich S. Systematic review—The potential implications of different platelet-rich plasma (PRP) concentrations in regenerative medicine for tissue repair. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5702. doi:10.3390/ijms21165702.
57. Havis E, Duprez D. EGR1 transcription factor is a multifaceted regulator of matrix production in tendons and other connective tissues. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 28;21(5):1664. doi: 10.3390/ijms21051664
58. Lu L, Xu A, Gao F, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a novel strategy for the treatment of intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jan 24;9:770510. doi: 10.3389/fcell.2021.770510
59. Cavallo C, Filardo G, Mariani E, et al. Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Mar 5;96(5):423-9. doi: 10.2106/JBJS.M.00726
60. Itsuji T, Tonomura H, Ishibashi H, et al. Hepatocyte growth factor regulates HIF-1 α -induced nucleus pulposus cell proliferation through MAPK-, PI3K/Akt-, and STAT3-mediated signaling. *J Orthop Res.* 2021 Jun;39(6):1184-1191. doi: 10.1002/jor.24679
61. Tratnig-Frankl M, Luft N, Magistro G, et al. Hepatocyte growth factor modulates corneal endothelial wound healing in vitro. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 29;25(17):9382. doi: 10.3390/ijms25179382
62. Yang F, Deng L, Li J, et al. Emodin retarded renal fibrosis through regulating HGF and TGF β -Smad signaling pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Sep 3;14:3567-3575. doi: 10.2147/DDDT.S245847
63. Everts PA, Lana JF, Alexander RW, et al. Profound properties of protein-rich, platelet-rich plasma matrices as novel, multi-purpose biological platforms in tissue repair, regeneration, and wound healing. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 19;25(14):7914. doi: 10.3390/ijms25147914
64. Kataria S, Wijaya JH, Patel U, et al. The role of platelet rich plasma in vertebrogenic and discogenic pain: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2024 Aug;28(8):825-833. doi: 10.1007/s11916-024-01274-y
65. Kawabata S, Hachiya K, Nagai S, et al. Autologous platelet-rich plasma administration on the intervertebral disc in low back pain patients with Modic type 1 change: report of two cases. *Medicina (Kaunas).* 2023 Jan 5;59(1):112. doi: 10.3390/medicina59010112
66. Chang Y, Yang M, Yu S, Zhan K. Effect of platelet-rich plasma on intervertebral disc degeneration in vivo and in vitro: a critical review. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8893819. doi: 10.1155/2020/8893819
67. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Kawashima M, Ishiguro-Watanabe M. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D587-D592. doi:10.1093/nar/gkac963.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):20-25
doi: 10.25305/unj.333267

Посткомоційний синдром: Частина 1. Огляд епідеміології та патофізіології легкої вибухової черепно-мозкової травми

В.В. Білошицький^{1,2}, Ю.В. Завалій³, А.В. Пачевська⁴, І.В. Білошицький⁵

¹ Науково-організаційний відділ, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Центр медицини болю «Spravno», Київ, Україна

³ Відділення нейрохірургії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», Київ, Україна

⁴ Кафедра стоматології дитячого віку, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

⁵ Навчально-науковий інститут медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

В огляді висвітлено новітні дані щодо епідеміології та патофізіології легкої вибухової черепно-мозкової травми, яка є провідним видом поранень у сучасних воєнних конфліктах. Наведено дані щодо поширеності легкої вибухової черепно-мозкової травми серед військовиків армії США під час воєнних операцій в Афганістані та Іраку. Звернуто увагу на кумулятивний ефект повторних травм, що зумовлюють ризик розвитку хронічної травматичної енцефалопатії. Розглянуто основні механізми дії вибухової хвилі на головний мозок, зокрема прямий і опосередкований вплив, патоморфологічні зміни та відмінності від черепно-мозкової травми, отриманої в мирний час. Висвітлено сучасні уявлення про молекулярні та клітинні порушення, що лежать в основі легкої вибухової черепно-мозкової травми, а також дані експериментальних і клінічних досліджень. Отримані відомості мають ключове значення для розробки ефективних підходів до діагностики, лікування та реабілітації військовиків та ветеранів.

Ключові слова: посткомоційний синдром; легка вибухова черепно-мозкова травма; патофізіологія; епідеміологія; військова медицина

Надійшла до редакції 21.06.2025
Прийнята до публікації 19.07.2025

Адреса для листування:

Білошицький Вадим Васильович,
Центр медицини болю «Spravno»,
вул. Межигірська, 28, Київ, 04071,
Україна,
e-mail: dr.biloshytsky@spravno.clinic

Епідеміологія легкої вибухової черепно-мозкової травми

У країнах, які беруть участь у сучасних воєнних конфліктах, перше місце в структурі поранень військовиків посіла вибухова черепно-мозкова травма (ЧМТ) [1]. Під час служби в Іраку та Афганістані, де інтенсивність бойових дій була меншою порівняно з нинішньою російсько-українською війною, а регулярним військам західних країн часто протистояли парамілітарні утворення, щонайменше 10–20% персоналу армії США зазнали ЧМТ [2]. Від початку участі американських військовиків у воєнних діях у 2000 р. до 2014 р. кількість зареєстрованих випадків ЧМТ становила близько 320 тис. [3]. За даними Центру оборони та ЧМТ у ветеранів США, у період з 2000 р. до першого кварталу 2016 р. близько 348 тис. військовиків, які проходили дійсну військову службу, зазнали ЧМТ. Щорічна кількість цих травм зросла з 10 958 у 2000 р. до максимального значення 32 907 у 2011 р. Згодом кількість військових із діагнозом ЧМТ знизилася до 22 594 у 2015 році. Більшість цих травм (82%) класифіковано як легкі за ступенем тяжкості. Причиною легких ЧМТ у 80% випадків була дія вибуху [4, 5].

У 2014 р. 7% ветеранів війни в Іраку та Афганістані, яких спостерігали в системі Управління охорони

здоров'я ветеранів США, мали діагноз ЧМТ [6]. Детальніший скринінг 1 млн ветеранів на наявність травм голови в період з 2007 до 2015 рр. виявив ЧМТ у 8,4% із них. Оскільки ще 45 тис. військових уже мали встановлений діагноз легкої ЧМТ, загальна кількість осіб із таким видом травми становила 137 841, або 13,8% від усієї кількості обстежених [7].

За даними американських дослідників, у структурі всіх поранень, яких зазнали військовики під час операцій в Іраку та Афганістані, на частку пошкоджень унаслідок дії вибухових снарядів, наземних мін і реактивних гранат припадало 56–78% [8]. Такі зміни в структурі поранень, відзначені під час останніх воєнних кампаній, дають підставу вважати маркерним ушкодженням військовиків у сучасних війнах саме вибухову ЧМТ [1]. Через тривалий характер конфліктів в Афганістані та Іраку й часте використання вибухових пристроїв ворожими комбатантами саме на вибуховій ЧМТ, зокрема легкій вибуховій ЧМТ (ЛВЧМТ), зосереджено клінічну та дослідницьку увагу [9]. Характерно, що лише близько 2,8% вибухових травм голови класифікували як тяжкі ушкодження, тоді як у більшості випадків – як легку ЧМТ. Вважається, що загальна кількість випадків є заниженою, оскільки ЛВЧМТ часто залишається недіагностованою та нелікованою через недосконалі

Copyright © 2025 В.В. Білошицький, Ю.В. Завалій, А.В. Пачевська, І.В. Білошицький



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

інструменти скринінгу, нечіткі діагностичні критерії та відсутність засобів об'єктивізації чи візуалізації пошкодження [10].

Тривожними є повідомлення про часту можливість повторних вибухових травм у військовиків. В огляді літератури [11] наведено випадок військовика Служби знешкодження вибухонебезпечних предметів Корпусу морської піхоти США, який отримав 50 значних вибухових травм за 14 років. Непоодинокі також повідомлення про групи пацієнтів, в яких середня кількість вибухових травм на одну особу становила 13-14 за період участі в бойових діях [11]. Висока частота повторних ЛВЧМТ підвищує ризик хронічної травматичної енцефалопатії (патології, яка, як вважають, спровокована досвідом багатьох легких ЧМТ у минулому), а також інших деменцій [12].

Лікування та реабілітація військовиків, що зазнали ЧМТ, пов'язані з великими економічними витратами. У 2014 р. середня вартість медичних послуг для поранених із діагнозом ЧМТ, в США становила 15 161 долар, що значно перевищувало вартість лікування тих, хто не мав такого діагнозу (5 058 доларів) [6].

Автори досліджень вибухової ЧМТ на матеріалі воєнних кампаній в Іраку та Афганістані дійшли висновку, що попри те, що багато медичних правил і протоколів лікування, які використовують у цивільному секторі для оцінки та лікування ЧМТ, можна застосовувати для допомоги пораненим військовикам, існує кілька чинників, характерних для цієї травми у військовиків і ветеранів, зокрема отримання поранень у бойових умовах, інші механізми вибухової ЧМТ, наявність супутніх психіатричних розладів та вплив військової культури (применшення значення легких поранень) [9].

Воєнні дії в Україні, що відбуваються з 2014 р. унаслідок російської агресії, характеризуються одночасним застосуванням сучасного особистого захисного обладнання й нових видів зброї, зокрема ствольної та реактивної артилерії, реактивних гранат і мін. Це призвело до зростання кількості потерпілих із вибуховою травмою та необхідності надання їм ефективної допомоги й реабілітації [13]. Точні епідеміологічні показники щодо поширеності ЛВЧМТ та її наслідків будуть отримані після завершення війни, але з огляду на дані зарубіжних дослідників, зрозуміло, що багаторічна реабілітація великої кількості потерпілих буде одним із основних завдань української служби охорони здоров'я.

Патофізіологія легкої вибухової черепно-мозкової травми

Механізми вибухової та «цивільної» ЧМТ відрізняються (тут і далі ми використовуємо непоширене в літературі визначення «цивільна ЧМТ» для означення відмінності ушкоджень, отриманих у небойових умовах, від вибухової ЧМТ). Якщо при травмі мирного часу головний мозок страждає внаслідок дії ротаційних та інерційних сил, а також місцевого травматичного впливу, то вибухові пошкодження є результатом хвилі тиску, що передається з відстані через повітря [14]. Згідно з класичним визначенням С.І. Clemenson (1956), вибухова травма – це біофізичні та патофізіологічні зміни внаслідок впливу безпосередньо вибуху

або пов'язаної з ним ударної хвилі [15]. Вибухова травма, маючи клінічні ознаки легкої ЧМТ, може супроводжуватися значними морфологічними змінами (набряк мозку, нейрозапалення, вазоспазм, дифузне аксональне ушкодження, загибель нейронів, вторинний астрогліоз). На клітинному рівні вибухова травма мозку характеризується множинними гетерогенними порушеннями, зокрема збільшенням вмісту білка-попередника β -амілоїду, підвищеною експресією протоонкогенів c-Myc, c-Fos і c-Jun, збільшенням синтезу оксиду азоту з розвитком окисного стресу, порушенням аксонального транспорту та підвищенням рівня біомаркерів ЧМТ – нейрон-специфічної енолази (NSE), убіквітинової С-термінальної гідролази (UCH-L1) і гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) [1].

Вибухова ЧМТ є особливою формою травматичного ушкодження, яке виникає внаслідок прямого чи непрямого впливу вибуху, переважно в бойових умовах. Травма, спричинена надлишковим вибуховим тиском, є результатом вибуху, який характеризується різким вивільненням енергії за короткий час у невеликому об'ємі, що створює нелінійну хвилю удару й тиску. «Ударна хвиля», що утворюється в результаті вибуху, складається з фронту високого тиску, який швидко (субмілісекунди–мілісекунди) стискає навколишнє повітря з наступним різким падінням тиску, часто до рівня, нижче за атмосферного (негативний тиск), перед поверненням до тиску довкілля. Зона негативного тиску згодом швидко розширюється та заміщується відповідним об'ємом повітря. Це зміщення повітря створює «вибуховий вітер» («blast wind») – підсилений потік перегрітого повітря, який являє собою дуже великий об'єм газу, що може відкинути тіло жертви на навколишні предмети. Вибуховий вітер разом з ударною хвилею є основними компонентами «вибухової хвилі». Вибухові хвилі впливають на комплекс «голова-мозок». Тяжкість вибухової ЧМТ залежить від величини й тривалості циклу тиску [1, 16, 17].

З погляду фізики, пошкодження тканин первинним впливом вибуху реалізується через такі ефекти, як розщеплення (spallation), імплізія («implosion» – «вибух усередину»), інерційні ефекти й кавітація. Розщеплення відбувається, коли ударна хвиля переходить від щільного до менш щільного матеріалу, спричиняючи фрагментацію щільнішого матеріалу на менш щільний. Відносно простим прикладом є вибух під водою, унаслідок якого щільніша вода розбризкується в менш щільне повітря. Кавітація та імплізія є пов'язаними явищами, які виникають, коли фаза негативного тиску змушує розчинені гази утворювати бульбашки в рідині. Ці бульбашки стискаються негативним тиском (імплізія), а потім вибухово розширюються, коли фаза негативного тиску минає. Розщеплення, кавітація та імплізія можуть призвести до первинного пошкодження легень унаслідок вибуху. Інерційні сили виникають на межі тканин із різною щільністю, коли тиск вибуху прискорює матеріали різної щільності з різною швидкістю, що створює сили зсуву [18–20]. На експериментальних моделях показано, що кавітація може призвести до вторинного ушкодження тканин під впливом вибуху, зокрема, кавітація церебральної рідини може відбуватися за таких тиску й тривалості

впливу, які спостерігаються під час реальних подій вибуху [19, 21].

Центр з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention) визначає 4 типи травм, спричинені впливом вибуху:

1) первинні ушкодження від початкової хвилі надлишкового вибухового тиску на поверхні тіла (первинний вибух);

2) вторинні проникні або тупі ушкодження від уламків і снарядних осколків;

3) третинні ушкодження, які отримує людина, яку відкидає вибуховий вітер;

4) четвертинні ушкодження, що охоплюють усі пов'язані з вибухом травми, захворювання або хвороби, неспричинені первинними, вторинними чи третинними механізмами, а також загострення або ускладнення наявних захворювань [22].

Хоча ушкодження від вибуху зазвичай можуть бути поєднаними та комбінованими, у нашій роботі розглянуто лише ЛВЧМТ, що є наслідком ударної хвилі.

Досліджень, в яких повідомляється про хронічні патологоанатомічні зміни при вибуховій ЧМТ, мало. Їхні результати підсумовані в огляді літератури [23], автори якого зазначають, що такі повідомлення почали з'являтися з 2011 р. Зокрема, у мозковій речовині колишнього морського піхотинця було виявлено нейрофібрилярні клубки та патологію тау-білків, подібно до картини, що спостерігається при хронічній травматичній енцефалопатії. Такі самі зміни виявлено під час автопсії в чотирьох військових ветеранів, які зазнали впливу вибуху. В іншій серії патогістологічних досліджень (5 військовиків, що постраждали від вибуху, 4 із них із тривалістю виживання після впливу вибуху понад 2 міс) описано патологію аксонів. Ще в п'яти випадках хронічної вибухової ЧМТ (виживаність понад 6 міс після травми) автори описали виразну астрогліальну патологію (астрогліоз), що свідчило про наявність реактивного гліозу, а також про патологію тау-білка у двох із п'яти випадків. Окрім обмежених досліджень на людях, в яких вивчали як гострі, так і хронічні патологічні наслідки в головному мозку, існує велика кількість моделей на тваринах, що мають певні обмеження щодо точного відтворення патофізіологічних механізмів та патологічних особливостей вибухової ЧМТ, які спостерігаються в людей.

Вибухова хвиля може впливати на головний мозок кількома способами. По-перше, кінетична енергія, проходячи крізь череп, може безпосередньо викликати прискорення або обертання мозку, що спричиняє дифузне пошкодження аксонів із подальшим вторинним аксональним пошкодженням. Незважаючи на те, що ці типи ушкоджень можуть спочатку виглядати схожими на невибухову «цивільну» ЧМТ, останні дані свідчать про те, що тип пошкодження аксона, спричиненого вибухом, є унікальним для вибухової ЧМТ. Дослідження головного мозку військовиків після вибухової травми за допомогою дифузійної тензорної магнітно-резонансної томографії продемонструвало, що пошкодження аксонів при вибуховій ЧМТ є більш поширеним і просторово варіабельним порівняно з невибуховою «цивільною» травмою. Воно охоплює, зокрема, такі ділянки мозку, як верхні відділи *corona radiata* лобової кори, мозочок і зорові тракти [24, 25]. Це також

підтверджено результатами досліджень на моделях вибухової ЧМТ у щурів, які показали, що ротаційна травма головного мозку (аналог «цивільної») призводить до інших поведінкових розладів порівняно з нейротравмою, спричиненою вибухом [26]. Це дає підставу розглядати індуковане вибуховою хвилею аксональне пошкодження як окремий тип дифузного аксонального пошкодження. На користь цього свідчить також виразніша порівняно з невибуховою ЧМТ запальна відповідь, зокрема підвищена експресія прозапальних цитокінів і реакція нейроглії [27, 28]. Також після вибухової ЧМТ у щурів поширенішими є набряк мозку й вазоспазм унаслідок первинного звуження артерій і зменшення цілісності судинної стінки, що призводить до вторинного пошкодження мозкової тканини [29].

На думку K.J. Dixon (2017), окрім прямого впливу на мозкову тканину, вибухова хвиля може також діяти опосередковано через два можливі механізми. По-перше, вибух може спричинити стиснення та подальше розширення газовмісних відділів у мозку, що призводить до пошкодження навколишніх тканин. По-друге, вибухова хвиля може спричинити ударні хвилі в крові чи спинномозковій рідині, що надходять до мозку протягом кількох секунд. Ця ударна хвиля може призвести до прискорення елементів тканини зі стану спокою до швидкості, яка залежить від щільності середовища, що згодом може спричинити деформацію та пошкодження ураженої мозкової речовини [30]. Вважається, що ці непрямі ефекти вибуху можуть бути зумовлені як передачею енергії вибуху через кровоносні судини грудної та черевної порожнини, так і брадикардією, опосередкованою блукаючим нервом, артеріальною гіпотензією та, можливо, церебральною гіперперфузією [31].

Описані ефекти вибухової хвилі на центральну нервову систему підтверджено в експериментальних дослідженнях. Після одноразового впливу сублетального вибуху з надмірним тиском ударної хвилі 48,9–77,3 кПа у відкритому просторі (модель ЛВЧМТ) у головному мозку щурів наступного дня після травми виявили «потемнілі» й зморщені нейрони кори та спазмовані судини. Спостерігалися ознаки апоптозу олігодендроцитів і астроцитів (TUNEL-позитивне фарбування) білої речовини, гострого пошкодження аксонів (підвищена імунореактивність білка-попередника амілоїду) без змін активності макрофагів/мікроглії. Ознаки відновлення відзначали на 4-й і 7-й день після вибуху, що вказувало на легкий характер клітинного пошкодження та змін білої речовини [32].

Для описаних подій можуть існувати кілька анатомо-фізіологічних передумов. Зокрема поширення вибухової хвилі безпосередньо крізь череп або пазухи [33]. З іншого боку, відзначено, що непряма дія вибухової хвилі зумовлює стиснення живота й грудної клітки, що передає кінетичну енергію біологічним рідинам тіла. Цей ефект генерує коливальні хвилі від крові до головного мозку, віддаленого від місця найбільшого прикладання енергії вибуху. Ця передача кінетичної енергії спричиняє функціональні та морфологічні зміни в структурах головного мозку, які є особливістю травми головного мозку, спричиненої вибухом, відсутньою при інших відомих формах ЧМТ. Складний механізм

вибухового ураження охоплює також наслідки первинного вибухового впливу на вегетативну нервову систему [1]. В експерименті на мишах оцінили вплив ЛВЧМТ (надмірний тиск вибухової хвилі в «ударній трубі» становив 68, 103 і 183 кПа) на паренхіматозні органи та головний мозок. Основними ушкодженнями позамозкових органів були крововиливи в легенях, геморагічні інфаркти печінки, селезінки й нирок. Мультифокальне аксональне пошкодження в мозочку, кірково-спінальній системі та зоровому тракті супроводжувалося тривалими поведінковими й руховими розладами, такими як порушення соціалізації, просторової пам'яті та координації рухів. Показово, що захист тулуба зменшував аксональне пошкодження та явища поведінкового дефіциту [34]. В іншому дослідженні ЛВЧМТ моделювали в щурів також за допомогою «ударної труби» (надмірний тиск ударної хвилі становив 126 і 147 кПа). Грудну клітку та частину живота тварин було захищено за допомогою кевларового жилета, який зменшив смертність від вибуху, а також поширеність дегенерації аксонів у головному мозку й виразність неврологічних і поведінкових розладів [35].

З огляду на зазначене вище набуває поширення теорія, що торако-абдомінальна судинна/гідродинамічна передача вибухових хвиль може бути основною причиною вибухової ЧМТ. Деякі пацієнти, які зазнали вибухової травми, мають ознаки ЧМТ за відсутності прямого травматичного впливу на голову [20]. Ця теорія отримала експериментальне підтвердження. Автори дослідження [36] вивчали вплив вибухової хвилі на щурів у спеціальному пристрої (ударній трубі), в якому створювали обмежений вплив на тулуб надлишкового тиску 70 і 130 кПа, з оцінкою тиску в сонній артерії та головному мозку. Дослідники виявили, що енергія вибухової хвилі, прикладена до тулуба, спричиняє збільшення пікової масової швидкості потоку крові до 255% у базальних відділах мозку та напруги зсуву судинної стінки до 289% у церебральних судинах. Автори дійшли висновку, що непрямий механізм вибухової травми спричиняє раптовий і масивний потік крові, який швидко поширюється від тулуба через шию до мозкової судинної системи. Цей приплив крові призводить до значного збільшення напруги зсуву стінки в судинній мережі головного мозку, що може спричинити функціональні та структурні зміни церебральних вен і артерій, а зрештою – патологію судин [36]. Підвищення церебрального судинного тиску внаслідок торакоабдомінального стиснення порушує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, що призводить до пошкодження дрібних церебральних судин. Як зазначено вище, спричинене вибухом пошкодження виповнених повітрям органів, таких як легені, може призвести до повітряної емболії через механізм розщеплення (spallation). Емболи можуть потрапити до мозкових судин, що спричинить церебральну ішемію та інфаркт. Крім того, вплив вибухового тиску може призвести до структурних змін артерій унаслідок зумовленого вибухом вазоспазму [20, 37–39].

На думку дослідників [40], в експериментах слід порівняти тяжкість вибухової ЧМТ при застосуванні двох спеціальних захисних пристроїв. Перший

пристрій («залізні легені») дає змогу вибуховим хвилям впливати лише на голову тварини, другий — на грудну клітку та черевну частину тіла. Такі експерименти допоможуть пояснити й обґрунтувати клінічне спостереження, що підсилений захист грудної клітки за допомогою балістичних захисних бронезилетів, імовірно, відіграє важливу роль у зменшенні тяжкості вибухової ЧМТ, запобігаючи травмам легень при інтенсивності вибуху, яка може спричинити ЧМТ [41]. Проте зазначено [11], що в реальних бойових умовах воєн в Іраку й Афганістані бронезилети та шоломи не захищали від закритої вибухової ЧМТ.

Таким чином, літературні дані переконливо свідчать, що біомеханіка й патофізіологія нейротравми внаслідок вибухових ушкоджень суттєво відрізняються від механізмів інших типів ушкоджень, отриманих у мирний час, або бойових проникних балістичних поранень. Наведені відомості мають ключове значення для розробки ефективних підходів до діагностики, лікування та реабілітації військовиків і ветеранів.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

1. Kobeissy F, Mondello S, Tümer N, Toklu HZ, Whidden MA, Kirichenko N, Zhang Z, Prima V, Yassin W, Anagli J, Chandra N, Svetlov S, Wang KK. Assessing neuro-systemic & behavioral components in the pathophysiology of blast-related brain injury. *Front Neurol*. 2013 Nov 21;4:186. doi: 10.3389/fneur.2013.00186
2. Hoge CW, McGurk D, Thomas JL, Cox AL, Engel CC, Castro CA. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. *N Engl J Med*. 2008 Jan 31;358(5):453–63. doi: 10.1056/NEJMoa072972
3. Elder GA. Update on TBI and Cognitive Impairment in Military Veterans. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Oct;15(10):68. doi: 10.1007/s11910-015-0591-8
4. Defense and Veterans Brain Injury Center. DoD Worldwide Numbers for TBI. https://www.biami.org/wp-content/uploads/2017/09/DoD-TBI-Worldwide-Totals_2000-2016_Feb-17-2017_v1.0_2017-04-06.pdf
5. Mac Donald CL, Johnson AM, Wierzechowski L, Kassner E, Stewart T, Nelson EC, Werner NJ, Zonies D, Oh J, Fang R, Brody DL. Prospectively assessed clinical outcomes in concussive blast vs nonblast traumatic brain injury among evacuated US military personnel. *JAMA Neurol*. 2014 Aug;71(8):994–1002. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1114
6. Taylor B, Campbell E, Nugent S. Fiscal year 2011 VA utilization report for Iraq and Afghanistan war veterans diagnosed with TBI. Minneapolis VA health care system, Affairs DoV. 2015 Nov. <https://www.polytrauma.va.gov/TBIReports/FY14-TBI-Diagnosis-HCU-Report.pdf>
7. DePalma RG, Hoffman SW. Combat blast related traumatic brain injury (TBI): Decade of recognition; promise of progress. *Behav Brain Res*. 2018 Mar 15;340:102–105. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.036
8. Owens BD, Kragh JF Jr, Wenke JC, Macaitis J, Wade CE, Holcomb JB. Combat wounds in operation Iraqi Freedom

- and operation Enduring Freedom. *J Trauma*. 2008 Feb;64(2):295-9. doi: 10.1097/TA.0b013e318163b875
9. Armistead-Jehle P, Soble JR, Cooper DB, Belanger HG. Unique Aspects of Traumatic Brain Injury in Military and Veteran Populations. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May;28(2):323-337. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.008
 10. Phipps H, Mondello S, Wilson A, Dittmer T, Rohde NN, Schroeder PJ, Nichols J, McGirt C, Hoffman J, Tanksley K, Chohan M, Heiderman A, Abou Abbass H, Kobeissy F, Hinds S. Characteristics and Impact of U.S. Military Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020 Nov 2;11:559318. doi: 10.3389/fneur.2020.559318
 11. Karr JE, Areshenkoff CN, Duggan EC, Garcia-Barrera MA. Blast-related mild traumatic brain injury: a Bayesian random-effects meta-analysis on the cognitive outcomes of concussion among military personnel. *Neuropsychol Rev*. 2014 Dec;24(4):428-44. doi: 10.1007/s11065-014-9271-8
 12. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G, Baugh CM, Riley DO, Kubilus CA, Cormier KA, Jacobs MA, Martin BR, Abraham CR, Ikezu T, Reichard RR, Wolozin BL, Budson AE, Goldstein LE, Kowall NW, Cantu RC. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013 Jan;136(Pt 1):43-64. doi: 10.1093/brain/aws307
 13. Sirko A, Pilipenko G, Romanukha D, Skrypnik A. Mortality and Functional Outcome Predictors in Combat-Related Penetrating Brain Injury Treatment in a Specialty Civilian Medical Facility. *Mil Med*. 2020 Jun 8;185(5-6):e774-e780. doi: 10.1093/milmed/usz431
 14. Kucherov Y, Hubler GK, DePalma RG. Blast induced mild traumatic brain injury/concussion: a physical analysis. *Journal of Applied Physics*. 2012 Nov 15;112(10):104701. doi: 10.1063/1.4765727
 15. Benzinger TL, Brody D, Cardin S, Curley KC, Mintun MA, Mun SK, Wong KH, Wrathall JR. Blast-related brain injury: imaging for clinical and research applications: report of the 2008 st. Louis workshop. *J Neurotrauma*. 2009 Dec;26(12):2127-44. doi: 10.1089/neu.2009.0885
 16. Zhou Y, Wen LL, Wang HD, Zhou XM, Fang J, Zhu JH, Ding K. Blast-Induced Traumatic Brain Injury Triggered by Moderate Intensity Shock Wave Using a Modified Experimental Model of Injury in Mice. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Oct 20;131(20):2447-2460. doi: 10.4103/0366-6999.243558
 17. Rutter B, Song H, DePalma RG, Hubler G, Cui J, Gu Z, Johnson CE. Shock Wave Physics as Related to Primary Non-Impact Blast-Induced Traumatic Brain Injury. *Mil Med*. 2021 Jan 25;186(Suppl 1):601-609. doi: 10.1093/milmed/usaa290
 18. Wolf SJ, Bebartha VS, Bonnett CJ, Pons PT, Cantrill SV. Blast injuries. *Lancet*. 2009 Aug 1;374(9687):405-15. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60257-9
 19. Salzar RS, Treichler D, Wardlaw A, Weiss G, Goeller J. Experimental Investigation of Cavitation as a Possible Damage Mechanism in Blast-Induced Traumatic Brain Injury in Post-Mortem Human Subject Heads. *J Neurotrauma*. 2017 Apr 15;34(8):1589-1602. doi: 10.1089/neu.2016.4600
 20. Yamamoto S, DeWitt DS, Prough DS. Impact & Blast Traumatic Brain Injury: Implications for Therapy. *Molecules*. 2018 Jan 26;23(2):245. doi: 10.3390/molecules23020245
 21. Panzer MB, Myers BS, Capehart BP, Bass CR. Development of a finite element model for blast brain injury and the effects of CSF cavitation. *Ann Biomed Eng*. 2012 Jul;40(7):1530-44. doi: 10.1007/s10439-012-0519-2
 22. Explosions and blast injuries: a primer for clinicians. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control. 2016. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/28987>
 23. Kinch K, Fullerton JL, Stewart W. One hundred years (and counting) of blast-associated traumatic brain injury. *J R Army Med Corps*. 2019 Jun;165(3):180-182. doi: 10.1136/jramc-2017-000867
 24. Mu W, Catenaccio E, Lipton ML. Neuroimaging in Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2017 Jan/Feb;32(1):55-69. doi: 10.1097/HTR.0000000000000213
 25. Salat DH, Robinson ME, Miller DR, Clark DC, McGlinchey RE. Neuroimaging of deployment-associated traumatic brain injury (TBI) with a focus on mild TBI (mTBI) since 2009. *Brain Inj*. 2017;31(9):1204-1219. doi: 10.1080/02699052.2017.1327672
 26. Zuckerman A, Ram O, Ifergane G, Matar MA, Sagi R, Ostfeld I, Hoffman JR, Kaplan Z, Sadot O, Cohen H. Controlled Low-Pressure Blast-Wave Exposure Causes Distinct Behavioral and Morphological Responses Modelling Mild Traumatic Brain Injury, Post-Traumatic Stress Disorder, and Comorbid Mild Traumatic Brain Injury-Post-Traumatic Stress Disorder. *J Neurotrauma*. 2017 Jan 1;34(1):145-164. doi: 10.1089/neu.2015.4310
 27. Muneer PMA, Schuetz H, Wang F, Skotak M, Jones J, Gorantla S, Zimmerman MC, Chandra N, Haorah J. Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast. *Free Radic Biol Med*. 2013 Jul;60:282-91. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.029
 28. Tompkins P, Tesiram Y, Lerner M, Gonzalez LP, Lightfoot S, Rabb CH, Brackett DJ. Brain injury: neuro-inflammation, cognitive deficit, and magnetic resonance imaging in a model of blast induced traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Nov 15;30(22):1888-97. doi: 10.1089/neu.2012.2674
 29. Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R, Stone JR, Dickstein DL, Haghighi F, Hof PR, Ahlers ST. Vascular and inflammatory factors in the pathophysiology of blast-induced brain injury. *Front Neurol*. 2015 Mar 16;6:48. doi: 10.3389/fneur.2015.00048
 30. Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May;28(2):215-225. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.001
 31. Rodriguez UA, Zeng Y, Deyo D, Parsley MA, Hawkins BE, Prough DS, DeWitt DS. Effects of Mild Blast Traumatic Brain Injury on Cerebral Vascular, Histopathological, and Behavioral Outcomes in Rats. *J Neurotrauma*. 2018 Jan 15;35(2):375-392. doi: 10.1089/neu.2017.5256
 32. Mishra V, Skotak M, Schuetz H, Heller A, Haorah J, Chandra N. Primary blast causes mild, moderate, severe and lethal TBI with increasing blast overpressures: Experimental rat injury model. *Sci Rep*. 2016 Jun 7;6:26992. doi: 10.1038/srep26992
 33. Säljö A, Arrhén F, Bolouri H, Mayorga M, Hamberger A. Neuropathology and pressure in the pig brain resulting from low-impulse noise exposure. *J Neurotrauma*. 2008 Dec;25(12):1397-406. doi: 10.1089/neu.2008.0602
 34. Koliatsos VE, Cernak I, Xu L, Song Y, Savonenko A, Crain BJ, Eberhart CG, Frangakis CE, Melnikova T, Kim H, Lee D. A mouse model of blast injury to brain: initial pathological, neuropathological, and behavioral characterization. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 May;70(5):399-416. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182189f06
 35. Long JB, Bentley TL, Wessner KA, Cerone C, Sweeney S, Bauman RA. Blast overpressure in rats: recreating a battlefield injury in the laboratory. *J Neurotrauma*.

- 2009 Jun;26(6):827-40. doi: 10.1089/neu.2008.0748
36. Rubio JE, Skotak M, Alay E, Sundaramurthy A, Subramaniam DR, Kote VB, Yeoh S, Monson K, Chandra N, Unnikrishnan G, Reifman J. Does Blast Exposure to the Torso Cause a Blood Surge to the Brain? *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Dec 17;8:573647. doi: 10.3389/fbioe.2020.573647
37. Alford PW, Dabiri BE, Goss JA, Hemphill MA, Brigham MD, Parker KK. Blast-induced phenotypic switching in cerebral vasospasm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Aug 2;108(31):12705-10. doi: 10.1073/pnas.1105860108
38. Chodobski A, Zink BJ, Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl Stroke Res.* 2011 Dec;2(4):492-516. doi: 10.1007/s12975-011-0125-x
39. Gupta RK, Przekwas A. Mathematical Models of Blast-Induced TBI: Current Status, Challenges, and Prospects. *Front Neurol.* 2013 May 30;4:59. doi: 10.3389/fneur.2013.00059
40. Chen H, Constantini S, Chen Y. A Two-Model Approach to Investigate the Mechanisms Underlying Blast-Induced Traumatic Brain Injury. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 17.
41. Bass CR, Panzer MB, Rafaels KA, Wood G, Shridharani J, Capehart B. Brain injuries from blast. *Ann Biomed Eng.* 2012 Jan;40(1):185-202. doi: 10.1007/s10439-011-0424-0

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):26-36
doi: 10.25305/unj.328442

Comprehensive assessment of surgical, clinical, and radiological outcomes in craniovertebral junction anomalies with basilar invagination and atlantoaxial dislocation: An initial experience of 5 cases

Dharmikkumar Velani, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Renish Padshala, Nazar Imam, Jaimin Modh, Arvind Verma

Department of Neurosurgery, Smt. NHL Municipal Medical College, Ahmedabad, Gujarat, India

Received: 30 April 2025

Accepted: 27 June 2025

Address for correspondence:

Dharmikkumar Velani, Department of Neurosurgery, Smt. NHL Municipal Medical College, 2H9C+2FR, Pritan Rai Cross Road, Ellise Bridge, Paldi, Ahmedabad, Gujarat 380006, India, e-mail: dharmikvelani@yahoo.com

Objective: The craniovertebral junction (CVJ) plays a pivotal role in stabilizing and facilitating movement within the craniospinal axis. This study aimed to evaluate the clinical, radiological characteristics and surgical outcomes in patients with CVJ anomalies associated with basilar invagination and atlantoaxial dislocation.

Materials and methods: A retrospective analysis of five patients with CVJ anomalies, who underwent surgical management at Sardar Vallabhbhai Patel (SVP) Hospital, Ahmedabad, Gujarat, India. They were analyzed for clinical characteristics, radiological parameters and various surgical procedures. Patient's clinical and radiological status was assessed pre- and postoperatively at discharge and at 6 months of follow-up. Nurick grading system and Modified Japanese Orthopedic Association (mJOA) score was used. Radiological assessment was done by atlantodental interval (ADI), craniobasal angle, and craniometric lines.

Results: Most patients presented with neck pain, followed by motor weakness as the second most common symptom, while sensory deficits were the least frequent. Congenital atlantoaxial dislocation was the most prevalent CVJ anomaly observed. Clinically, significant postoperative improvements were observed in both Nurick grade and Modified Japanese Orthopedic Association (mJOA) score. Radiological findings showed a reduction in the atlanto-dens interval (ADI), a less acute clivus-canal angle, and downward movement of the odontoid process in the postoperative period. All cases had favorable postoperative outcomes, with no mortality reported at the one-year follow-up, and the condition of all patients stabilized.

Conclusion: Favorable outcomes were achieved through posterior fixation without anterior exposure in selected cases. The key to achieving excellent clinical and radiological outcomes with minimal complications lay in a thorough preoperative evaluation, timely surgical intervention, and the selection of an individualized surgical technique.

Keywords: *craniovertebral junction; basilar invagination; atlantoaxial dislocation; posterior fixation; surgical clinical; outcomes; case series*

Introduction

The craniovertebral junction (CVJ) plays a critical role in maintaining both mobility and biomechanical stability. Common developmental anomalies in this region include irreducible atlantoaxial dislocation (AAD) and basilar invagination (BI), which are frequently seen alongside occipital fusion of the C1 arch. Basilar invagination refers to the congenital upward shift of the upper cervical spine, particularly the odontoid process, into the foramen magnum, and it is often associated with AAD [1].

The aim of treatment is to stabilize the craniovertebral junction, correct any deformities or misalignments, and relieve pressure on the neural structures. The purpose of using instrumentation is to achieve immediate stability, enhance fusion outcomes, minimize postoperative external immobilization, and shorten rehabilitation periods. Common complications that may arise include

dural tears, CSF leakage, infections at the surgical site, nerve or cord damage, vertebral artery damage, and failure of fusion at the bone or screw interface [2].

The progress made in neuroradiology and surgical techniques has led to improved safety, increased fusion success, fewer complications, and better clinical outcomes [3, 4]. Nevertheless, the posterior approach, including occipitocervical fusion or C1-2 fusion with or without bony decompression — remain a complex procedure due to the intricate bony and neurovascular anatomy at the CVJ [5, 6].

This case report series presents our institutional experience with posterior surgical approaches in five patients diagnosed with congenital BI and AAD.

This study sought to analyze the clinical characteristics, Nurick grading, Modified Japanese Orthopedic Association (mJOA) score and the outcomes

Copyright © 2025 Dharmikkumar Velani, Varshesh Shah, Krushi Soladhra, Renish Padshala, Nazar Imam, Jaimin Modh, Arvind Verma



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

of patients with craniovertebral instability who underwent posterior surgical treatment, either with or without decompression. It also aimed to assess the radiological results, including the measurement of craniometric and craniobasal angles, atlanto-dental interval (ADI), and bony fusion.

Material and methods

Study participants

A retrospective review was conducted on 5 patients with developmental craniovertebral junction anomalies operated on at the Neurosurgery Department SVP Hospital, Ahmedabad.

Inclusion criteria

Patients with developmental CVJ anomalies managed surgically through a posterior approach either occipitocervical or atlantoaxial fixation and fusion who had developmental irreducible BI with AAD with minimum 6 months' follow-up were included in our study.

Exclusion criteria

The following conditions led to exclusion from the study:

1. Traumatic AADs with fractures of the C1 or C2 arches or facet joints,
2. Polytrauma involving other areas of the cervical spine.
3. Rheumatoid arthritis.

Preoperative Assessment

Cases followed our inclusion criteria and they were analyzed for age, sex, clinical characteristics, radiological diagnosis, and treatment given. Patient's clinical status was assessed pre- and postoperatively (at 6 months) by the Nurick grading system and Modified Japanese Orthopedic Association (mJOA) score.

Nurick grades 0, I, and II have been considered as good and III to V as poor Nurick grade. Various craniometric lines (McRae, McGregor, Wackenheim Line, Chamberlain, Modified Ranawat Line and clivus canal line), craniobasal angle (clivus canal angle), and ADI were recorded. Standard definition exists for all the parameters mentioned.

The atlantodental interval was measured to evaluate the horizontal dislocation of C1 over C2 or C2 over assimilated C1.

The following measurements were used to assess the BI

Chamberlain Line (CL): The normal range was considered as dens being about 2.3 - 2.6 mm below this line.

Wackenheim Line: The normal value was considered being about 0.9 - 2.2 mm below this line.

McRae Line (ML): The normal value was considered being about 5.8±1.6 mm below this line.

Modified Ranawat Line: From the midpoint of the base of C2, a line was drawn to meet the line drawn from the center of the anterior arch of C1 to the center of the posterior arch. The distance between the 2 lines along the long axis of C2 was measured (normal value is about 17 ± 2.6 mm; a value less than this indicates BI).

The realignment was measured using the clivus canal angle (normal value ~ 150°).

CT angiogram was performed in patients to explore the size and course of the vertebral arteries between C1 and C2 segments.

Associated Chiari malformation, syringomyelia, or other intramedullary signal changes were also evaluated. Associated syringomyelia was found in 3 patients.

Postoperatively at 1 year follow-up, dynamic computerized tomography (CT) scan CVJ region was done in each case and we reassessed the various craniometric lines, ADI, craniobasal angles, and bone fusion between C1 and C2.

The posterior margin of the foramen magnum was removed in all cases, making it impossible to directly draw the cranial line (CL) and mandibular line (ML) on the postoperative images. To circumvent this, a technique based on the approach by Jian et al. was applied. A reference line was drawn from the posterior edge of the hard palate to the anterior edge of the foramen magnum. Then the angles between this reference line and CL (hard palate to posterior foramen magnum) and ML (anterior to posterior foramen magnum) were measured. On the postoperative CT scans, the reference line was drawn first, and then the CL and ML were reconstructed by transferring the measured angles.

Operative technique

All cases underwent posterior fixation and decompression. Out of 5 cases of posterior fixation, one case underwent C1 lateral mass and C2 pars screw fixation for reducible atlantoaxial dislocation (AAD) (see **Fig. 1, Fig. 2**). O-C2 fixation (**Fig. 3, Fig. 4**) was performed in one case of C1-C2 subluxation was associated with C1 defects (assimilation, absent posterior arch) and abnormal C1-C2 joint anatomy (vertically oriented or deformed C1-C2 joint). O-C2-C3-C4 fixation was performed in three cases.

Intraoperatively, vertebral artery rupture leading to bleeding, had occurred in one case during C2 screw placement. Postoperatively, a wound infection was noticed in the same case. Both complications were managed conservatively and the patient was subsequently discharged.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize demographic data, clinical characteristics, radiological parameters, and outcome measures. Continuous variables such as age, ADI (atlanto-dental interval), clivus canal angle, and mJOA scores were expressed as mean ± standard deviation (SD) or median where appropriate. Categorical variables such as Nurick grades and presence of associated anomalies were reported as frequencies and percentages.

Results

Neck pain was the most common presenting symptom in our study. Other frequent manifestations were motor weakness, sensory disturbances, and restricted neck movement. Additional clinical findings are given in **Table 1**. The majority of cases presented with symptoms duration longer than 12 months.

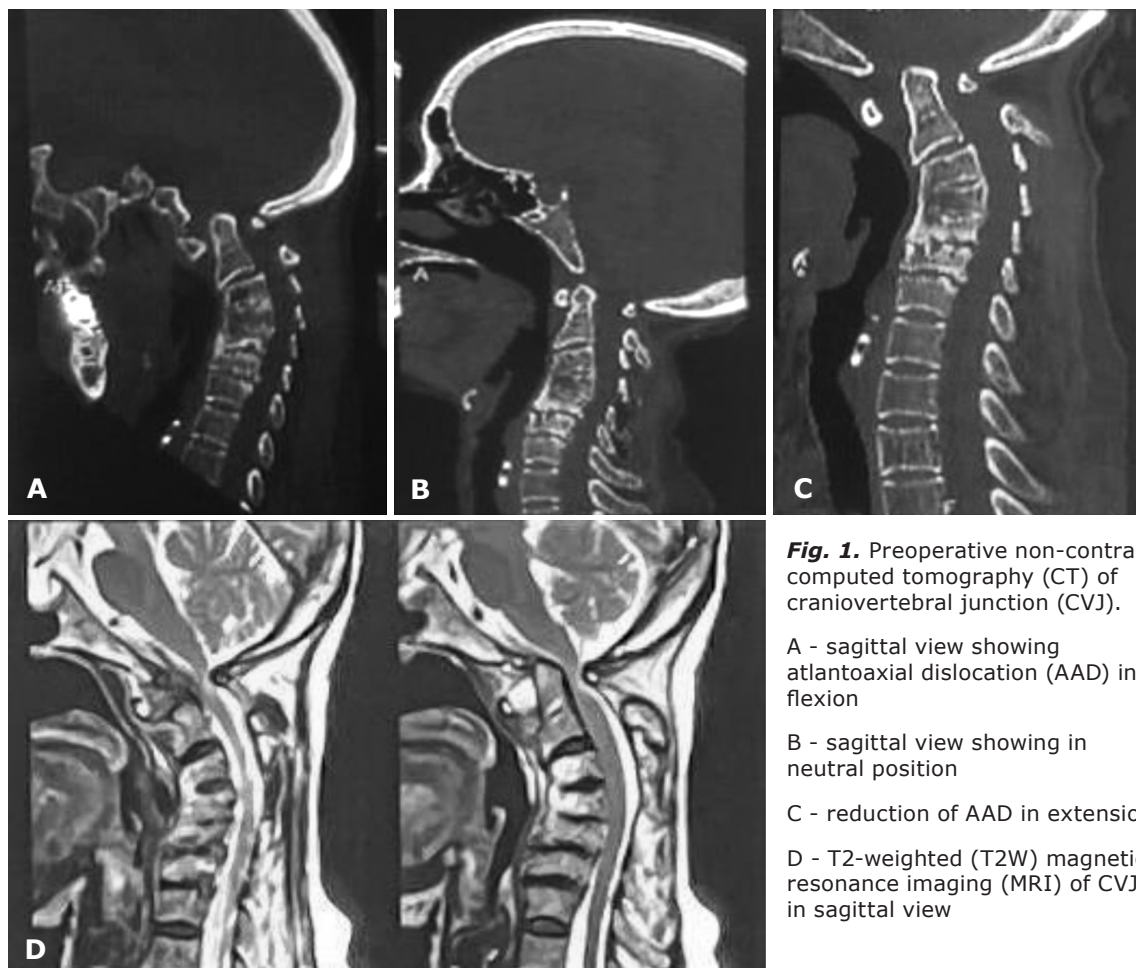


Fig. 1. Preoperative non-contrast computed tomography (CT) of craniovertebral junction (CVJ).

A - sagittal view showing atlantoaxial dislocation (AAD) in flexion

B - sagittal view showing in neutral position

C - reduction of AAD in extension

D - T2-weighted (T2W) magnetic resonance imaging (MRI) of CVJ in sagittal view

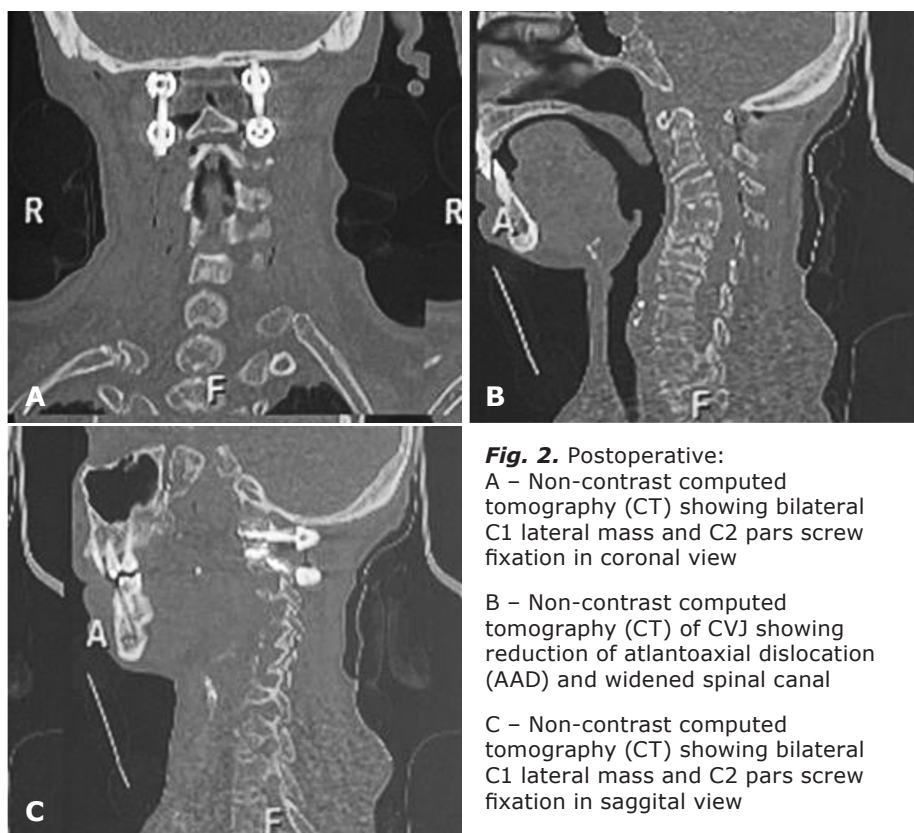


Fig. 2. Postoperative:

A - Non-contrast computed tomography (CT) showing bilateral C1 lateral mass and C2 pars screw fixation in coronal view

B - Non-contrast computed tomography (CT) of CVJ showing reduction of atlantoaxial dislocation (AAD) and widened spinal canal

C - Non-contrast computed tomography (CT) showing bilateral C1 lateral mass and C2 pars screw fixation in sagittal view

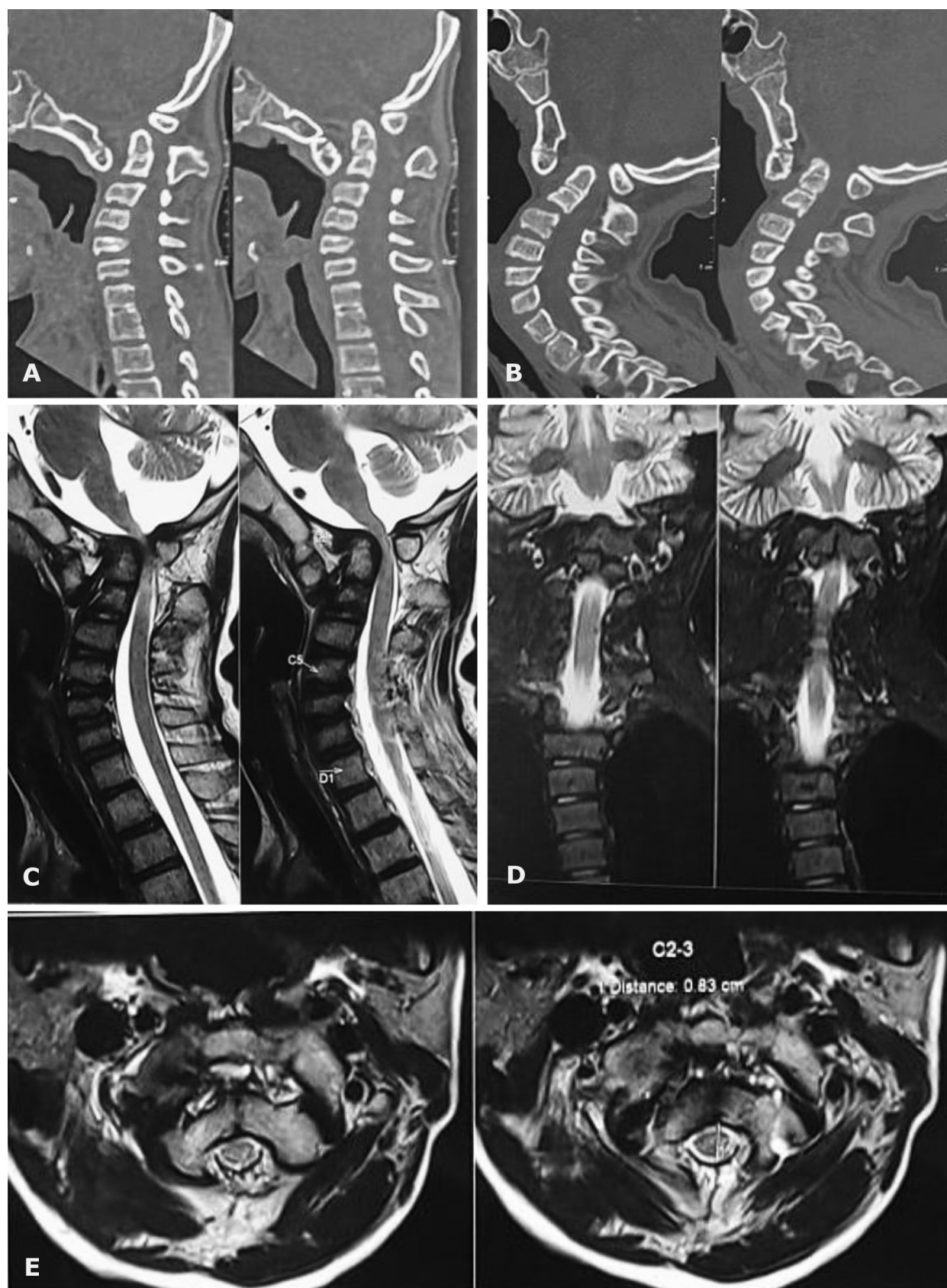


Fig. 3. Preoperative non-contrast computed tomography (CT) of craniocervical junction (CVJ).

A - sagittal view showing in flexion position

B - sagittal view showing in extension position

C,D,E - T2-weighted (T2W) magnetic resonance imaging (MRI) CVJ sagittal view and axial cuts, showing cord compression with hyperintense changes in the cord at the CVJ region.



Fig. 4. Postoperative computed tomography (CT) of craniocervical junction (CVJ).

A - Coronal view showing occipital plate and C2 pars screw

B - Sagittal view showing occipital plate and C2 pars screw

Table 1. Clinical findings and duration of symptoms

Clinical findings		Number
Neck pain		4
Restricted neck movement		2
Motor weakness	Quadriparesis	0
	Hemiparesis	4
Sensory disturbances	Posterior column involvement	3
	Spinothalamic tract involvement	2
Cerebellovestibular disturbances		0
Lower cranial nerve palsy		0
Sphincter disturbances		0
Respiratory involvements		0
Neck tilt, low hair line, short neck		4
Thenar/hypothenar muscle wasting		1
Duration of symptoms (in months)	Up to 6	1
	7–12	1
	13–24	2
	≥ 25	1

Congenital AAD was the most common congenital CVJ anomaly. Other common congenital CVJ anomalies are given in **Table 2**.

In preoperative period, all patients were classified as having poor Nurick grades and low mJOA scores. In the postoperative period, all patients had improved in Nurick and m-JOA grading as compared with preoperative scores. (**Table 3**).

In the postoperative period, there was a significant shortening of distance of the odontoid process above the

defined craniometric lines. Radiologically, a significant decrease in the ADI was observed postoperatively. Preoperatively, clivus canal angle was more acute as compare to the postoperative period (**Table 4**). Both, the decrease in ADI and the increase in clivus canal angle, suggest a reduction in the ventral compression of the cord postoperatively.

Various radiological craniometric lines were calculated. Some of examples are given in the image below (**Fig. 5, Fig. 6**).

Table 2. Distribution of congenital anomaly

Congenital anomaly	Number
Atlantoaxial dislocation	5
Basilar invagination	4
Chiari malformation	2
Assimilation of atlas	4
Unilateral deficient posterior arch of atlas	0
Block vertebrae	1
Klippel–Feil syndrome	0
Platybasia	0

Table 3. Associated radiological anomalies, surgery performed, clinical outcomes

No	Age	Sex	Radiology	Surgery	Nurick grading		m-JOA grading	
					pre-op	post-op	pre-op	post-op
1	29	F	C1A,Syr	Oc- C2-3-4	4	1	14	16
2	57	M	C1A	Oc-C2-3-4	3	0	15	17
3	52	F	C1A,Syr	Oc-C2-3-4	4	2	11	10
4	11	M	C1A	Oc-C2	4	2	10	14
5	61	F	C1A	C1-C2	4	1	15	18

Notes. M=male; F=female; C1A=C1 arch assimilated with occiput; C1NA=C1 arch not assimilated with occiput; Ch=Chiari malformation; Syr=syringomyelia; Oc-C2= occipito-C2 distractive compressive reduction performed; C1/C2=C1 and C2 distractive compressive reduction performed; preop=preoperative; postop=postoperative, Syr=syringomyelia

Table 4. Pre- and postoperative radiological findings

Patient No.	Age,Y	Sex	ADI, mm		CL (Normal = 2.3±2.6 mm)		ML (Normal = 5.8±1.6 mm)		WL (Normal = 0.9±2.2 mm)		CCA (Normal.150°)		RL (Normal = 17±2.6 mm)	
			pre-op	post-op	pre-op	post-op	pre-op	post-op	pre-op	post-op	pre-op	post-op	pre-op	post-op
1	29	F	3.9	2.2	-8.9	3.3	-3.2	4.8	26.4	1	115	155	7	17
2	57	M	2.1	1.8	-7.1	3.8	-3.58	4.5	22.4	1.2	106	130	3	19
3	52	F	3.1	1.4	-9.8	0.2	-4.5	1.2	25.4	1.1	141	135	10	23
4	11	M	5	1	-12.9	3.6	-15.3	1.1	-11.3	1.5	138	156	3.5	23
5	61	F	4	0	-6.1	2.2	-7.4	1.9	-6.5	-1.2	116	134	9	20

Notes. ADI, atlantodental interval; CL, Chamberlain line; ML, McRae line; WL, Wackenheim line; CCA, clivus canal angle; RL, modified Ranawat line; M, male; F, female; preop, preoperative; postop, postoperative.

Negative value indicates that the dens is placed above this line.

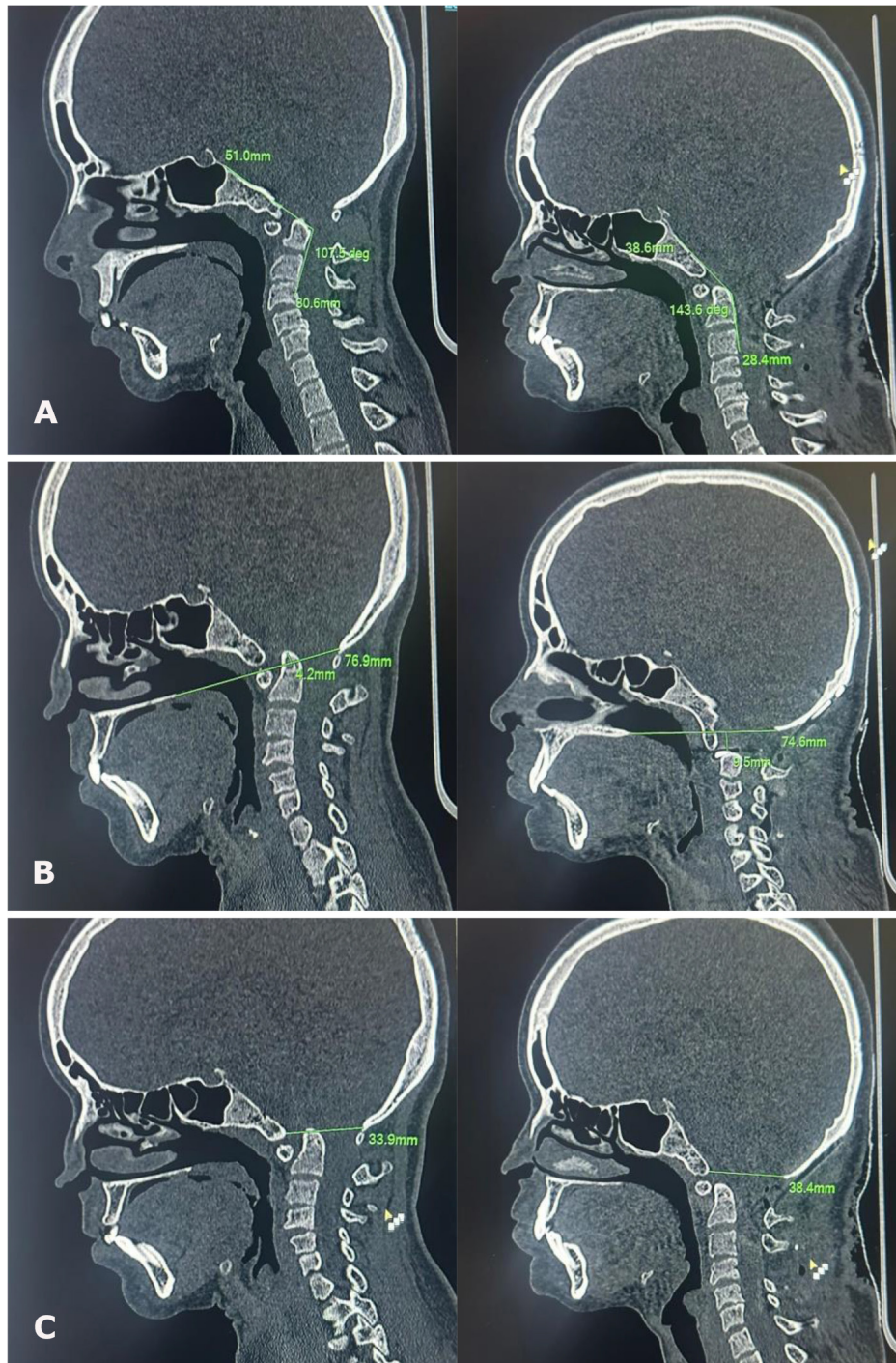


Fig. 5. A - pre-op and post op clivus canal angle
 B - pre and post op chamberlain line
 C - pre and post op McRae line

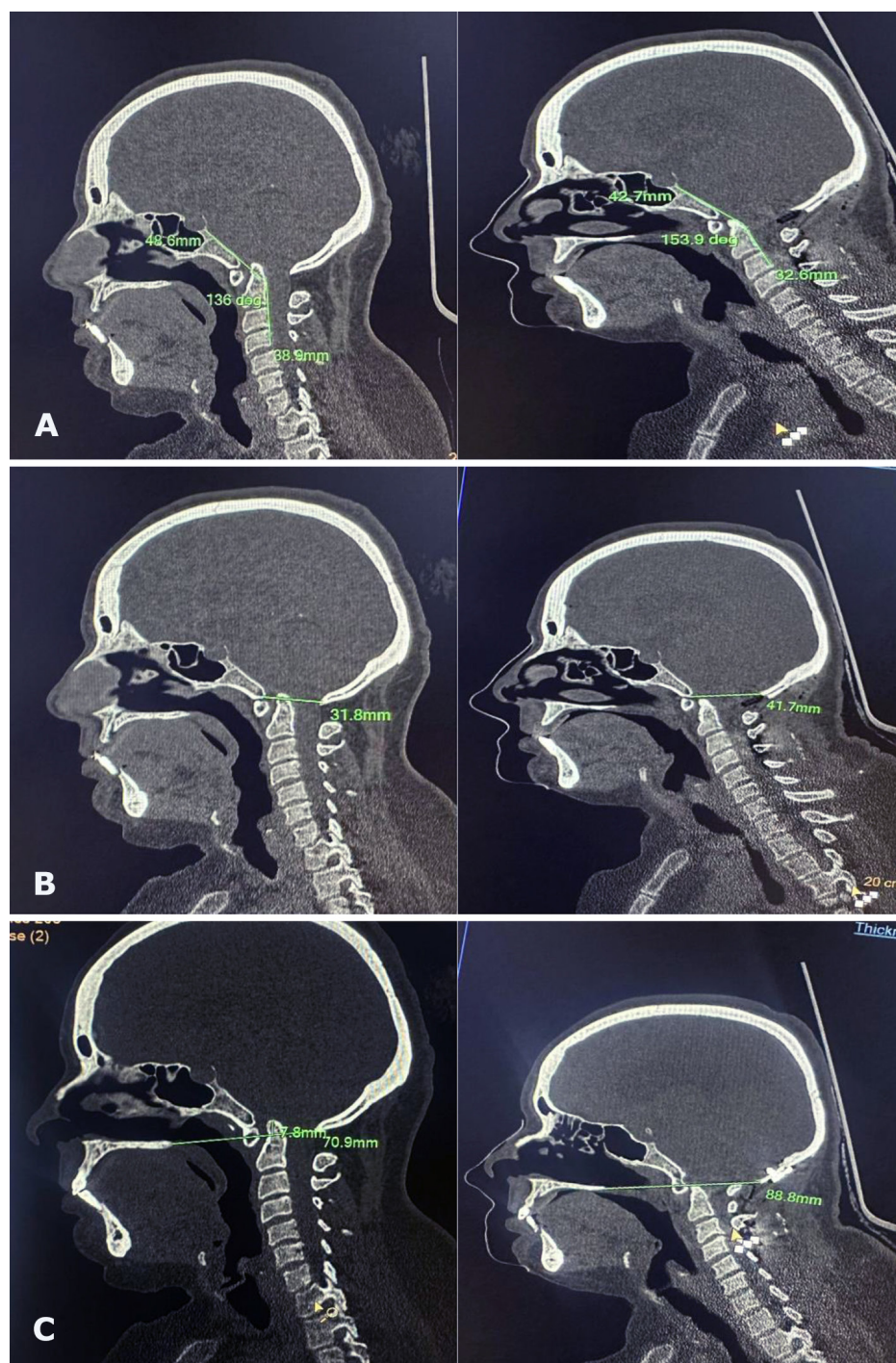


Fig. 6. A - pre and post op clivus canal angle
B - pre and post op McRae line
C - pre and post op Chamberlain line

Discussion

The main objectives of surgery in CVJ anomalies are to alleviate compression and stabilize the CVJ. In most cases, both of these goals can be effectively achieved through a single posterior midline approach. While posterior approaches have gained popularity due to lower morbidity and improved instrumentation, ventral decompression techniques remain crucial in managing rigid anatomical constraints and severe ventral cord compression.

Previously, semi-rigid wire and loop fixation devices were used for stabilization [7]. However, recent studies have shown that rigid screw fixation provides superior results [8, 9].

Atlantoaxial dislocation (AAD) and basilar invagination (BI) are complex conditions that lead to progressive cervicomedullary compression and neurological deficits. The primary goal of treatment is to alleviate compression, provide adequate stability, and correct any deformities. These congenital anomalies

typically cannot be reduced using cervical traction with dynamic X-rays. Most cases are associated with atlas assimilation to the occiput. Notably, most of our patients had irreducible AAD and BI. Traditionally, BI with AAD was managed through an anterior transoral approach to remove the odontoid process, followed by posterior instrumented fixation.

The common clinical presentations in our study were neck pain, motor weakness, sensory disturbances, restricted neck motion. A study done by Goel has similar presentations except lower number of cases presenting with cerebellovestibular disturbances and respiratory involvement [10]. The differences may be due to less number of cases in our study.

Goel compared the ADI preoperatively and postoperatively and achieved a satisfactory decrease in ADI in more than 80% of the patients [10]. In our study, we also attained a satisfactory decrease in ADI in all cases.

After fixation, the bone fusion rate of CVJ anomalies has been reported to be highly successful (75–100%) as described by previous studies regardless of fixation material used and underlying pathologies [11, 12]. In our study, 6 months after surgery solid bone fusion was achieved in all cases, this is comparable to other studies. Excellent results have been reported by Grob et al (100%) and Wertheim et al (100%) [13, 14].

Complications such as dural tear was noted in one case. Intraoperative vertebral artery rupture, wound infection had occurred in one case in our study.

Distraction, compression, extension, and reduction. Chandra et al [15, 16] described an innovative technique for reducing BI with AAD via a single-stage posterior approach. This approach avoids the need for an anterior transoral procedure and involves both the use of an interarticular spacer to distract the C1–C2 joints and the application of horizontal occipito-cervical manipulation to address the CVJ deformity secondary to AAD. The technique is especially suited for cases where C1 is fused with the occiput.

Non-reducible basilar invagination is classified into three types based on the sagittal inclination (SI) angle, which is the angle between a line parallel to the axis of the odontoid process (tangential to its posterior border) and a line parallel to the C1–C2 joint surface. The normal range of the SI angle is $87.15 \pm 5.65^\circ$. The classification is as follows: type I for SI angles $<100^\circ$, Type II for $100\text{--}160^\circ$, and Type III for $>160^\circ$. Chandra et al. advised particular surgical interventions for each type, and further details can be found in their manuscript.:

Type I: DCER

Type II: Joint remodeling+DCER

Type III: Extra-articular distraction+DCER

Two main approaches have emerged for the management of non-reducible BI and AAD:

1. Posterior decompression and reduction with occipitocervical fixation.

2. The DCER procedure that includes the application of a C1–C2 facet joint spacer.

Both recent methods resulted in complete fusion. The techniques including the C1–C2 joint spacer and vertical reduction yielded significantly better outcomes in

terms of index correction and reduction rates. Although it is difficult to compare major complications in detail due to the limited number of cases, vertebral artery injury was the most serious complication reported in both techniques, with a slightly higher incidence in DCER procedures. In accordance with current literature and the findings from Chandra et al., we successfully applied the DCER technique for the first time at our institution to treat individuals with BI and AAD.

Ventral decompression techniques in irreducible BI and AAD:

When dealing with fixed deformities and non-reducible basilar invagination (BI) or atlantoaxial dislocation (AAD), direct anterior decompression is often required to relieve pressure on the brainstem and upper cervical spinal cord. In such cases, the transoral odontoidectomy, as described and popularized by Alan Crockard and colleagues, remains the gold standard for direct ventral decompression [17–19].

Crockard's work laid the foundation for modern transoral approaches, particularly in patients with significant ventral compression due to an upwardly displaced odontoid process. His studies demonstrated that transoral odontoidectomy allows for safe and effective removal of the odontoid process through an intraoral route, thereby relieving ventral pressure without the need for extensive brain retraction or dural manipulation [17]. This approach is especially beneficial in cases where the sagittal inclination (SI) angle exceeds 160° (Type III deformity), making posterior reduction inadequate or impossible.

Combined anterior-posterior approach: Crockard's legacy.

One of the most important contributions of Alan Crockard to CVJ surgery was his advocacy for a combined anterior-posterior approach — particularly in complex cases involving irreducible BI and AAD. He emphasized that while anterior decompression addresses the immediate threat to neural structures, posterior stabilization provides the biomechanical support necessary for durable outcomes.

In his seminal work, Crockard described a two-stage procedure:

1. Anterior transoral odontoidectomy to remove the offending bony structure causing ventral compression

2. Posterior occipitocervical or C1–C2 fixation to stabilize the CVJ and maintain alignment post-decompression

This combined strategy has since become the benchmark for managing severe, non-reducible CVJ pathologies, especially in the context of congenital anomalies, rheumatoid arthritis, and post-traumatic instability.

Comparison with Posterior Approaches:

While anterior decompression remains the gold standard in certain scenarios, posterior-only approaches have shown promising results in carefully selected patients. As highlighted by Goel and Chandra et al., patients with reducible or semi-reducible BI and AAD can achieve satisfactory outcomes using posterior fixation alone, avoiding the morbidity associated with transoral surgery [10, 15, 16].

In our series, we observed satisfactory clinical and radiological outcomes following posterior decompression and fixation without anterior exposure. Our findings align with those of Goel and Chandra et al., who have demonstrated that carefully selected patients with reducible or semi-reducible BI and AAD can benefit from posterior-only strategies [10, 15, 16]. Specifically, we noted a consistent reduction in the atlantodental interval (ADI) and improvement in clivus-canal angles postoperatively, indicating effective reduction and decompression of the cervicomedullary junction.

As highlighted by Crockard and others, ventral compression in the presence of rigid anatomical constraints or severe fixed deformities often necessitates anterior decompression to avoid catastrophic complications such as tetraplegia or respiratory compromise [17, 18]. Therefore, preoperative imaging—particularly dynamic MRI and CT angiography—is essential to assess reducibility, vertebral artery course, and the degree of ventral cord compression.

Although, the anterior transoral approach remains the gold standard for definitive ventral decompression in non-reducible BI with AAD, our experience suggests that selected patients with certain morphological characteristics may benefit from a posterior-only strategy. Meticulous patient selection, accurate radiological assessment, and intraoperative neuromonitoring are imperative to ensure safe and effective outcomes.

Future studies with larger cohorts and comparative analyses between anterior and posterior approaches are warranted to further refine surgical indications and optimize patient care.

Conclusion

We noted satisfactory clinical improvement and vertical reduction. Congenital CVJ anomalies were the most common lesions found. The majority of patients presented with neck pain, motor weakness, and sensory deficits. Favorable outcomes, both clinically and radiologically, were seen in most cases. Proper preoperative evaluation and careful selection of individualized surgical techniques are crucial for minimizing complications. Our case series supports the use only posterior fixation without anterior exposure in patients with reducible or semi-reducible anomalies. The findings of this study may be subject to revision in the future with a more streamlined, single-stage approach, given the small sample size and potential selection bias.

Disclosure

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

The study was not sponsored.

Informed consent

Informed and voluntary written consent to participate in the study and publication of data was obtained from all patients.

References

1. Nakajima K, Onomura T, Tanida Y, Ishibashi I. Factors related to the severity of myelopathy in atlantoaxial instability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Jun 15;21(12):1440-5. doi: 10.1097/00007632-199606150-00008
2. Vender JR, Houle PJ, Harrison S, McDonnell DE. Occipital-cervical fusion using the Locksley intersegmental tie bar technique: long-term experience with 19 patients. *Spine J*. 2002 Mar-Apr;2(2):134-41. doi: 10.1016/s1529-9430(01)00273-x
3. Goel A. Atlantoaxial joint jamming as a treatment for atlantoaxial dislocation: a preliminary report. Technical note. *J Neurosurg Spine*. 2007 Jul;7(1):90-4. doi: 10.3171/SPI-07/07/090
4. Grob D, Magerl F. Operative Stabilisierung bei Frakturen von C1 und C2 [Surgical stabilization of C1 and C2 fractures]. *Orthopade*. 1987 Feb;16(1):46-54. German.
5. Hong JT, Lee SW, Son BC, Sung JH, Yang SH, Kim IS, Park CK. Analysis of anatomical variations of bone and vascular structures around the posterior atlantal arch using three-dimensional computed tomography angiography. *J Neurosurg Spine*. 2008 Mar;8(3):230-6. doi: 10.3171/SPI/2008/8/3/230
6. Sardhara J, Behari S, Mohan BM, Jaiswal AK, Sahu RN, Srivastava A, Mehrotra A, Lal H. Risk stratification of vertebral artery vulnerability during surgery for congenital atlanto-axial dislocation with or without an occipitalized atlas. *Neurol India*. 2015 May-Jun;63(3):382-91. doi: 10.4103/0028-3886.158218
7. Reilly TM, Sasso RC, Hall PV. Atlantoaxial stabilization: clinical comparison of posterior cervical wiring technique with transarticular screw fixation. *J Spinal Disord Tech*. 2003 Jun;16(3):248-53. doi: 10.1097/00024720-200306000-00004
8. Ahmed R, Traynelis VC, Menezes AH. Fusions at the craniovertebral junction. *Childs Nerv Syst*. 2008 Oct;24(10):1209-24. doi: 10.1007/s00381-008-0607-7
9. Anderson RC, Ragel BT, Mocco J, Bohman LE, Brockmeyer DL. Selection of a rigid internal fixation construct for stabilization at the craniovertebral junction in pediatric patients. *J Neurosurg*. 2007 Jul;107(1 Suppl):36-42. doi: 10.3171/PED-07/07/036
10. Goel A. Posterior atlantoaxial 'facetial' instability associated with cervical spondylotic disease. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2015 Apr-Jun;6(2):51-5. doi: 10.4103/0974-8237.156039
11. Oda I, Abumi K, Sell LC, Haggerty CJ, Cunningham BW, McAfee PC. Biomechanical evaluation of five different occipito-atlanto-axial fixation techniques. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 Nov 15;24(22):2377-82. doi: 10.1097/00007632-199911150-00015
12. Vale FL, Oliver M, Cahill DW. Rigid occipitocervical fusion. *J Neurosurg*. 1999 Oct;91(2 Suppl):144-50. doi: 10.3171/foc.1999.6.6.11
13. Grob D, Dvorak J, Panjabi M, Froehlich M, Hayek J. Posterior occipitocervical fusion. A preliminary report of a new technique. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991 Mar;16(3 Suppl):S17-24.
14. Wertheim SB, Bohlman HH. Occipitocervical fusion. Indications, technique, and long-term results in thirteen patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1987 Jul;69(6):833-6.
15. Chandra PS, Goyal N, Chauhan A, Ansari A, Sharma BS, Garg A. The severity of basilar invagination and atlantoaxial dislocation correlates with sagittal joint inclination, coronal joint inclination, and craniocervical tilt: a description of new indexes for the craniovertebral junction. *Neurosurgery*. 2014 Dec;10 Suppl 4:621-9; discussion 629-30. doi: 10.1227/NEU.0000000000000470
16. Chandra PS, Kumar A, Chauhan A, Ansari A, Mishra NK, Sharma BS. Distraction, compression, and extension reduction of basilar invagination and atlantoaxial dislocation: a novel pilot technique. *Neurosurgery*.

- 2013 Jun;72(6):1040-53; discussion 1053. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828bf342
17. Crockard HA, Pozo JL, Ransford AO, Stevens JM, Kendall BE, Essigman WK. Transoral decompression and posterior fusion for rheumatoid atlanto-axial subluxation. J Bone Joint Surg Br. 1986 May;68(3):350-6. doi: 10.1302/0301-620X.68B3.3733795
 18. Crockard HA. The transoral approach to the base of the brain and upper cervical cord. Ann R Coll Surg Engl. 1985 Sep;67(5):321-5.
 19. Crockard HA. Ventrale Zugänge zur oberen Halswirbelsäule [Ventral approaches to the upper cervical spine]. Orthopade. 1991 Apr;20(2):140-6. German.

Комплексна оцінка хірургічних, клінічних та радіологічних результатів при аномаліях краніо-вертебрального переходу з базилярною інвагінацією та атлантаоксіальною дислокацією: початковий досвід 5 випадків

Дхарміккумар Велані, Варшеш Шах, Круші Соладхра, Реніш Падшала, Назар Імам, Джаймін Модх, Арвінд Верма

Кафедра нейрохірургії,
Медичний муніципальний
коледж імені Smt. NHL,
Ахмедабад, Гуджарат, Індія

Надійшла до редакції 30.04.2025
Прийнята до публікації
27.06.2025

Адреса для листування:
Dharmikkumar Velani,
Department of Neurosurgery,
Smt. NHL Municipal Medical
College, 2H9C+2FR, Pritan Rai
Cross Road, Ellise Bridge, Paldi,
Ahmedabad, Gujarat 380006,
India, email: dharmikvelani@
yahoo.com

Краніо-вертебральний перехід (КВП) відіграє ключову роль у стабілізації та забезпеченні рухливості в межах краніоспінальної осі.

Мета: вивчити клінічні й радіологічні характеристики та хірургічні результати в пацієнтів з аномаліями КВП.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз 5 випадків аномалій КВП, прооперованих у лікарні Sardar Vallabhbhai Patel (Ахмедабад, Гуджарат, Індія). Проаналізовано клінічні характеристики, радіологічні параметри та хірургічні втручання. Клінічний і радіологічний статус пацієнтів оцінювали до та після операції, під час виписки й через 6 міс. Для клінічної оцінки використовували шкалу Nurick і модифіковану шкалу Японської ортопедичної асоціації (mJOA). Радіологічну оцінку проводили за атлантадентальним інтервалом (ADI), краніобазальним кутом і краніометричними лініями.

Результати. У більшості пацієнтів основною скаргою був біль у шиї, друге місце посідала м'язова слабкість, сенсорні порушення траплялися рідко. Найчастішою аномалією КВП була вроджена атлантаоксіальна дислокація. Клінічно після операції відзначено суттєве поліпшення за шкалою Nurick і mJOA. Радіологічні показники засвідчили зменшення атлантадентального інтервалу, менш гострий кут кливус-каналу та опущення одонтоїдного відростка в післяопераційний період. Усі пацієнти мали сприятливі результати лікування. Випадків смерті впродовж року не зареєстровано. Усі пацієнти були стабільними.

Висновки. Сприятливих результатів досягнуто завдяки задній фіксації без переднього доступу у відібраних пацієнтів. Запорукою отримання відмінних клінічних і радіологічних результатів із мінімальною кількістю ускладнень були ретельна доопераційна оцінка, своєчасне хірургічне втручання та правильний вибір індивідуалізованої хірургічної техніки.

Ключові слова: краніо-вертебральний перехід; хірургічні результати; клінічні результати; радіологічні результати; серія клінічних випадків

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):37-43
doi: 10.25305/unj.333521

Low temporal muscle thickness is an independent poor prognostic factor in patients with brain metastases treated with radiosurgery

Kiril Z. Zhelev¹, Emilia A. Barsha¹, Maria I. Mihaylova-Hristova², Nikolay V. Conev³, Rostislav R. Manev³

¹ Department of Radiotherapy, University Hospital "Deva Maria", Vetsen, Burgas, Bulgaria

² Department of Radiotherapy, National Oncological Hospital, Sofia, Bulgaria

³ Clinic of Medical Oncology, UMHAT "St. Marina", Varna, Bulgaria

Received: 24 June 2025

Accepted: 17 July 2025

Address for correspondence:

Rostislav Manev, Clinic of Medical Oncology, UMHAT "St. Marina", 1 Hristo Smirnenki str., Varna, Bulgaria, Postal Code 9000, email: rostislav.manev1991@gmail.com

Objective: The aim of this Bulgarian study was to determine the impact of temporal muscle thickness (TMT), a prognostic factor for sarcopenia, in patients with brain metastases (BMs) treated with radiosurgery.

Methods: A retrospective analysis was conducted using TMT values from planning brain magnetic resonance imaging (MRI) studies for 232 patients diagnosed with brain metastases originating from various histological solid tumors. These measurements were taken prior to their initial radiosurgery procedure, conducted between January 2021 and December 2022. The total TMT for both the left and right sides was calculated by summing them and then dividing by two to determine the average TMT. The cut-off value was determined for TMT based on the median of the measured values among all participants. Additionally, sarcopenia was assessed as an independent prognostic factor through Cox regression models that accounted for other relevant prognostic variables.

Results: In sarcopenia patients with a TMT below the cut-off values, specifically the median TMT (5.42 mm), the risk of death was significantly increased (HR = 6.310, 95% CI: 4.161–9.568, $p < 0.001$). In addition, sarcopenia was revealed to be an independent prognostic factor even after adjusting for gender, number of BMs, cancer type, and ECOG Performance Status (HR = 5.757, 95% CI: 3.717–8.915, $p < 0.001$). Patients with sarcopenia had a significantly shorter mean OS (5.46 months, 95% CI = 5.00–5.91) compared to those without sarcopenia (23.40 months, 95% CI = 20.62–26.18) (log-rank test $P < 0.001$).

Conclusions: In patients with BMs treated with radiosurgery, TMT from planning MRI studies serves as an independent prognostic marker and may help with patient stratification in future clinical trials.

Keywords: sarcopenia; temporal muscle thickness; radiosurgery; brain metastases

Introduction

Primary brain tumors and metastatic brain lesions from various extracranial malignancies are both classified as types of brain cancer [1]. Despite the implementation of comprehensive treatment strategies—including surgery, radiation therapy, and systemic chemotherapy, the rate of morbidity and mortality remains high. The median overall survival (OS) for these patients is about 12 months [2]. Various factors—such as age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), tumor location and size, along with molecular and histological features—can serve as prognostic indicators [3]. In individuals diagnosed with brain tumors, evaluations related to sarcopenia and skeletal muscle mass may enhance prognostic predictions and help refine treatment plans.

Sarcopenia is a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength [4], and it has been identified as a prognostic factor in several extracranial cancer types [5–7]. Assessing skeletal muscle mass and

function requires additional examinations, which may result in increased radiation exposure, healthcare costs, and/or a prolonged hospital stay.

Skeletal muscle mass is most often calculated from the volume of the third lumbar vertebrae musculature on cross-sectional abdominal computed tomography (CT) imaging [8–9]. In the case of brain tumors, radiologic images of the abdomen are not routinely available. To address this limitation, researchers have introduced the temporal muscle thickness (TMT), measured on magnetic resonance imaging (MRI), as a novel surrogate biomarker of muscle mass [10–11]. In clinical settings cranial MRI is routinely performed on patients with brain tumors. Researchers have proposed measuring TMT as an alternative method to evaluate muscle mass and identify sarcopenia in patients with brain tumors. There is no universally used threshold for determining low muscle mass.

The aim of this Bulgarian study was to ascertain whether TMT is an independent prognostic factor for overall survival (OS) in patients with brain metastases.



Materials and Methods

Patient selection

In this retrospective study conducted in Bulgaria, we evaluated 232 patients diagnosed with brain metastases who received radiosurgery between January 2021 to December 2022. Institutional records were reviewed to obtain demographic, pathological, radiological, and treatment-related information. The procedure was approved by the scientific research ethics committee of the hospital.

The eligibility criteria were established as follows:

- 1) A primary tumor diagnosis confirmed by pathology.
- 2) Confirmation of brain metastasis through magnetic resonance imaging (MRI) by blinded neuroradiologists.
- 3) Patients who are inoperable.
- 4) No prior history of brain radiotherapy or surgery.
- 5) Individuals must be over 18 years old.
- 6) An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ranging from 0 to 2.

The TMT measurements were performed by blinded specialists (neuroradiologists). However, patients lacking survival data or those with a history of primary brain tumors before the onset of brain metastasis were excluded from the analysis.

Temporal Muscle Thickness (TMT)

The day prior to radiosurgery, the TMT was assessed using a 1 mm axial slice from contrast-enhanced T1-weighted MRI. The axial plane of the MRI was aligned parallel to the line connecting the anterior and posterior commissures. Anatomical landmarks including the Sylvian fissure (in an anterior-posterior orientation) and the orbital roof (in a cranio-caudal direction), were used to create a perpendicular reference line relative to the long axis of the temporal muscle. The mean TMT value was calculated as the average of bilateral measurements. The cut-off value for TMT was established as the median measurement among all patients included in this study [12-14].

Statistical design and analysis

Data was processed and analyzed with IBM SPSS Statistics software version 23. The demographic details were presented as frequencies and percentages for categorical variables, while medians and means, accompanied by standard deviations, represented quantitative variables. To compare and assess the relationships between TMT and various clinicopathological characteristics of patients — including age, gender, tumor volume, and hematologic inflammation markers—the χ^2 test was employed. The diagnostic performance of biomarkers was evaluated by calculating the maximum area under the curve (AUC) from receiver operating characteristic curve analysis. AUC values were classified as follows: ≥ 0.9 were considered excellent; ≥ 0.80 good; ≥ 0.7 fair, whereas values below 0.70 indicated poor accuracy. Survival curves based on treatment response were estimated using the Kaplan–Meier method, with differences tested through the log-rank test methodology. Additionally, multinomial logistic regression analyses were conducted to determine how TMT influenced treatment responses. Two-tailed p-values < 0.05 were considered statistically significant.

Ethical approval

All procedures conducted in studies involving human participants adhered to the ethical guidelines established by the relevant institutional and/or national research committees, as well as the 1964 Declaration of Helsinki, along with its subsequent amendments or equivalent ethical standards. Approval was secured from the local ethics committee.

Results

Baseline characteristics and their relationship with temporal muscle thickness (TMT)

This single-center retrospective study included 232 patients with brain metastases (133 males and 99 females) receiving radiosurgery treatment. At the time of diagnosis, the mean age of the patients was 63 ± 10.1 years. The primary tumors included 122 non-small cell lung cancers (NSCLC), 22 small cell lung cancers (SCLC), 30 breast cancers, 29 melanomas, 12 renal cancers, and 18 gastrointestinal (GI) cancers. The number of patients with brainstem metastases was 63, and those with brain edema were 129. After radiosurgery, 39 patients developed brain progression. The aforementioned cut-off value of TMT was used as the median TMT value (5.42 mm) for the included patients. Low TMT was observed in 56.5% of those patients, and high TMT was observed in 43.5%. Clinical characteristics of the patients and their relationship with TMT were summarized in **Table 1**.

A Chi-squared analysis was performed to assess associations between the levels of TMT and the clinicopathological characteristics of the patients. The age of the patients at diagnosis ($p=0.148$) and the number of metastases ($p=0.147$) did not correlate with the TMT levels (**Table 1**). There were no significant differences between the values of PLR, SII, and TMT (**Table 1**). However, the levels of TMT were significantly related to gender ($p=0.008$), ECOG (PS) ($p<0.001$), cancer type ($p = 0.022$), tumor volume ($p<0.001$), brainstem metastases ($p=0.002$), brain edema ($p<0.001$), NLR ($p=0.024$), and brain progression ($p<0.001$) (**Table 1**).

Clinical outcomes and prognostic role of the TMT

The median duration of the follow-up was 32 months. Patients with sarcopenia had a significantly shorter mean OS than those without sarcopenia (log-rank test $p<0.001$). (**Fig. 1**).

In a univariate Cox regression analysis, high levels of TMT were associated with longer OS (HR = 6.310, 95% CI: 4.161–9.568, $p<0.001$; **Table 2**). The multivariate analysis confirmed this association (HR = 5.757, 95% CI: 3.717–8.915, $p=0.001$; **Table 2**).

TMT as a non-invasive biomarker for the discrimination between patients with or without sarcopenia

A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to investigate the predictive capacity of TMT as a non-invasive biomarker for distinguishing between responders and non-responders. At the established optimal cut-off value for TMT, this biomarker was able to effectively distinguish between these groups, achieving a sensitivity of 84.1% and a specificity of 73.6% (**Fig. 2**).

Table 1. Relationship between the baseline clinicopathological characteristics of patients and temporalis muscle thickness (TMT)

Characteristics	TMT≤ median (n=131)	TMT>median n=101	p-value
Age			0.148
≤63y	64 (27.6%)	59 (25.4%)	
>63y	67 (28.9%)	42 (18.1%)	
Gender			0.008
Male	85 (36.6%)	48 (20.7%)	
Female	46 (19.8%)	53 (22.9%)	
ECOG (PS)			<0.001
0	36 (15.5%)	55 (23.7%)	
1	63 (27.2%)	39 (16.8%)	
2	32 (13.8%)	7 (3.0%)	
Cancer type			0.022
NSCLC	74 (31.8%)	47 (20.3%)	
SCLC	14 (6.0%)	8 (3.5%)	
Breast cancer	8 (3.4%)	22 (9.5%)	
Melanoma	16 (6.9%)	13 (5.6%)	
Renal cancer	7 (3.0%)	5 (2.2%)	
GI	12 (5.2%)	6 (2.6%)	
Tumor volume			<0.001
≤median	50 (21.5%)	66 (28.4%)	
>median	81 (35.0%)	35 (15.1%)	
Number metastasis			0.147
≤3	77 (33.2%)	69 (29.7%)	
4-9	35 (15.1%)	25 (10.8%)	
≥10	19 (8.2%)	7 (3.0%)	
Brainstem metastasis			0.002
Yes	46 (19.8%)	17 (7.4%)	
No	85 (36.6%)	84 (36.2%)	
Brain edema			<0.001
Yes	90 (38.8%)	39 (16.8%)	
No	41 (17.7%)	62 (26.7%)	
NLR			0.024
≤median	57 (24.7%)	59 (25.4%)	
>median	74 (31.8%)	42 (18.1%)	
PLR			0.691
≤median	67 (28.9%)	49 (21.1%)	
>median	64 (27.6%)	52 (22.4%)	
SII			0.659
≤600×10 ⁹ cells/L	25 (10.8%)	17 (7.4%)	
>600×10 ⁹ cells/L	106 (45.6%)	84 (36.2%)	
Brain progression			<0.001
Yes	11 (4.8%)	28 (12.1%)	
No	120 (51.7%)	73 (31.4%)	

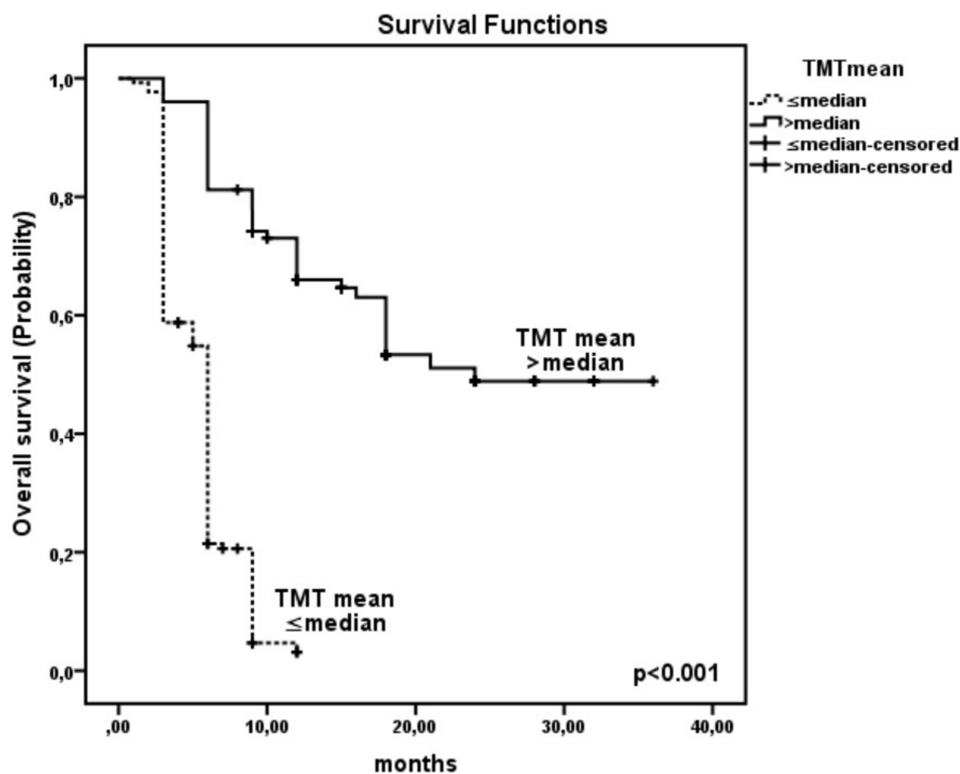
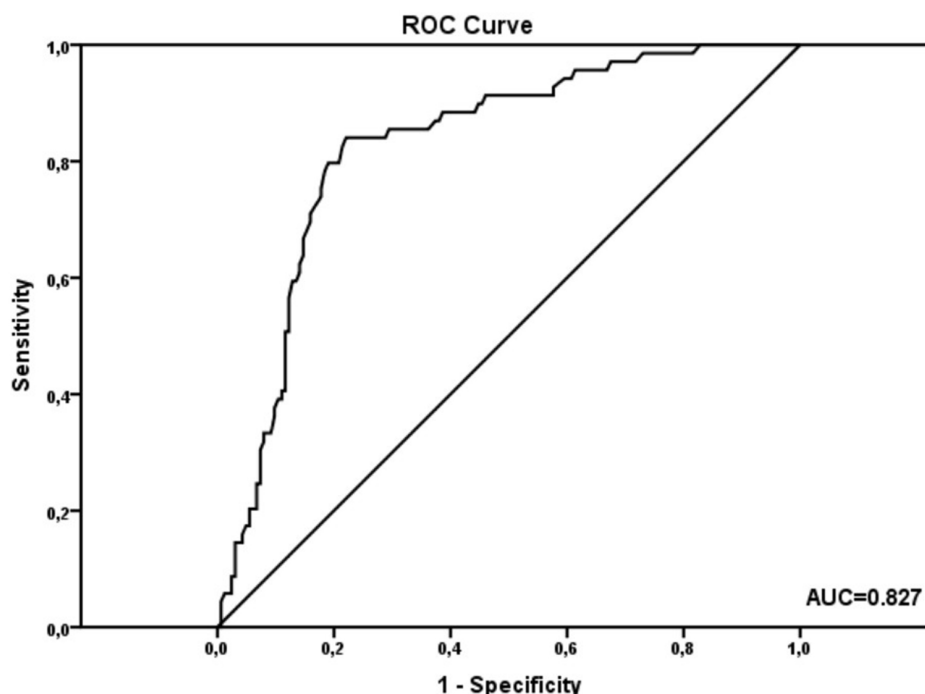


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival (OS) in patients with sarcopenia and non-sarcopenia. Patients with TMT $\leq$ median had a significantly shorter mean OS than patients with TMT $>$ median

Table 2. Results of the Cox regression analysis for predicting overall survival

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Hazard ratio	95%CI	p-value	Hazard ratio	9%CI	p-value
TMT $\leq$median vs. $>$median	6.310	4.161-9.568	<0.001	5.757	3.717-8.915	<0.001
Age $\leq$63y. vs $>$63y.	0.793	0.582-1.079	0.140			
Gender Male vs Female	1.387	1.009-1.906	0.044	1.030	0.743-1.427	0.861
ECOG 0 vs 1 and 2	0.538	0.386-750	<0.001	0.833	0.524-1.324	0.439
Number metastasis $\leq$3 vs $>$ 4	0.700	0.512-0.957	0.025	0.778	0.544-1.112	0.168
Brainstem metastasis Yes vs. No	1.703	1.220-2.378	0.002	1.237	0.856-1.789	0.258
Tumor volume $\leq$median vs $>$median	1.569	1.149-2.143	0.005	1.096	0.738-1.628	0.649
Brain edema Yes vs. No	1.926	1.395-2.660	<0.001	1.247	0.863-1.801	0.240
NLR $\leq$median vs $>$median	0.678	0.497-0.924	0.014	0.822	0.599-1.126	0.222
PLR $\leq$median vs $>$median	0.987	0.725-1.342	0.932			
SII $\leq$600$\times$10⁹ cells/L vs $>$600$\times$10⁹ cells/L	1.038	0.686-1.571	0.860			
Cancer type NSCLC vs other type	1.211	0.889-1.650	0.225			



Diagonal segments are produced by ties.

Fig. 2. ROC analysis demonstrates the predictive capacity of TMT as a non-invasive biomarker in responders and non-responders (AUC = 0.827, 95% CI: 0.770–0.884; $p < 0.001$), achieving a sensitivity of 84.1% and a specificity of 73.6%.

Discussion

This research aimed to explore the predictive significance of TMT assessed through standard MRI scans of the brain in individuals with brain metastases, conducted on the day prior to initiating radiosurgery. We focused on patient groups from prevalent tumor types known for central nervous system dissemination and included only those patients who had complete clinical follow-up data. Our findings revealed a robust association between initial TMT levels and patient outcomes within this cohort. Notably, this relationship remained significant regardless of established prognostic indicators. Therefore, we believe that measuring TMT can enhance survival predictions for patients with brain metastases in clinical practice and may facilitate better patient selection and stratification during clinical trials. Various factors such as age, heterogeneity of the different primary tumors, and exclusion of patients due to loss of follow-up were the main limitations of this retrospective single-center study.

The gold standard for evaluating sarcopenia includes not only the loss of skeletal muscle mass but also the decline in muscle function, such as gait speed and grip strength, according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) [4], EWGSOP2 [15], and the Asian Working Group for Sarcopenia [16]. However, measuring muscle functions such as grip strength and gait speed sometimes cannot be accomplished because patients with brain tumors often have problems with motor proficiency or a decrease in muscle strength due to the neuromuscular dysfunction caused by the brain tumor itself [17].

MRI is the gold standard for the non-invasive assessment of muscle mass [18]. Patients with cancer commonly use CT images of the third lumbar vertebra (L3) to measure skeletal muscle mass, which significantly correlates with whole-body muscle and predicts prognosis [19]. A meta-analysis of 38 studies demonstrated that sarcopenia obtained from CT imaging is associated with worse survival in patients with extracranial solid tumors [9]. However, for brain tumors, using lumbar paravertebral muscles to calculate skeletal muscle is not feasible in clinical settings.

Routinely performed cranial imaging allows for full delineation of the temporal muscle, which is preferable for estimating muscle mass loss. Its thickness remains unaffected by muscular edema or radiation-related atrophy, only by oral disease or previous surgery. Regular cranial MRIs in patients with brain tumors allow for monitoring the TMT skeletal muscle status throughout the disease course. Therefore, we can use TMT to evaluate the musculoskeletal condition of these patients [20]. Several studies have demonstrated an excellent correlation between TMT and total skeletal muscle mass [16, 21].

In comparison to the plane or volume of muscle segmentation, TMT measurement on MRIs takes approximately 30 seconds per patient [10, 12, 22]. Therefore, we believe that TMT assessment, once validated in a prospective setting, could serve as a suitable parameter for integration into the clinical workflow.

Our research did not investigate the specific pathobiology associated with atrophy of the temporal

muscles; however, we believe this condition likely indicates a broader cancer-related sarcopenic syndrome. Supporting this idea, prior research [20] has shown a significant correlation between skeletal muscle mass and TMT measurements. While corticosteroids are known to lead to considerable muscle loss over time due to their side effects, they are often prescribed by physicians for managing symptomatic brain edema in patients diagnosed with brain metastases. In our investigation, baseline TMT was measured before commencing radiosurgery treatment, which minimizes the chance of extended corticosteroid exposure among participants.

Correlations with various patient characteristics were conducted, and the results of these analyses indicate that the TMT measurement offers insights not captured by other clinical parameters. Initially, we observed a weak inverse correlation between TMT and patient age. This suggests that assessing sarcopenia as an indicator of a patient's physical condition may provide more valuable information for clinical decision-making than relying solely on chronological age [23]. The variation in median TMT across different cancer types within the patient cohort could be attributed to differences in gender predominance.

Furthermore, recognizing the link between sarcopenia and cancer could encourage additional research and lead to new therapeutic targets. Interventions such as nutritional support, including omega-3 fatty acids, exercise training, or pharmacological strategies like myostatin inhibitors, could potentially aid in preventing muscle loss [12, 24-26]. Consequently, integrating muscle mass assessment into standard clinical practice for cancer patients is crucial; this allows for the early detection of muscle mass decline enabling prompt implementations to prevent or slow down its progression.

Disclosure

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This study received no financial support or sponsorship.

References

- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017 Oct 19;19(11):1511-1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077
- Passiglia F, Caglevic C, Giovannetti E, Pinto JA, Manca P, Taverna S, Listi A, Gil-Bazo I, Ruez LE, Russo A, Rolfo C. Primary and metastatic brain cancer genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatment. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 2):259-268. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.01.015
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*. 2014 Jul;16(7):896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034
- Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, Manoharan J, Maurer E, Bartsch DK. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Nov;59:19-26. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.09.014
- Ubachs J, Ziemons J, Minis-Rutten IJG, Kruitwagen RFP, Kleijnen J, Lambrechts S, Olde Damink SWM, Rensen SS, Van Gorp T. Sarcopenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Dec;10(6):1165-1174. doi: 10.1002/jcsm.12468
- Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, Svendsen LB, Christensen JF. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 2018 Jul;268(1):58-69. doi: 10.1097/SLA.0000000000002679
- McGovern J, Dolan RD, Horgan PG, Laird BJ, McMillan DC. Computed tomography-defined low skeletal muscle index and density in cancer patients: observations from a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1408-1417. doi: 10.1002/jcsm.12831
- Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Apr;57:58-67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030
- Leitner J, Pelster S, Schöpf V, Berghoff AS, Woitek R, Asenbaum U, Nienning KH, Widhalm G, Kiesel B, Gatterbauer B, Dieckmann K, Birner P, Prayer D, Preusser M, Furtner J. High correlation of temporal muscle thickness with lumbar skeletal muscle cross-sectional area in patients with brain metastases. *PLoS One*. 2018 Nov 29;13(11):e0207849. doi: 10.1371/journal.pone.0207849
- Cho J, Park M, Moon WJ, Han SH, Moon Y. Sarcopenia in patients with dementia: correlation of temporalis muscle thickness with appendicular muscle mass. *Neurol Sci*. 2022 May;43(5):3089-3095. doi: 10.1007/s10072-021-05728-8
- Furtner J, Berghoff AS, Albtoush OM, Woitek R, Asenbaum U, Prayer D, Widhalm G, Gatterbauer B, Dieckmann K, Birner P, Aretin B, Bartsch R, Zielinski CC, Schöpf V, Preusser M. Survival prediction using temporal muscle thickness measurements on cranial magnetic resonance images in patients with newly diagnosed brain metastases. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3167-3173. doi: 10.1007/s00330-016-4707-6
- Furtner J, Berghoff AS, Schöpf V, Reumann R, Pascher B, Woitek R, Asenbaum U, Pelster S, Leitner J, Widhalm G, Gatterbauer B, Dieckmann K, Höller C, Prayer D, Preusser M. Temporal muscle thickness is an independent prognostic marker in melanoma patients with newly diagnosed brain metastases. *J Neurooncol*. 2018 Oct;140(1):173-178. doi: 10.1007/s11060-018-2948-8
- Furtner J, Genbrugge E, Gorlia T, Bendszus M, Nowosielski M, Golfinopoulos V, Weller M, van den Bent MJ, Wick W, Preusser M. Temporal muscle thickness is an independent prognostic marker in patients with progressive glioblastoma: translational imaging analysis of the EORTC 26101 trial. *Neuro Oncol*. 2019 Dec 17;21(12):1587-1594. doi: 10.1093/neuonc/noz131
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
- Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Mar;21(3):300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012

17. Keilani M, Krall C, Marosi C, Flechl B, Dieckmann K, Widhalm G, Marhold M, Crevenna R. Strength of skeletal muscle and self-reported physical performance in Austrian glioblastoma-patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Jun;124(11-12):377-83. doi: 10.1007/s00508-012-0186-1
18. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, Bautmans I, Bertiè MC, Brandi ML, Al-Daghri NM, Burlet N, Cavalier E, Cerreta F, Cherubini A, Fielding R, Gielen E, Landi F, Petermans J, Reginster JY, Visser M, Kanis J, Cooper C. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016 Oct 5;16(1):170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4
19. Jones K, Gordon-Weeks A, Coleman C, Silva M. Radiologically Determined Sarcopenia Predicts Morbidity and Mortality Following Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2017 Sep;41(9):2266-2279. doi: 10.1007/s00268-017-3999-2
20. Furtner J, Weller M, Weber M, Gorlia T, Nabors B, Reardon DA, Tonn JC, Stupp R, Preusser M; EORTC Brain Tumor Group. Temporal Muscle Thickness as a Prognostic Marker in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma: Translational Imaging Analysis of the CENTRIC EORTC 26071-22072 and CORE Trials. *Clin Cancer Res.* 2022 Jan 1;28(1):129-136. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1987
21. Ranganathan K, Terjimanian M, Lisiecki J, Rinkinen J, Mukkamala A, Brownley C, Buchman SR, Wang SC, Levi B. Temporalis muscle morphomics: the psoas of the craniofacial skeleton. *J Surg Res.* 2014 Jan;186(1):246-52. doi: 10.1016/j.jss.2013.07.059
22. Steindl A, Leitner J, Schwarz M, Nennig KH, Asenbaum U, Mayer S, Woitek R, Weber M, Schöpf V, Berghoff AS, Berger T, Widhalm G, Prayer D, Preusser M, Furtner J. Sarcopenia in Neurological Patients: Standard Values for Temporal Muscle Thickness and Muscle Strength Evaluation. *J Clin Med.* 2020 Apr 28;9(5):1272. doi: 10.3390/jcm9051272
23. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
24. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012 Jun;3(2):73-6. doi: 10.1007/s13539-012-0067-5
25. Di Girolamo FG, Situlin R, Mazzucco S, Valentini R, Toigo G, Biolo G. Omega-3 fatty acids and protein metabolism: enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 Mar;17(2):145-50. doi: 10.1097/MCO.0000000000000032
26. Padhi D, Higano CS, Shore ND, Sieber P, Rasmussen E, Smith MR. Pharmacological inhibition of myostatin and changes in lean body mass and lower extremity muscle size in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):E1967-75. doi: 10.1210/jc.2014-1271

Мала товщина скроневого м'яза - незалежний несприятливий прогностичний чинник у пацієнтів із метастазами в головний мозок, які отримують радіохірургічне лікування

Кирил Желєв¹, Емілія А. Барша¹, Марія І. Михайлова-Христова², Ніколай В. Конєв³, Ростислав Р. Манєв³

¹ Відділення променевої терапії, Університетська лікарня «Діва Марія», Ветрен, Бургас, Болгарія

² Відділення променевої терапії, Національна онкологічна лікарня, Софія, Болгарія

³ Клініка медичної онкології, Університетська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування «Свята Марина», Варна, Болгарія

Надійшла до редакції 24.06.2025
Прийнята до публікації 17.07.2025

Адреса для листування:

Rostislav Manev, Clinic of Medical Oncology, UMHAT "St. Marina", 1 Hristo Smirnenski str., Varna, 9000, Bulgaria, email: rostislav.manev1991@gmail.com

Мета: визначити вплив товщини скроневого м'яза (ТСМ), що є прогностичним чинником саркопенії, у пацієнтів із метастазами в головний мозок, які отримують радіохірургічне лікування.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз значень ТСМ за даними планових магнітно-резонансних томографій головного мозку 232 пацієнтів із діагностованими метастазами в головний мозок різного гістологічного походження від солідних пухлин. Вимірювання виконували до проведення первинної радіохірургії в період із січня 2021 р. до грудня 2022 р. Середнє загальне значення ТСМ визначали шляхом підсумовування показників для лівого та правого боку та ділення на два. Порогове значення ТСМ встановлено на основі медіани показників усіх учасників. Проведено оцінку саркопенії як незалежного прогностичного чинника за допомогою моделі регресії Кокса з урахуванням інших релевантних прогностичних змінних.

Результати. У пацієнтів із саркопенією та ТСМ нижче за порогове значення, а саме медіани ТСМ (5,42 мм), ризик смерті був значно вищим (відношення ризиків (ВР) – 6,310, 95% довірчий інтервал (ДІ) – 4,161–9,568, $p < 0,001$). Саркопенія виявилася незалежним прогностичним чинником навіть після корекції за статтю, кількістю метастазів у головний мозок, типом раку та шкалою функціонального статусу ECOG (ВР – 5,757, 95% ДІ – 3,717–8,915, $p < 0,001$). Пацієнти із саркопенією мали значно меншу середню загальну виживаність (5,46 міс, 95% ДІ – 5,00–5,91), ніж пацієнти без саркопенії (23,40 міс, 95% ДІ – 20,62–26,18, log-rank test, $p < 0,001$).

Висновки. У пацієнтів із метастазами в головний мозок, які отримують радіохірургічне лікування, ТСМ є незалежним прогностичним маркером, що може бути корисним для стратифікації пацієнтів у клінічних дослідженнях.

Ключові слова: саркопенія; товщина скроневого м'яза; радіохірургія; метастази в головний мозок

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):44-54
doi: 10.25305/unj.331033

Техніки короткосегментної стабілізації вибухових переломів грудо-поперекового переходу: скінченно-елементне дослідження в умовах латерофлексії

О.С. Нехлопочин ¹, В.В. Вербов ², Є.В. Чешук ², М.В. Вороді ², М.Ю. Карпінський ³, О.В. Яресько ³

¹ Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Лабораторія біомеханіки, Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка НАМН України, Харків, Україна

Надійшла до редакції 27.05.2025
Прийнята до публікації 21.07.2025

Адреса для листування:

Нехлопочин Олексій Сергійович,
PhD, Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Вибухові переломи грудо-поперекового переходу (Th10–L2) часто трапляються та супроводжуються високим ризиком неврологічних ускладнень. Транспедикулярна фіксація є одним із найефективніших методів лікування, але оптимальний вибір конфігурації залишається актуальним питанням.

Мета: провести аналіз напружено-деформованого стану різних варіантів короткосегментної транспедикулярної фіксації при вибуховому переломі хребця Th12 в умовах латерофлексії (бічний нахил).

Матеріали і методи. Побудовано скінченно-елементну модель сегмента Th9–L5 з імітацією вибухового перелому хребця Th12. Розглянуто чотири варіанти транспедикулярної фіксації: модель 1 – короткі гвинти в тіла хребців Th11 та L1 (без проміжних), модель 2 – довгі гвинти в тіла хребців Th11 і L1 (без проміжних), модель 3 – короткі гвинти в тіла хребців Th11 та L1 і проміжні гвинти в тіло хребця Th12, модель 4 – довгі гвинти в тіла хребців Th11 та L1 і проміжні гвинти в тіло хребця Th12. Моделі аналізували за допомогою програми CosmosM, застосовуючи еквівалентні напруження за Мізесом у 18 контрольних точках. Навантаження імітувало фізіологічний бічний нахил тулуба.

Результати. Моделі з довгими гвинтами (2 та 4) характеризувалися нижчими максимальними напруженнями в з'єднувальних стрижнях (315,5–321,0 МПа) порівняно з короткими гвинтами (324,8–324,9 МПа). Додаткове використання проміжних гвинтів (моделі 3 і 4) суттєво знижувало напруження в травмованому хребці Th12 (до 28%), замикальних пластинках суміжних хребців (на 18–25%) та точках входу гвинтів у дуги хребців (до 28%). Найменші напруження у гвинтах фіксації зареєстровано в моделі з довгими та проміжними гвинтами (на 38% менше порівняно з базовою моделлю 1). Вплив проміжних гвинтів на напруження в з'єднувальних стрижнях був мінімальним (близько 1,2%).

Висновки. Оптимальною конфігурацією короткосегментної транспедикулярної фіксації є застосування довгих гвинтів у суміжних хребцях із додатковою проміжною фіксацією в травмованому хребці (модель 4). Такий підхід забезпечує найкращий розподіл навантажень, знижує ризик неспроможності конструкції та дає змогу зберегти рухливість суміжних сегментів. Довгі гвинти поліпшують загальну жорсткість системи, а проміжні гвинти ефективно стабілізують ушкоджений сегмент, суттєво розвантажуючи ключові зони конструкції та прилеглих структур.

Ключові слова: вибухові переломи; грудо-поперековий перехід; транспедикулярна фіксація; короткосегментна стабілізація; скінченно-елементне моделювання; латерофлексія; проміжні гвинти

Вступ

Травми грудо-поперекового переходу (ГПП) належать до найпоширеніших ушкоджень хребта. Так, близько 50% від усіх переломів хребта припадає на сегмент Th10–L2 [1].

Біомеханічні особливості ГПП, а саме перехід від відносно нерухомого грудного до гнучкішого поперекового сегмента, зумовлюють його підвищену схильність до травмування [2]. Такі пошкодження мають високу клінічну значущість, оскільки в значній

частині пацієнтів (20–50%) вони супроводжуються неврологічними порушеннями [3]. З огляду на ризик спинномозкової травми й інвалідизації потерпілих, травми зони ГПП потребують особливої уваги та своєчасного лікування.

Серед ушкоджень ділянки ГПП виділяються вибухові переломи тіл хребців. Вибуховий перелом – це тяжкий варіант травматичного ураження, за якого відбувається фрагментація тіла хребця з порушенням передньої та середньої колон хребта й

Copyright © 2025 О.С. Нехлопочин, В.В. Вербов, Є.В. Чешук, М.В. Вороді, М.Ю. Карпінський, О.В. Яресько



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ретропульсією кісткових уламків у спинномозковий канал [4]. Такі переломи виникають зазвичай унаслідок високоенергетичних впливів (падіння з висоти, дорожньо-транспортна пригода тощо) і нерідко призводять до стиснення нервових структур [5]. Вибухові переломи мають тенденцію до прогресування кіфотичної деформації та розвитку неврологічних ускладнень, тому в більшості випадків доцільне хірургічне лікування – стабілізація хребта за допомогою внутрішньої фіксації та за показаннями декомпресія хребтового каналу (пряма чи непряма) [6, 7].

Транспедикулярна фіксація є загальноприйнятим методом хірургічної стабілізації при переломах ділянки ГПП [8]. Існують дві основні тактики: довгосегментна (фіксація охоплює два хребці або більше вище та нижче за зону перелому) і короткосегментна (фіксація охоплює лише один хребець вище та нижче за зону перелому) стабілізація [9]. Довгі конструкції забезпечують кращу початкову стабільність ушкодженого сегмента й надійніше запобігають розвитку посттравматичного кіфозу [10]. Однак їхнім недоліком є необхідність іммобілізації значної протяжності хребта, що призводить до втрати рухливості додаткових сегментів і збільшення обсягу хірургічного втручання [11]. Короткі конструкції менш інвазивні та дають змогу зберегти рухливість більшої частини хребта, але історично асоціюються з підвищеним ризиком неспроможності фіксації (поломка стрижнів, міграція або виривання гвинтів) і вторинної деформації [12]. За даними літератури, при традиційній короткосегментній фіксації грудопоперекових вибухових переломів у половини випадків спостерігається втрата корекції кута кіфозу $>10^\circ$ або інші ускладнення стабілізації [13].

Для підвищення надійності коротких транспедикулярних систем застосовують різні технічні прийоми підсилення конструкції. Зокрема додаткове використання поперечних конекторів збільшує ригідність конструкції в умовах ротаційних навантажень. Однак установлення проміжних гвинтів безпосередньо в тіло ушкодженого хребця вважається ефективнішим способом підсилення короткої фіксації [14]. Ще в 1987 р. продемонстровано, що залучення ушкодженого хребця в конструкцію значно підвищує її жорсткість: на 84–160% зростає опір згинанню та осьовому навантаженню порівняно зі стандартною конфігурацією без таких гвинтів [15]. Численні біомеханічні дослідження підтвердили, що наявність проміжного гвинта поліпшує стабільність конструкції та захищає передню колону хребта, зменшуючи навантаження на імпланти [14]. Клінічні спостереження також свідчать про переваги фіксації із залученням ураженого хребця. Така тактика дає змогу краще зберегти корекцію деформації та знижує частоту неспроможності стабілізації в післяопераційний період порівняно із традиційною короткою фіксацією без проміжних гвинтів [16].

Більшість біомеханічних аналізів транспедикулярних систем зосереджені на поведінці конструкцій під час згинання/розгинання хребта та осьового навантаження. Водночас латерофлексія

(бічне згинання) є не менш важливим компонентом навантаження на імпланти, оскільки при бічному навантаженні виникають виразні асиметричні деформації системи та концентрація напружень у певних елементах фіксації [17]. Обмежена кількість даних щодо стану систем фіксації при латерофлексії не дає змоги визначити запас міцності конструкцій у таких умовах. Тому актуальним є дослідження напружено-деформованого стану елементів фіксації саме за дії бічного згинання хребта.

Авторами проведено порівняльний аналіз варіантів короткосегментної транспедикулярної фіксації вибухового перелому в зоні ГПП із використанням проміжних гвинтів у тілі ушкодженого хребця та без них. Крім того, урахували довжину основних гвинтів, установлених у тіла неушкоджених хребців (монокортикально чи бікортикально).

У дослідженні розглянуто лише одну модель вибухового перелому із короткосегментною транспедикулярною фіксацією без реконструкції передньої опорної колони. Такий підхід зумовлений тим, що інші варіанти хірургічної стабілізації (зокрема із застосуванням корпектомії та телескопічного кейджу, а також гібридних технік) були нами проаналізовані раніше й частково опубліковані. Представлені результати є складовою великого багаторічного дослідження, присвяченого біомеханічній оцінці різних стратегій стабілізації при травматичних ушкодженнях ділянки ГПП.

Мета: проаналізувати напружено-деформований стан різних варіантів транспедикулярної фіксації при вибуховому переломі хребця Th12 в умовах латерофлексії (бічний нахил).

Матеріали і методи

Модель хребта та варіанти фіксації

Побудовано скінченно-елементну модель грудопоперекового сегмента хребта (Th9–L5) із вибуховим переломом хребця Th12. Тіло хребця Th12 було змодельоване з урахуванням руйнівного дефекту, щоб відобразити наявність осколків і пошкодження структури (для цього в моделі передбачено ділянку зменшеної жорсткості, що імітує міжфрагментарний регенерат). Для стабілізації ушкодженого сегмента застосовано транспедикулярну фіксацію. Розглянуто чотири варіанти її виконання:

- **модель 1 (M1):** короткі (монокортикальні) гвинти в тіла хребців Th11 та L1 **без** проміжних гвинтів у тіло хребця Th12 (стандартна чотиригвинтова фіксація);
- **модель 2 (M2):** довгі (бікортикальні) гвинти в тіла хребців Th11 та L1 **без** проміжних гвинтів у тіло хребця Th12;
- **модель 3 (M3):** короткі (монокортикальні) гвинти в тіла хребців Th11 та L1 **із** проміжними гвинтами в тіло хребця Th12 (шестигвинтова фіксація);
- **модель 4 (M4):** довгі (бікортикальні) гвинти в тіла хребців Th11 та L1 **із** проміжними гвинтами в тіло хребця Th12.

Короткі гвинти фіксують у межах тіла хребця, тоді як довші проникають через передню кортикальну

стінку хребця для підвищення жорсткості фіксації (бікортікально).

Відомо, що застосування поперечних конекторів позитивно впливає на розподіл навантажень у системі фіксації, знижуючи концентрацію напружень і підвищуючи загальну ригідність конструкції. Їх використання є обґрунтованим у випадках, коли відповідно до біомеханічних досліджень або клінічних спостережень існує ризик досягнення межі механічної міцності певного компонента стабілізаційної системи — як елементів металоконструкції, так і кісткової тканини.

Водночас у межах цього дослідження було змодельовано варіант фіксації, що відповідає малоінвазивному (перкутанному) хірургічному втручання, для якого априорі неможливе встановлення поперечних стяжок через технічні обмеження. Тому не проводили оцінку впливу поперечних конекторів.

Матеріали та їхні властивості

У моделі всі біологічні тканини й елементи імплантатів вважали однорідними та ізотропними. Механічні характеристики матеріалів (модуль пружності (E) та коефіцієнт Пуассона (ν)) підібрано на основі даних літератури й технічної документації [18–20]. Механічні властивості використаних матеріалів наведено в **Табл. 1**.

Мережа скінченних елементів і програмне забезпечення

Геометричну модель хребта побудовано із застосуванням системи автоматизованого проектування SolidWorks (Dassault Systèmes). Для проведення міцнісного аналізу використано програмний комплекс CosmosM, який реалізує скінченно-елементний метод [21]. Дискретизація моделі здійснювалася твердотільними елементами у вигляді тетраєдрів із 10 вузлами (квадратична апроксимація поля переміщень). Така деталізація сітки забезпечує точніший розрахунок напружено-деформованого стану конструкції хребта та імплантатів [22].

Навантаження та граничні умови

Навантаження моделі здійснювали за схемою, що імітує нахил тулуба вліво. Для цього до верхньої частини моделі (ділянка тіла хребця Th9 і відповідних

суглобових відростків) прикладали згинальний момент за рахунок бічної сили 350 Н. Значення 350 Н приблизно відповідає вазі верхньої половини тулуба людини, що створює фізіологічне навантаження на грудо-поперековий відділ хребта при бічному нахилі. Нижню основу моделі, а саме каудальну (нижню) поверхню диска L5, жорстко зафіксовано (умова нерухомої опори) для відтворення впливу опори таза. Таким чином, імітуються реальні граничні умови: верхні хребці навантажуються ваговим зусиллям при згинанні, а нижній кінець моделі залишається нерухомим [23].

Оцінка напружено-деформованого стану

Аналіз напружень і деформацій у моделях проводили за критерієм еквівалентних напружень Мізеса [24, 25]. Це дає змогу оцінити максимальні інтенсивності напружень у кісткових структурах та елементах фіксації для кожного способу стабілізації. Для порівняння ефективності конструкцій визначали рівень напружень у 18 контрольних точках моделі в ключових зонах – як у тілах суміжних із переломом хребців, так і в елементах металоконструкції (**Рис. 1**):

- тіла хребців Th9, Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3, L4, L5 (контрольні точки 1–9 відповідно);
- замикальні пластинки хребців, суміжних із ушкодженням: нижня пластинка хребця Th11 (точка 10) та верхня пластинка хребця L1 (точка 11);
- зони входу гвинтів у дуги хребців Th11 (точка 12), Th12 (точка 13) і L1 (точка 14);
- гвинти в тілі хребців Th11 (точка 15), Th12 (точка 16) та L1 (точка 17) (для моделей без проміжної фіксації точки 13 і 16 відсутні – гвинти в тіло хребця Th12 не встановлено);
- з'єднувальні балки (стрижні) фіксувальної системи (точка 18).

Такий підхід дав змогу виявити ділянки концентрації напружень для кожного варіанта фіксації та зіставити їх, що є важливим для біомеханічної оцінки надійності стабілізації [26].

Окреме моделювання стану без фіксації не виконували, оскільки при вибуховому переломі без стабілізації структура втрачає механічну цілісність, що унеможливорює коректний розрахунок напружень.

Таблиця 1. Механічні характеристики матеріалів, використаних при моделюванні

Матеріал	Модуль пружності, МПа	Коефіцієнт Пуассона
Компактна кісткова тканина	10 000	0,30
Губчаста кісткова тканина	450	0,20
Суглобовий хрящ	10,5	0,49
Міжхребцевий диск	4,2	0,45
Міжфрагментарний регенерат	1,0	0,45
Титан (сплав BT-16)	110 000	0,30

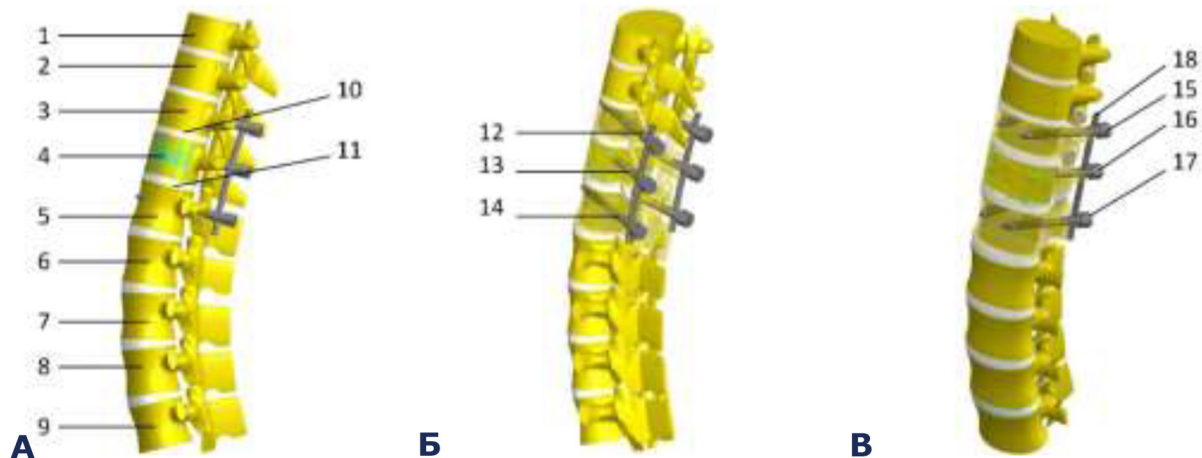


Рис. 1. Схема розташування контрольних точок моделей (опис у тексті): А – бічна проекція; Б – задньо-бічна проекція; В – передньо-бічна проекція

Результати

Для кожної контрольної точки розглянемо, як змінюється рівень напруження при переході від однієї моделі фіксації до іншої.

Напруження в тілах хребців (контрольні точки 1–9)

Верхні та нижні сегменти (Th9, Th10, L2–L5).

У віддалених від зони фіксації хребцях напруження залишаються низькими та майже однаковими для всіх конфігурацій. Зокрема в тілах хребців Th9 і Th10 величина напруження становить 1,0–1,4 МПа та майже не відрізняється в моделях. У поперекових хребцях L2–L5 напруження становить від 12,1 до 17,5 МПа, зменшуючись при використанні довгих і проміжних гвинтів (наприклад, у тілі хребця L3 – до 12,1 МПа). Це є очікуваним результатом, оскільки ділянки, розташовані далеко від місця травми та імплантації, зазнають впливу переважно зовнішнього навантаження і мало залежать від конфігурації фіксатора.

Суміжні з переломом хребці (Th11 та L1).

У суміжних із травмованим Th12 хребцях, в яких установлені гвинти, зареєстровано помірне зниження напружень при вдосконаленні фіксації. Базова модель (короткі гвинти без проміжних) демонструє напруження 7,9 МПа в тілі хребця Th11 та 18,9 МПа в тілі хребця L1. Використання довгих гвинтів (без проміжних) зменшує величину напруження до 7,8 МПа (Th11) і 18,0 МПа (L1). Додавання проміжних гвинтів у тіло хребця Th12 (короткі гвинти з проміжними) ще більше розвантажує тіло хребця Th11 (до 7,0 МПа), але для тіла хребця L1 навантаження зростає до 19,0 МПа. Найменше навантаження на суміжні хребці зареєстровано при поєднанні довгих гвинтів із проміжними: 6,8 МПа у Th11 та 17,1 МПа у L1.

У цілому довгі гвинти та проміжна фіксація сприяють зниженню напружень у тілах суміжних хребців. Ефект проміжних гвинтів виразніший для хребця Th11 (зменшення на ~14%), ніж для хребця L1. У разі поєднання обох чинників (довгі та проміжні гвинти) виникає накопичувальний ефект, що забезпечує найменше напруження в хребцях Th11 та L1.

Травмований хребець Th12.

У тілі ураженого хребця зафіксовано найбільші серед кісткових структур відмінності між моделями. Без проміжної фіксації тіло хребця Th12 має максимальні напруження 12,3 МПа (короткі гвинти) і 12,1 МПа (довгі гвинти). Використання проміжних гвинтів значно розвантажує хребець: напруження зменшується до 9,1 МПа (короткі гвинти з проміжними) та до 8,8 МПа (довгі гвинти з проміжними). Отже, проміжна фіксація хребця Th12 знижує напруження на 27–28%. Довжина гвинтів без проміжних має менший вплив (зменшення лише на 1–2%), але в поєднанні з проміжними гвинтами максимальне зниження досягає 28%. Зведені дані щодо напруження в тілах основних хребців для всіх моделей наведено в **Табл. 2**.

Візуально розподіл напружень на елементах моделей залежно від типу фіксувальної системи представлено на **Рис. 2**.

Напруження на замикальних пластинках (точки 10–11)

Зміни напружень у замикальних пластинках хребців Th11 (каудальна) та L1 (краніальна) мають меншу амплітуду й менш однозначні тенденції, оскільки хрящова тканина міжхребцевих дисків певною мірою нівелює відмінності між схемами фіксації завдяки подібному механізму передачі навантаження.

Нижня пластинка хребця Th11 (точка 10)

без проміжної фіксації демонструє напруження 4,3 МПа (короткі гвинти, M1) та 4,2 МПа (довгі гвинти, M2). За наявності гвинтів у тілі хребця Th12 спостерігається виразне зменшення навантаження на нижню замикальну пластинку хребця Th11: до 3,8 МПа (короткі гвинти з проміжними, M3) та до мінімального значення 3,2 МПа (довгі гвинти з проміжними, M4). Така різниця свідчить про ефективне розвантаження цієї зони за рахунок стабілізації травмованого сегмента Th12 проміжними гвинтами. Порівняно з базовою моделлю (M1) найбільше зниження навантаження становить близько 25,6% (з 4,3 до 3,2 МПа).

Таблиця 2. Еквівалентне напруження (МПа) у тілах хребців Th11, Th12 та L1 для чотирьох моделей фіксації при латерофлексії

Контрольна точка	Короткі гвинти без проміжних	Довгі гвинти без проміжних	Короткі гвинти з проміжними	Довгі гвинти з проміжними
Тіло хребця Th11	7,9	7,8	7,0	6,8
Тіло хребця Th12	12,3	12,1	9,1	8,8
Тіло хребця L1	18,9	18,0	19,0	17,1

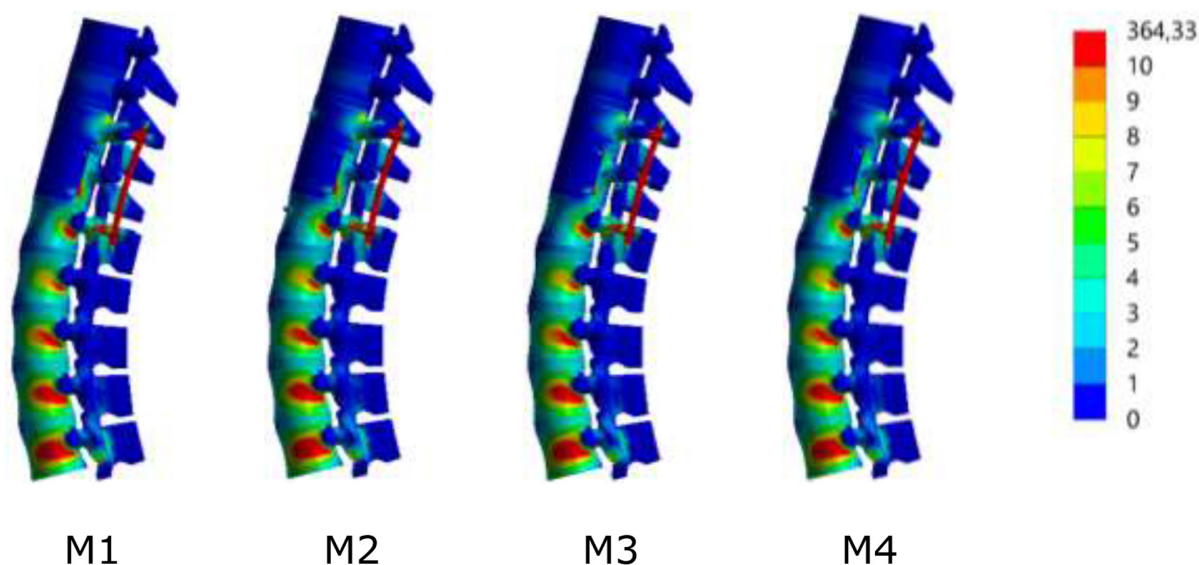


Рис. 2. Розподіл напруження в моделях (М1–М4) грудо-поперекового відділу хребта з вибуховим переломом тіла хребця Th12 при латерофлексії

Верхня пластинка хребця L1 (точка 11) демонструє трохи меншу амплітуду зміни напруження, хоча тенденція до його зниження чітко виразна. Найбільше навантаження зареєстровано в моделі без проміжних гвинтів із короткими гвинтами (М1) — 8,2 МПа, дещо менше при довгих гвинтах без проміжних (М2) — 8,1 МПа. Додавання проміжних гвинтів суттєво розвантажує верхню замикальну пластинку хребця L1: у моделі з короткими та проміжними гвинтами (М3) навантаження знижувалося до 7,0 МПа. У моделі з довгими й проміжними гвинтами (М4) зафіксовано найнижче значення (6,7 МПа), що відповідає зменшенню на 18,3% порівняно з базовою конфігурацією (М1). Отже, проміжні гвинти сприяють суттєвому зниженню навантаження на верхню замикальну пластинку хребця L1, поліпшуючи умови для стабільності конструкції та зменшуючи ризик пошкодження хрящової тканини.

Загалом напруження на замикальних пластинках відрізнялося на 1,1–1,5 МПа залежно від моделі. Найкращі результати щодо розвантаження зареєстровано в моделі з довгими гвинтами в поєднанні з проміжною фіксацією.

Напруження в зонах входу гвинтів (точки 12–14)

Дуга хребця Th11 (точка 12). У місці входу гвинта в дугу хребця Th11 (точка прикладання навантаження від гвинта до кістки) відзначено поступове зменшення навантаження при переході від коротких гвинтів без проміжних (7,5 МПа, М1)

до довгих гвинтів без проміжних (7,3 МПа, М2). Більше зниження навантаження зареєстровано при застосуванні проміжних гвинтів: для коротких гвинтів із проміжними (М3) напруження знижувалося до 5,8 МПа (на 22,7% порівняно з М1). Модель із довгими гвинтами й проміжною фіксацією (М4) демонструвала незначне зростання навантаження до 6,1 МПа, хоча воно було суттєво (на 18,7%) нижчим порівняно з базовою конфігурацією. Таким чином, проміжні гвинти забезпечують значне розвантаження дуги хребця Th11, а довжина гвинтів певною мірою впливає на розподіл навантаження.

Дуга хребця Th12 (точка 13). Ця зона проаналізована лише в моделях із проміжними гвинтами (М3, М4). Навантаження в місці входу проміжних гвинтів у дугу зруйнованого хребця Th12 залишалося низьким: 3,7 МПа для коротких гвинтів (М3) і дещо нижче (3,5 МПа) для довгих гвинтів (М4). Отримані дані свідчать про те, що додаткові проміжні гвинти не створюють суттєвих локальних перенапружень у зруйнованому сегменті, що підтверджує їхню безпечність і ефективність для стабілізації травмованого хребця.

Дуга хребця L1 (точка 14). Напруження в зоні входу гвинтів у дугу хребця L1 демонструвало тенденцію до зменшення при переході від коротких гвинтів без проміжних (14,9 МПа, М1) до довгих гвинтів без проміжних (13,2 МПа, М2). Додавання проміжних гвинтів у тіло хребця Th12 сприяло ще більшому зниженню навантаження: у моделі з

короткими гвинтами та проміжними (М3) – 13,4 МПа, що близьке до показника М2. Найнижче значення зареєстрували при використанні довгих і проміжних гвинтів (М4) – 10,7 МПа, що на 28,2% менше порівняно з базовою моделлю (М1). Це свідчить про те, що поєднання довгих та проміжних гвинтів дає змогу найефективніше розвантажити зону входу гвинтів у нижній прилеглий хребець, що є важливим для запобігання пошкодженню кісткової тканини.

Напруження у гвинтах (контрольні точки 15–17)

Гвинти в тіло хребця Th11 (точка 15). У моделі з короткими гвинтами без проміжних гвинтів (базова модель) напруження становило 47,5 МПа. При використанні довгих гвинтів без проміжної фіксації навантаження незначно знижувалося (до 46,9 МПа), що пов'язано з дещо кращим анкеруванням гвинтів у кістці. Додавання проміжних гвинтів (короткі гвинти з проміжними) зменшувало навантаження в гвинтах у тілі хребця Th11 до 39,2 МПа, а при комбінації довгих гвинтів із проміжними – до мінімального значення 29,3 МПа, що на 38% менше, ніж у базовій моделі. Таким чином, проміжні гвинти забезпечують найбільше зменшення напружень саме в гвинтах у тіло хребця Th11, особливо в комбінації з довгими гвинтами.

Гвинти в тіло хребця Th12 (точка 16). Дані для цієї точки проаналізовані лише для моделей із проміжними гвинтами. Напруження в проміжних гвинтах було найнижчим серед усіх гвинтів конструкції: 12,6 МПа (короткі гвинти з проміжними) та 10,3 МПа (довгі гвинти з проміжними). Низькі значення напружень пояснюються тим, що ці гвинти виконують переважно функцію стабілізації фрагментів травмованого хребця, і на них припадає менша частка загального крутного моменту. Довжина основних гвинтів у сусідніх хребцях незначно впливає на навантаження проміжних гвинтів у тіло хребця Th12, хоча довгі гвинти демонструють дещо краще (на 18%) розвантаження цих проміжних елементів конструкції.

Гвинти в тіло хребця L1 (точка 17). Гвинти в нижньому суміжному хребці (L1) також істотно відрізнялися за навантаженням залежно від конфігурації фіксації. У базовій моделі (короткі гвинти без проміжних) навантаження досягало максимального значення 50,1 МПа. Використання

довгих гвинтів без проміжних знижувало напруження до 45,3 МПа (на 10%). Додавання проміжних гвинтів сприяло більшому зменшенню напруження в гвинтах у тіло хребця L1: до 48,6 МПа (короткі гвинти з проміжними) та мінімального значення 39,9 МПа (довгі гвинти з проміжними), було менше на 20% порівняно з базовою конфігурацією. Таким чином, як і у випадку з гвинтами в тіло хребця Th11, найменші навантаження зареєстровано при поєднанні довгих гвинтів із проміжною фіксацією.

Базові показники еквівалентного напруження в основних елементах конструкції та зонах контакту «метал–кісткова тканина» наведено в **Табл. 3**.

Напруження в з'єднувальних балках (точка 18)

З'єднувальні балки (поздовжні стрижні фіксатора) зазнають найбільших напружень серед елементів системи, оскільки фактично беруть на себе значну частину навантаження, обминаючи ушкоджений сегмент. Від ефективності розвантаження стрижнів залежить довговічність усієї конструкції, адже перевищення меж витривалості може призвести до втомного перелому металу.

Без проміжної фіксації (лише 4 гвинти): максимальне значення σ у стрижнях під час латерофлексії становило 324,9 МПа для моделі з короткими гвинтами (М1). Це найвище зафіксоване напруження в усіх аналізованих моделях. Концентрується зазвичай у ділянці між гвинтами, де вигин максимальний. Застосування довгих гвинтів (М2) дещо зменшувало пік напруження до 315,5 МПа (зниження близько 2,9% порівняно з М1). Отже, без проміжного пункту опори довжина гвинтів має лише незначний вплив на напруження в стрижнях.

Проміжні гвинти в тіло хребця Th12 певною мірою, але не суттєво змінювали картину. При додаванні проміжної опори в моделі з короткими гвинтами (М3) максимальне напруження в стрижнях фактично не змінювалося та становило 324,8 МПа, що практично ідентично базовій моделі М1 (різниця <0,1%). Застосування довгих гвинтів разом із проміжними (М4) забезпечувало зниження до 321,0 МПа, що на 1,2% менше, ніж у базовій конфігурації (М1). Різниця між моделями з проміжною фіксацією (М3 і М4) незначна (близько 1,2%), тому можна стверджувати, що в цій конфігурації основний внесок у розвантаження стрижнів робить саме довжина основних гвинтів.

Таблиця 3. Еквівалентне напруження (МПа) в основних елементах конструкції та зонах контакту «метал–кісткова тканина» (зони входу гвинтів, гвинти, стрижні) для чотирьох моделей

Елемент конструкції	Короткі гвинти без проміжних	Довгі гвинти без проміжних	Короткі гвинти з проміжними	Довгі гвинти з проміжними
Вхід гвинта в Th11 (дуга)	7,5	7,3	5,8	6,1
Вхід гвинта в Th12 (дуга)	–	–	3,7	3,5
Вхід гвинта в L1 (дуга)	14,9	13,2	13,4	10,7
Гвинти в Th 11	47,5	46,9	39,2	29,3
Гвинти в Th12	–	–	12,6	10,3
Гвинти в L1	50,1	45,3	48,6	39,9
З'єднувальні стрижні	324,9	315,5	324,8	321,0

Щодо довговічності конструкції найнадійнішою з аналізованих конфігурацій є модель із довгими гвинтами незалежно від наявності проміжних гвинтів, оскільки максимальні напруження стрижнів у цих варіантах найнижчі (315,5–321,0 МПа). При типових значеннях межі текучості титанових імплантатів зі сплаву Ti-6Al-4V (760–800 МПа), наведені напруження (315,5–324,9 МПа) становлять лише близько 40% від цієї межі [27]. Це узгоджується з вимогами міжнародних стандартів (ASTM F136, ISO 5832-3) і літературними даними щодо механічних властивостей цього матеріалу, підтверджуючи суттєвий запас міцності. Навіть відносно невелика різниця в абсолютних значеннях напружень може позитивно впливати на довгострокову міцність і втомну стійкість конструкції, сприяючи їй більшій надійності в умовах тривалої експлуатації.

Альтернативним матеріалом для виготовлення стрижнів є кобальт-хромовий сплав (CoCr), який має вищу жорсткість порівняно з титаном. Його використання може бути доцільним у випадках, коли необхідна максимальна стабільність конструкції, зокрема при значному руйнуванні передньої опорної колони. Однак підвищена ригідність CoCr-стрижнів потенційно асоціюється з вищими контактними напруженнями в зонах фіксації та ризиком концентрації навантаження в кістковій тканині, що може мати клінічні наслідки.

У контексті даної моделі було обрано саме Ti-6Al-4V як більш «м'який» і фізіологічно сумісний матеріал для симуляції стандартного варіанта хірургічної стабілізації переломів в зоні ГПП.

Отже, в аналізованих моделях проміжні гвинти не сприяли суттєвому розвантаженню стрижнів (зниження <1%) на відміну від їх значного позитивного впливу на інші контрольні точки (тіло травмованого хребця Th12, замикальні пластинки та входи гвинтів у дугу хребців Th11 та L1). Це свідчить про те, що головний ефект проміжних гвинтів полягає в стабілізації травмованого сегмента й локальному перерозподілі навантаження, а на глобальне навантаження стрижнів більшою мірою впливає довжина основних гвинтів. Таким чином, комбіноване застосування довгих і проміжних гвинтів забезпечує найкращий баланс розподілу напружень на всі контрольні точки конструкції.

Обговорення

Ефективність проміжних гвинтів у зруйнованому хребці

Додавання проміжних гвинтів у тіло зламаного хребця суттєво підвищує жорсткість і стабільність короткосегментної фіксації. Біомеханічні дослідження показують, що шестигвинтові конструкції (1 рівень вище та 1 рівень нижче за перелом + гвинти в зруйнованому хребці) значно обмежують рухомість ушкодженого сегмента порівняно зі стандартною чотиригвинтовою схемою [28]. Зокрема в моделюваннях показано зниження кута згинання та бічного нахилу при додаванні «index-level» гвинтів до короткої конструкції (~25% виграв у жорсткості) [29]. Натомість різниця для довгого (дворівневого (вище/нижче за перелом)) остеосинтезу була мінімальною, тобто додаткові гвинти найефективніші саме в коротких системах. Таким чином, залучення рівня перелому у фіксацію помітно підсилює

конструкцію та зменшує ризик втрати корекції кута навіть при навантаженнях на вигин.

Поліпшення фіксації за допомогою проміжних гвинтів підтверджено також клінічно. У проспективному дослідженні за участю 80 пацієнтів встановлено, що застосування короткої фіксації із залученням зламаного хребця дає змогу краще коригувати й утримувати кіфотичну деформацію, тоді як пропуск («міст») через перелом призводить до прогресування кіфозу (різниця в середньому 29% порівняно із залученням ураженого рівня) [14]. Частота поломки імплантатів при цьому була вищою в групі без гвинтів у тілі зламаного хребця. Метааналіз останніх років також підтвердив, що додавання гвинтів у зруйнований хребець підвищує біомеханічну стабільність, забезпечує краще відновлення висоти, зменшує втрату корекції та частоту фрагментації імплантатів [30]. Відповідно, багато авторів рекомендують у випадках нестабільних клиноподібних або вибухових переломів доповнювати коротку транспедикулярну фіксацію гвинтами в зламаному хребці. Такий підхід знижує ймовірність повторного просідання травмованого хребця та поломки металоконструкції [28]. Хоча проміжні гвинти значно зміцнюють коротку систему, у випадку дуже нестабільних ушкоджень (переломи-вивихів типу C за АО) навіть поліпшена коротка фіксація може поступатися за жорсткістю довгим конструкціям [13]. Отже, при багатоколонних переломах з виразною нестабільністю доцільно застосовувати довші фіксації, тоді як для більшості вибухових переломів у зоні ГПП ефективною є короткосегментна система, підсилена гвинтами в пошкодженому хребці.

Вплив довжини гвинтів

Довжина гвинтів, зокрема використання бікортикальних (довгих) гвинтів із перфорацією передньої кортикальної пластинки, впливає на міцність фіксації та характер розподілу навантажень. Бікортикальне закріплення традиційно вважається міцнішим за рахунок залучення протилежної стінки хребця. Експериментально показано, що екстракційне зусилля, необхідне для вилучення гвинта, може бути на ~40% більшим при бікортикальній фіксації порівняно з укороченим гвинтом [31]. Це особливо актуально при остеопорозі, коли довші гвинти значно поліпшують утримання імплантату в кістці [32]. «Жорсткіший» анкер у вигляді довгого гвинта змінює розподіл напружень у системі. Зокрема моделювання латерофлексії показало, що короткі (монокортикальні) гвинти створюють менші пікові напруження в конструкції порівняно з довгими бікортикальними – у всіх контрольних точках моделі навантаження при використанні довгих гвинтів було дещо вищим. Отже, довший гвинт, міцніше «зв'язуючи» стрижень із хребцем, бере на себе більше моменту, що може спричинити більше локальне напруження в ділянці його входження. Натомість короткі гвинти дещо «поступаються», розподіляючи частину навантаження через стрижні. Важливо, що різниця напружень не є критичною, але вона існує та може набувати значення за граничних навантажень.

Застосування бікортикальних гвинтів асоціюється з підвищеним ризиком пошкодження прилеглих структур (судин, органів) у разі пробиття передньої

кортикальної стінки, тому при виборі довжини гвинтів слід урахувати анатомічні особливості пацієнта та необхідний баланс між стабільністю і безпечністю [33].

Зміни напружень у стрижнях, гвинтах та суміжних хребцях

Аналіз напружено-деформованого стану конструкції при латерофлексії виявив характерний розподіл навантажень між її елементами. Максимальні напруження зазвичай виникали в крайніх (особливо каудальних) гвинтах, оскільки вони несуть найбільшу частку навантаження на згин. Наприклад, у моделі короткого остеосинтезу перелому хребця L1 найбільший еквівалент напруження концентрувався саме в нижніх гвинтах конструкції [34]. Аналогічні результати отримано і в нашому дослідженні. Додавання проміжних гвинтів змінювало картину: навантаження частково перерозподілялося з крайніх гвинтів на рівень перелому та стрижні. За даними моделювання, установлення гвинтів у зламаний хребець знижує напруження в інших гвинтах конструкції. Так, у шестигвинтовій моделі зареєстрували менші еквівалентні напруження в транспедикулярних гвинтах порівняно із чотиригвинтовою системою [28]. Водночас навантаження в стрижні дещо зросло, адже жорсткіше «зв'язування» сегмента змушує штангу приймати більше згинального моменту. У дослідженні Hongwei Wang та співавт. установленно, що напруження в з'єднувальних стрижнях за наявності проміжних гвинтів досягало рівня, подібного до такого при довгосегментній фіксації, тоді як без проміжних гвинтів навантаження на стрижень було дещо меншим [35]. Зниження напружень у гвинтах при застосуванні проміжних гвинтів є позитивним чинником, оскільки саме перенапруження цих елементів та їхнього оточення в кістці найчастіше призводить до втомного руйнування або розхитування імплантатів.

Важливим аспектом є розподіл навантаження в тілі пошкодженого та суміжних хребців залежно від конфігурації фіксації. Якщо уражений хребець не залучений у конструкцію (гвинти проведені лише в сусідніх хребцях), то, попри мінімальну участь у передачі навантаження, певна частина згинального моменту реєструється в його тілі. У випадку використання проміжних гвинтів навантаження на пошкоджений хребець додатково зменшується, що спричинює формування помірних напружень [34]. Це не лише зменшує навантаження на пошкоджений сегмент, а отже, ймовірність вторинної деформації, а й стимулює його ремоделювання згідно із законом Вольфа, що сприяє кращому зрошенню та загоєнню [36].

Щодо суміжних незадіяних сегментів дослідження виявили, що занадто жорсткі конструкції можуть збільшувати навантаження на суміжні міжхребцеві диски. Зокрема максимальний внутрішньодисковий тиск у верхньому суміжному сегменті зазвичай є вищим, ніж у нижньому [37], що може вказувати на потенційний ризик перевантаження верхнього сусіднього диска. Отже, коротша фіксація з використанням проміжних гвинтів, яка зберігає рухомість більшої кількості сегментів, потенційно менше впливає на сусідні рівні порівняно з надто довгими й ригідними конструкціями. При виборі

оптимальної конфігурації фіксації слід урахувати цей баланс: забезпечення достатньої жорсткості для ефективної стабілізації перелому та уникання надмірного «екранування» навантаження, що може негативно вплинути на імплантати й сусідні анатомічні структури.

Ризики перевантаження елементів конструкції при латерофлексії

Бічне згинання хребта створює асиметричне навантаження на імплантовану систему: один стрижень відчуває компресію, протилежний – розтягування, а транспедикулярні гвинти з боку нахилу зазнають істотних згинально-крутних моментів. Такий режим є критичним для конструкції, оскільки концентрує напруження на окремих елементах. Якщо міцність або конфігурація фіксації недостатні, то латерофлексія може призвести до локального перевантаження – втомного тріщиноутворення в стрижні або поступового розхитування гвинтів у кістці. Історично короткі чотиригвинтові системи часто асоціювалися з відмовами імплантатів (злам стрижня, вигин або «виривання» гвинтів) при навантаженнях, зокрема в бічній проекції. Додавання проміжних гвинтів значно знижує ризик таких ускладнень, оскільки перерозподіляє зусилля: як зазначено вище, напруження в найбільш навантажених гвинтах зменшується, а загальна жорсткість конструкції зростає, що стримує надмірні зміщення та циклічне навантаження [28]. За даними клінічних серій, застосування шестигвинтової конструкції суттєво знижує частоту поломки металоконструкції, хоча повністю не виключає її. Наприклад, Liao та співавт. повідомили про близько 11% випадків відмови імплантатів навіть при використанні гвинтів у переломі (у 3 із 27 пацієнтів) [38, 39]. В іншому багаторічному спостереженні короткої фіксації з проміжними гвинтами частота зламів/розхитування імплантатів становила 16,7% [30]. Це свідчить про те, що перевантаження можливе навіть в укріплених конструкціях, особливо якщо пацієнт рано повертається до значної фізичної активності або є остеопоротичні зміни.

Значне навантаження при латерофлексії припадає на стрижень, протилежний напрямку нахилу, що працює на розтягування. У цьому контексті важливою є роль поперечних зв'язок (конекторів) між стрижнями. Додавання хоча б однієї поперечної перемички підвищує просторову жорсткість системи та синхронізує роботу лівого й правого стрижнів, запобігаючи їхньому надмірному розбіжному вигину. За даними моделювання, наявність поперечної перемички зменшує рівень напружень у гвинтах і стрижнях при бічному навантаженні. Зокрема комбінація коротких гвинтів із поперечним зв'язком продемонструвала найменші критичні напруження серед випробуваних конфігурацій, що робить її біомеханічно оптимальною при латерофлексії [17]. Таким чином, для зменшення ризику перевантаження конструкції доцільно застосовувати проміжні гвинти та, за можливості, оснащувати систему поперечними конекторами – ці заходи поліпшують розподіл навантаження та підвищують резерв міцності імплантатів під час бічних навантажень. Такий підхід характеризується певним конфліктом між біомеханічною та клінічною доцільністю, оскільки

в більшості випадків розглянутий тип хірургічного втручання виконують лише малоінвазивним способом. Установлення поперечних конекторів потребує відкритого етапу втручання, що потенційно може нівелювати переваги малоінвазивного підходу. При виборі оптимальної тактики слід урахувати баланс між необхідною стабільністю конструкції та малоінвазивністю втручання з урахуванням клінічних умов і потреб пацієнта.

Порівняння коротких і довгих систем: практичні висновки

Біомеханічні та клінічні дані свідчать, що правильно сконфігурована короткосегментна транспедикулярна фіксація може забезпечити ефективну стабілізацію вибухового перелому в зоні ГПП, зберігаючи більше рухових сегментів. Коротка конструкція (4 гвинти) із додаванням гвинтів у пошкоджений хребець за жорсткістю наближається до довгосегментної системи й значно перевершує стандартну коротку конструкцію без проміжних опор [29]. Така конфігурація демонструє сприятливий розподіл напружень – мінімальні критичні напруження у гвинтах серед варіантів фіксації, прийнятне навантаження в стрижнях та залучення тіла зламаного хребця до несення навантаження, що потенційно поліпшує остеогенез [34]. Клінічно це полягає в кращому збереженні висоти хребця та меншому прогресуванні деформації без збільшення частоти ускладнень [14]. Отже, укріплена коротка фіксація дає змогу обмежитися мінімальною необхідною кількістю рівнів, що особливо важливо в молодих пацієнтів для збереження рухливості хребта, та уникнути зайвої інвалідизації суміжних сегментів.

Довгосегментні системи (розширені щонайменше на два рівні вище і нижче за травму) забезпечують максимальну стабільність за рахунок багатоопорності та широкого розподілу навантаження. Вони залишаються методом вибору при крайній нестабільності переломів, значному остеопоротичному ураженні кістки або багаторівневих ушкодженнях, коли коротка фіксація навіть із проміжними гвинтами може не гарантувати утримання корекції. Однак плата за цю стабільність – втрата рухомості додаткових хребтових сегментів і потенційно більше навантаження на ще незадіяні суміжні рівні.

Порівняння результатів лікування виявило, що за відсутності показань до дуже довгої стабілізації укорочені конструкції із залученням перелому не поступають довгим системам за клінічним результатом, але дають змогу зменшити обсяг хірургічного втручання та зберегти більше анатомічної функції хребта.

Таким чином, згідно із сучасними уявленнями про лікування вибухових переломів у зоні ГПП перевагу слід віддавати максимально економним, але достатньо стабільним методам фіксації. Короткосегментна транспедикулярна система з проміжними гвинтами являє собою збалансований підхід, що забезпечує належну стабільність при латерофлексії та інших навантаженнях, одночасно мінімізуючи ризики перевантаження імплантатів і дегенерації сусідніх сегментів. Цей підхід підтверджується як даними біомеханічних досліджень (зокрема числовим моделюванням та кадаверними випробуваннями), так і клінічними спостереженнями із достатнім періодом післяопераційного нагляду.

Для більшості травм типу А (вибухових) у зоні Th10–L2 доцільно застосовувати коротку транспедикулярну фіксацію із залученням переломного хребця, яка забезпечує необхідну стабільність із меншим обсягом фіксованого відділу. Лише в разі надзвичайно нестабільних ушкоджень чи неспроможності кісткових структур перевагу слід віддавати довшим системам, здатним забезпечити конструкцію від перевантаження за будь-яких умов.

Висновки

За результатами аналізу напружень у 18 контрольних точках для чотирьох моделей можна зробити такі висновки:

1. Проміжна фіксація зруйнованого хребця (Th12) має вирішальне значення для перерозподілу навантаження при латерофлексії. Додавання двох проміжних гвинтів у тіло хребця Th12 сприяє значному зниженню напружень у критичних елементах конструкції та хребта.

2. Довгі транспедикулярні гвинти (установлені глибше в тіла суміжних хребців) загалом поліпшують біомеханіку конструкції, хоча їхній вплив менш помітний, ніж вплив проміжних гвинтів.

3. Комбіноване застосування довгих гвинтів і проміжної фіксації (M4) забезпечує найоптимальніший розподіл напружень. У цій моделі зареєстровано найменші значення напружень майже в усіх контрольних точках. Таким чином, M4 можна вважати найбільш збалансованим варіантом короткого сегментарного остеосинтезу для травми в ділянці хребця Th12, який поєднує переваги обох підходів: проміжна опора на рівні перелому істотно розвантажує конструкцію, а довгі гвинти дають змогу безпечно реалізувати цю опору, рівномірно розподіляючи напруження.

4. Практичні наслідки. Результати аналізу свідчать, що при лікуванні вибухових переломів ділянки ГПП слід віддавати перевагу короткій фіксації із залученням зламаного хребця в систему (проміжні гвинти). Це дає змогу досягти міцності, наближеної до такої при традиційній довгій фіксації (2 рівні вище/нижче за перелом), але з меншим обсягом імплантатів. Довжина транспедикулярних гвинтів має бути максимально можливою в межах анатомії пацієнта, особливо при використанні проміжних гвинтів, щоб уникнути локальних перенапружень. Обидва чинники разом зменшують навантаження на імплантат і кісткові структури, що потенційно поліпшує клінічні результати: менший ризик відмови імплантатів, кращі умови для зрощення перелому та збереження рухливості сегментів хребта.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

1. Wang H, Zhang Y, Xiang Q, Wang X, Li C, Xiong H, Zhou Y. Epidemiology of traumatic spinal fractures: experience from medical university-affiliated hospitals in Chongqing, China, 2001-2010. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(5):459-468. doi: 10.3171/2012.8.SPINE111003
2. Bruno AG, Burkhart K, Allaire B, Anderson DE, Bouxsein

- ML. Spinal Loading Patterns From Biomechanical Modeling Explain the High Incidence of Vertebral Fractures in the Thoracolumbar Region. *Journal of bone and mineral research* : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2017;32(6):1282-1290. doi: 10.1002/jbmr.3113
3. Vaccaro AR, Lim MR, Hurlbert RJ, Lehman RA, Jr., Harrop J, Fisher DC, et al. Surgical decision making for unstable thoracolumbar spine injuries: results of a consensus panel review by the Spine Trauma Study Group. *J Spinal Disord Tech*. 2006;19(1):1-10. doi: 10.1097/01.bsd.0000180080.59559.45
4. Rosenthal BD, Boody BS, Jenkins TJ, Hsu WK, Patel AA, Savage JW. Thoracolumbar Burst Fractures. *Clin Spine Surg*. 2018;31(4):143-151. doi: 10.1097/bsd.0000000000000634
5. Shin SR, Lee SS, Kim JH, Jung JH, Lee SK, Lee GJ, et al. Thoracolumbar burst fractures in patients with neurological deficit: Anterior approach versus posterior percutaneous fixation with laminotomy. *J Clin Neurosci*. 2020;75:11-18. doi: 10.1016/j.jocn.2020.03.046
6. Goulet J, Richard-Denis A, Petit Y, Diotalevi L, Mac-Thiong JM. Morphological features of thoracolumbar burst fractures associated with neurological outcome in thoracolumbar traumatic spinal cord injury. *Eur Spine J*. 2020;29(10):2505-2512. doi: 10.1007/s00586-020-06420-9
7. Jaiswal NK, Kumar V, Puvanesarajah V, Dagar A, Prakash M, Dhillion M, Dhatt SS. Necessity of Direct Decompression for Thoracolumbar Junction Burst Fractures with Neurological Compromise. *World Neurosurg*. 2020;142:e413-e419. doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.069
8. Aebi M. Transpedicular fixation: Indication, techniques and complications. *Current Orthopaedics*. 1991;5(2):109-116. doi: 10.1016/0268-0890(91)90053-3
9. Jindal R, Jasani V, Sandal D, Garg SK. Current status of short segment fixation in thoracolumbar spine injuries. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(5):770-777. doi: 10.1016/j.jcot.2020.06.008
10. Verlaan JJ, Diekerhof CH, Buskens E, van der Tweel I, Verbout AJ, Dhert WJ, Oner FC. Surgical treatment of traumatic fractures of the thoracic and lumbar spine: a systematic review of the literature on techniques, complications, and outcome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(7):803-814. doi: 10.1097/01.brs.0000116990.31984.a9
11. Ugras AA, Akyildiz MF, Yilmaz M, Sungur I, Cetinus E. Is it possible to save one lumbar segment in the treatment of thoracolumbar fractures? *Acta orthopaedica Belgica*. 2012;78(1):87-93.
12. Alimohammadi E, Bagheri SR, Joseph B, Sharifi H, Shokri B, Khodadadi L. Analysis of factors associated with the failure of treatment in thoracolumbar burst fractures treated with short-segment posterior spinal fixation. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2023;18(1):690. doi: 10.1186/s13018-023-04190-w
13. Aly TA. Short Segment versus Long Segment Pedicle Screws Fixation in Management of Thoracolumbar Burst Fractures: Meta-Analysis. *Asian Spine J*. 2017;11(1):150-160. doi: 10.4184/asj.2017.11.1.150
14. Farrokhi MR, Razmkon A, Maghami Z, Nikoo Z. Inclusion of the fracture level in short segment fixation of thoracolumbar fractures. *Eur Spine J*. 2010;19(10):1651-1656. doi: 10.1007/s00586-010-1449-z
15. Dick W. The "fixateur interne" as a versatile implant for spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987;12(9):882-900. doi: 10.1097/00007632-198711000-00009
16. Zhang C, Liu Y. Combined pedicle screw fixation at the fracture vertebrae versus conventional method for thoracolumbar fractures: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;53:38-47. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.03.002
17. Nekhlopochyn OS, Cheshuk YV, Vorodi MV, Tsybaliuk YV, Karpinskyi MY, Yaresko OV. Biomechanical State of the Operated Thoracolumbar Junction in Lateroflexion. *Visnyk Ortopedii Travmatologii Protezuvannia*. 2022(2(113)):58-67. doi: 10.37647/0132-2486-2022-113-2-58-67
18. Boccaccio A, Pappalettere C. Mechanobiology of Fracture Healing: Basic Principles and Applications in Orthodontics and Orthopaedics. In: Klika V, editor. *Theoretical Biomechanics*. Croatia: InTech; 2011. p. 21-48.
19. Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001. 980 p.
20. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2008;1(1):30-42. doi: 10.1016/j.jmbbm.2007.07.001
21. Kurowski PM. *Engineering Analysis with COSMOSWorks 2007*: SDC Publications; 2007. 263 p.
22. Rao SS. *The Finite Element Method in Engineering*: Elsevier Science; 2005. 663 p.
23. Wiczenbach T, Pachocki L, Daszkiewicz K, Łuczkiwicz P, Witkowski W. Development and validation of lumbar spine finite element model. *PeerJ*. 2023;11:e15805. doi: 10.7717/peerj.15805
24. Liebschner MA, Kopperdahl DL, Rosenberg WS, Keaveny TM. Finite element modeling of the human thoracolumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(6):559-565. doi: 10.1097/01.Brs.0000049923.27694.47
25. O'Mahony AM, Williams JL, Spencer P. Anisotropic elasticity of cortical and cancellous bone in the posterior mandible increases peri-implant stress and strain under oblique loading. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(6):648-657. doi: 10.1034/j.1600-0501.2001.120614.x
26. Popsuyshapka KO, Teslenko SO, Popov AI, Karpinsky MY, Yaresko OV. Study of the stress-strain state of the spine model for various methods of treatment for fractures of the bodies of the thoracic spine. *Trauma*. 2022;23(5):53-64. doi: 10.22141/1608-1706.5.23.2022.916.
27. Abd-Elaziem W, Darwish MA, Hamada A, Daoush WM. Titanium-Based alloys and composites for orthopedic implants Applications: A comprehensive review. *Materials & Design*. 2024;241:112850. doi: 10.1016/j.matdes.2024.112850
28. Xu C, Bai X, Ruan D, Zhang C. Comparative finite element analysis of posterior short segment fixation constructs with or without intermediate screws in the fractured vertebrae for the treatment of type a thoracolumbar fracture. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2024;27(11):1398-1409. doi: 10.1080/10255842.2023.2243360
29. Baaj AA, Reyes PM, Yaqoobi AS, Uribe JS, Vale FL, Theodore N, et al. Biomechanical advantage of the index-level pedicle screw in unstable thoracolumbar junction fractures. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(2):192-197. doi: 10.3171/2010.10.SPINE10222
30. Nguyen NQ, Phan TH. The Radiological Complications of Short-Segment Pedicle Screw Fixation Combined with Transforaminal Interbody Fusion in the Treatment of Unstable Thoracolumbar Burst Fracture: A Retrospective Case Series Study in Vietnam. *Orthop Res Rev*. 2022;14:91-99. doi: 10.2147/orr.S356296
31. Bezer M, Ketenci IE, Saygi B, Kiyak G. Bicortical versus unicortical pedicle screws in direct vertebral rotation: an in vitro experimental study. *J Spinal Disord Tech*. 2012;25(6):E178-182. doi: 10.1097/BSD.0b013e31825dd542
32. Shibasaki Y, Tsutsui S, Yamamoto E, Murakami K, Yoshida M, Yamada H. A bicortical pedicle screw in the caudad trajectory is the best option for the fixation of an osteoporotic vertebra: An in-vitro experimental study using synthetic lumbar osteoporotic bone models. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020;72:150-154. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2019.12.013
33. Xu C, Hou Q, Chu Y, Huang X, Yang W, Ma J, Wang Z. How to improve the safety of bicortical pedicle screw insertion in the thoracolumbar vertebrae: analysis base on three-dimensional CT reconstruction of patients in the prone position. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):444. doi: 10.1186/s12891-020-03473-1
34. Limthongkul W, Wannaratsiri N, Sukjamsri C, Benyajati CN, Limthongkul P, Tanasansomboon T, et al. Biomechanical Comparison Between Posterior Long-Segment Fixation, Short-Segment Fixation, and Short-Segment Fixation With Intermediate Screws for the Treatment of Thoracolumbar Burst Fracture: A Finite Element Analysis. *International journal of spine surgery*. 2023;17(3):442-448. doi: 10.14444/8441
35. Wang H, Mo Z, Han J, Liu J, Li C, Zhou Y, et al. Extent and location of fixation affects the biomechanical stability of short- or long-segment pedicle screw technique with

- screwing of fractured vertebra for the treatment of thoracolumbar burst fractures: An observational study using finite element analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11244. doi: 10.1097/md.00000000000011244
36. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994;64(3):175-188. doi: 10.1043/0003-3219(1994)064<0175:Wlabsa>2.0.Co;2
 37. Liu H, Wang H, Liu J, Li C, Zhou Y, Xiang L. Biomechanical comparison of posterior intermediate screw fixation techniques with hybrid monoaxial and polyaxial pedicle screws in the treatment of thoracolumbar burst fracture: a finite element study. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2019;14(1):122. doi: 10.1186/s13018-019-1149-2
 38. Liao JC, Chen WJ. Short-Segment Instrumentation with Fractured Vertebrae Augmentation by Screws and Bone Substitute for Thoracolumbar Unstable Burst Fractures. *BioMed research international*. 2019;2019:4780426. doi: 10.1155/2019/4780426
 39. Liao JC, Chen WP, Wang H. Treatment of thoracolumbar burst fractures by short-segment pedicle screw fixation using a combination of two additional pedicle screws and vertebroplasty at the level of the fracture: a finite element analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):262. doi: 10.1186/s12891-017-1623-0

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):55-60
doi: 10.25305/unj.330969

External ventricular drainage for spontaneous intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage: mortality and outcomes in Mali

Youssef Sogoba¹, Olufemi Bankole², Jean Marie Kisito Quenum³, Seybou Hassane Diallo⁴, Boubacar Sogoba¹, Moussa Diallo¹, Moustapha Issa Mangané⁵, Almeimoune Hamidou⁵, Thierno Madane Diop⁵, Oumar Coulibaly¹, Housseini Dolo⁶, Mahamoud M Koureissi⁶, Drissa Kanikomo¹

¹ Département de Neurosurgery, Gabriel Toure Teaching University Hospital, Bamako, Mali

² Département de Neurosurgery, Lagos Teaching University Hospital, Lagos, Nigeria

³ Département de Neurosurgery, Parakou Teaching University Hospital, Parakou, Benin

⁴ Département de Neurology, Gabriel Toure Teaching University Hospital, Bamako, Mali

⁵ Département de ICU, Gabriel Touré Teaching University Hospital, Bamako, Mali

⁶ Département de epidemiology USTTB, Bamako, Mali

Received: 27 May 2025

Accepted: 21 July 2025

Address for correspondence:

Youssef Sogoba, Département de Neurosurgery, Gabriel Toure Teaching University Hospital, Av. Van Vollenhoven, Bamako, Mali, email: sogobayoussef@yahoo.fr

Introduction: Intracerebral hemorrhage (ICH) with intraventricular hemorrhage (IVH) is a serious condition associated with high morbidity and mortality. External ventricular drainage (EVD) is a major tool in the treatment of IVH to manage elevated intracranial pressure and may reduce short-term mortality.

The aim of this study was to determine the impact of EVD placement in the acute phase on mortality and short-term neurologic outcomes in patients with spontaneous ICH associated with IVH.

Materials and methods: We conducted a prospective observational study including adult patients admitted to Gabriel Toure University Hospital over a five year period between January 2019 and December 2023. Demographic, clinical and radiographic characteristics of patients were recorded. All patients who underwent EVD for primary diagnosis of ICH and radiographic evidence of IVH were included. The Graeb score was used to assess the severity of IVH. Outcomes were evaluated using the Glasgow Coma Scale (GCS) and the modified Rankin score (mRS). Statistical analysis was performed to determine independent predictor factors of 30-day mortality using Wilcoxon rank sum test and Fisher's exact test. P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results: During the study period, a total of 63 patients were admitted for spontaneous ICH and IVH was associated in 24 (38.1%) patients. Among them, EVDs were placed in 17 patients. The mean age was 49 years with range of 27 to 66 years. There were 11 males and 6 females. The main risk factors of stroke were hypertension in 13 patients and diabetes in 7 patients. The initial GCS ranged from 5 and 8. Unilateral pupillary dilatation was found in 8 patients. The duration of EVD ranged from 1 to 8 days. The short term mortality rate was 70.5 % at 30 days. The functional outcomes were poor in 4 patients with mRS score of 4 and 5. The independent predictor factors for 30-day mortality were poor GCS ($p=0.319$), Mydriasis ($p=0.245$) and poor Graeb score ($p=0.004$).

Conclusion: The placement of EVD in patient with IVH remains controversial. Our study reveals the high mortality rate in patients with ICH despite this procedure, raising questions about the usefulness of this procedure in our setting. Although our study demonstrated a high mortality rate, patients with appropriate indications undoubtedly require EVD. Complementary and randomized studies are necessary in the future.

Key words: intracerebral hemorrhage; intraventricular hemorrhage; external ventricular drainage; Glasgow Coma Score; functional outcomes

Introduction

Intraventricular hemorrhage (IVH) accounts for 40% of intracerebral hemorrhage (ICH) patients and 10% to 15% of all strokes. IVH is predictor of high mortality and poor outcomes [1, 2, 3]. According to the literature the 30-day mortality rate can reach 52 %. Half of those deaths occur in the first 2 days [4, 5, 6]. ICH with IVH causes increased intracranial pressure (ICP). External ventricular drainage (EVD) remains a major tool in the treatment of IVH to manage ICP and may reduce short-term mortality [7, 8, 9]. There is less evidence to guide the management

of the EVD in the setting of ICH with IVH and its impact on outcome remains controversial. The aim of this study was to determine the impact of EVD placement in the acute phase on mortality and short-term neurologic outcomes in patients with spontaneous ICH associated with IVH.

Materials and methods

Study participants

We conducted a prospective observational study of adult patients admitted to Gabriel Toure University Hospital between January 2019 and December 2023.

Copyright © 2025 Youssef Sogoba, Olufemi Bankole, Jean Marie Kisito Quenum, Seybou Hassane Diallo, Boubacar Sogoba, Moussa Diallo, Moustapha Issa Mangané, Almeimoune Hamidou, Thierno Madane Diop, Oumar Coulibaly, Housseini Dolo, Mahamoud M Koureissi, Drissa Kanikomo



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Inclusion criteria

All patients with a primary diagnosis of ICH and radiographic evidence of IVH were included.

Exclusion criteria

Patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage or ICH related to trauma or underlying lesions were excluded as well as patients with Glasgow Coma Scale 3 (GCS) at presentation and bilateral fixed pupillary dilatation.

Group characteristics

Demographic, clinical and radiographic characteristics of patients were recorded. Graeb score was used to assess the severity of IVH. EVDs are considered in patients with GCS ≤ 8 . The EVD placement procedure was carried out in the operating room in all cases. EVDs were placed into the frontal horn of the lateral ventricle according to the localization of hematoma in the right or left ventricle. Postoperative CT scan was performed to confirm intraventricular position of the catheter tip.

Study design

Short-term mortality was recorded and outcomes were evaluated using the GCS and the modified Rankin score (mRS).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed to determine independent predictor factors of 30-day mortality using

Wilcoxon rank sum test and Fisher's exact test. P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

During the study period, a total of 63 patients were admitted for spontaneous ICH and IVH was associated in 24 (38.1%) patients. Among them, EVDs were placed in 17 patients. The mean age was 49 years with range of 27 to 66 years. There were 11 males and 6 females. The main risk factors of stroke were hypertension in 13 patients and diabetes in 7 patients. The initial GCS was between 5 and 8. Unilateral pupillary dilatation was found in 8 patients (**Table 1**). EVD was placed in frontal horn in the lateral ventricle in all cases (**Fig. 1, 2**) and continuous CSF drainage was indicated leading to ventricle size and blood clot removal (**Fig. 2, 3**). The duration of EVD was 1 to 8 days. Four (23.5%) patients experienced infection as a complication. The short-term mortality rate was 70.5 % at 30 days including 8 males and 4 females with a mean age of 53 years. The functional outcomes were poor in 4 patients with mRS score of 4 and 5 (**Table 2**). The independent predictor factors for 30-day mortality (**Table 3**) were poor GCS ($p=0.319$), mydriasis ($p=0.245$) and poor Graeb score ($p=0.004$).

Table 1. Demographic, clinical and CT scan (Graeb score) characteristics of 17 patients with EVD for IVH

Patients	Gender	Age (Years)	Risk factors	Initial GCS	Pupillary abnormalities	Graeb score
1	Female	51	Hypertension	6	Unilateral mydriasis	8
2	Male	60	Hypertension Diabetes	5	Bilateral mydriasis	10
3	Male	27		7	Normal	5
4	Female	49	Diabetes	8	Unilateral mydriasis	8
5	Female	38	Hypertension	8	Normal	7
6	Male	66	Hypertension	7	Normal	9
7	Male	54	Hypertension Diabetes	8	Normal	9
8	Female	61	Hypertension Diabetes	6	Bilateral mydriasis	10
9	Male	40	Hypertension	7	Normal	6
10	Male	32	Hypertension	5	Normal	8
11	Male	65	Hypertension Diabetes	7	Normal	9
12	Male	63	Hypertension Diabetes	8	Normal	6
13	Male	39	Hypertension	7	Normal	9
14	Female	31		7	Normal	4
15	Female	49	Hypertension	5	Normal	6
16	Male	47	Hypertension	8	Unilateral mydriasis	9
17	Male	61	Hypertension Diabetes	8	Normal	5

This article contains some figures that are displayed in color online but in black and white in the print edition.

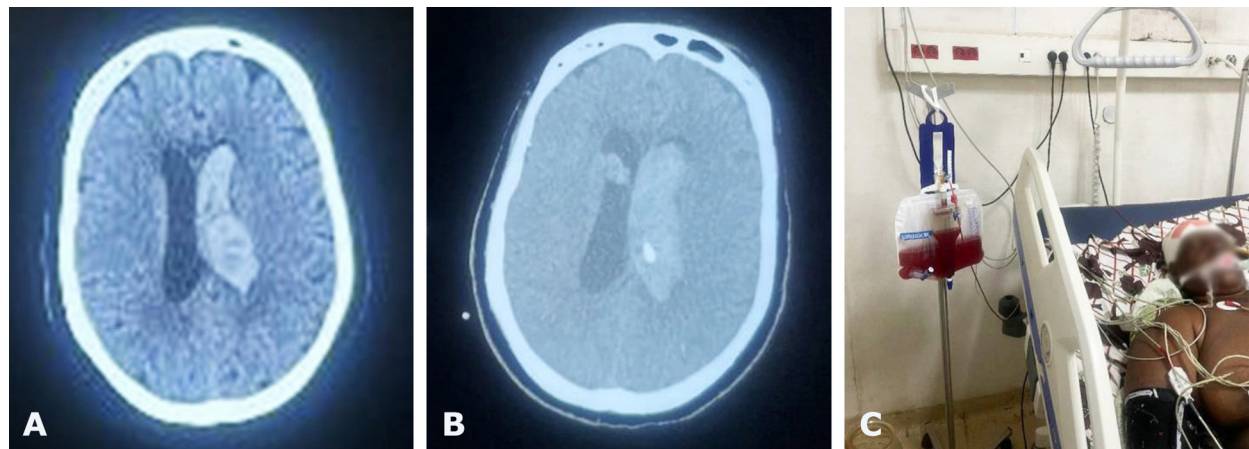


Fig. 1. Preoperative CT scan showing IVH (A), postoperative CT scan showing intraventricular location of the catheter tip (B) and photograph of Patient with EVD in-situ ICU (C)

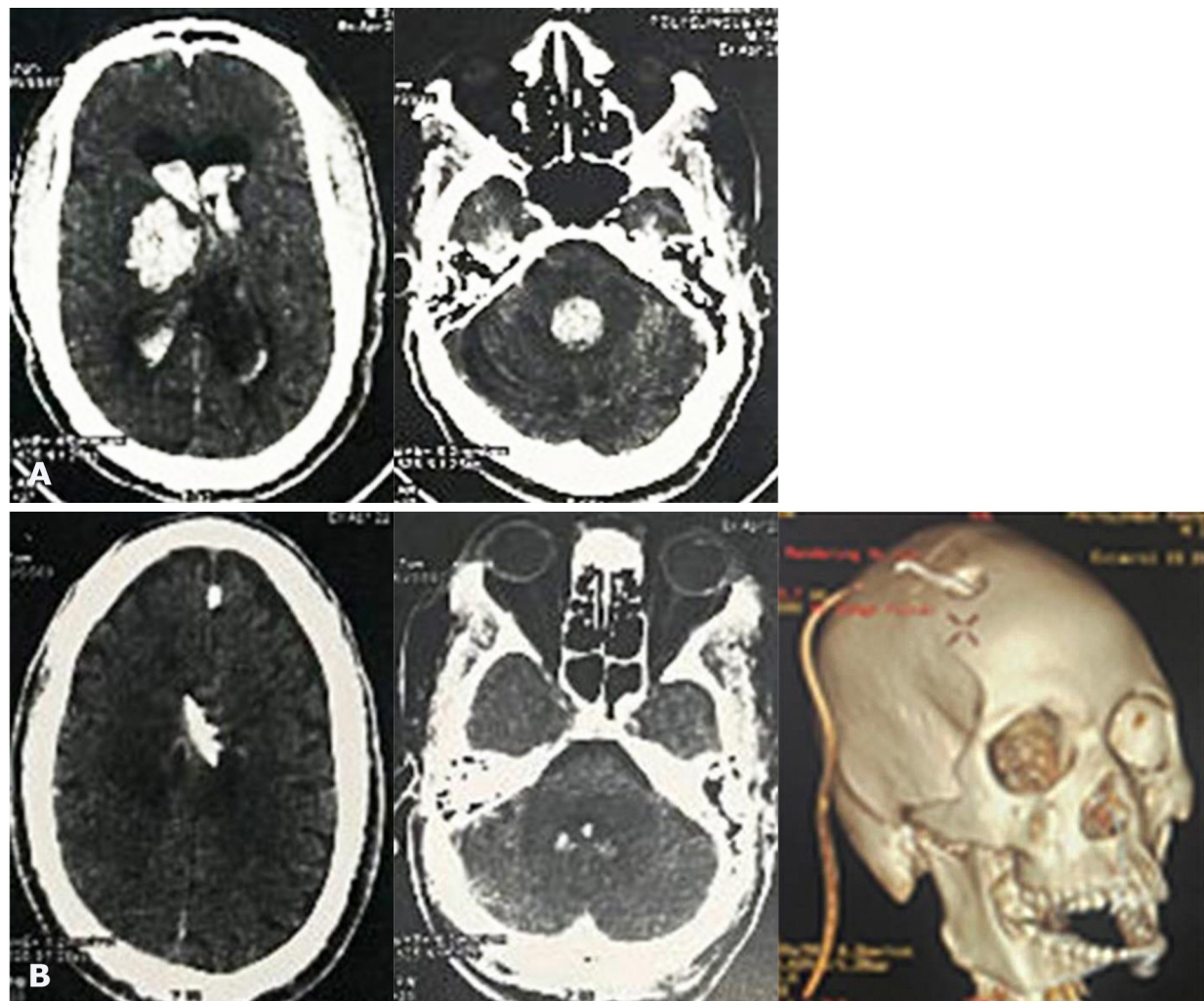


Fig. 2. Preoperative CT scan showing ICH with IVH (A), and postoperative CT scan showing intraventricular catheter tip in the ventricle as well as the decrease of ventricle size and hematoma (B)

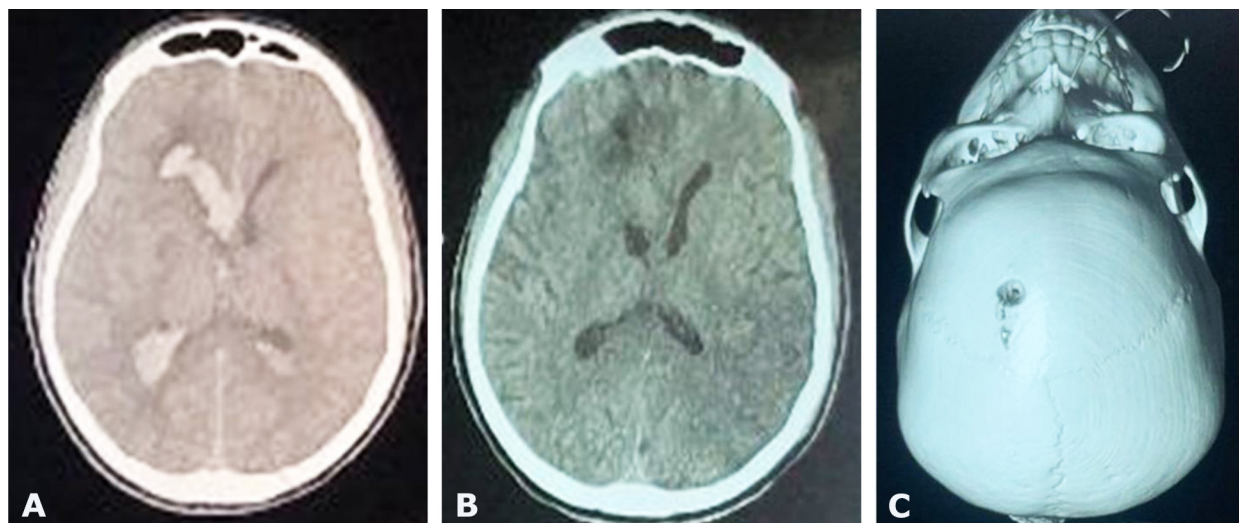


Fig. 3. Preoperative CT scan showing IVH (A) and postoperative CT scan showing the complete evacuation of IVH after EVD (B) with the burr hole in 3D (C)

Table 2. Mortality and mRS after 6 months in 17 patients with EVD for IVH

Patients	Duration of EVD (days)	Mortality (day of death)	mRS
1	4	4	-
2	1	1	-
3	5	Alive	2
4	8	21	-
5	5	Alive	4
6	4	14	-
7	5	5	-
8	3	3	-
9	8	Alive	4
10	3	3	-
11	6	18	-
12	5	27	-
13	6	6	-
14	6	Alive	4
15	6	6	-
16	4	12	-
17	5	Alive	5

Table 3. Statistical analysis to determine independent predictor factors for short-term mortality

		Mortality (30 days)		Overall N = 17	p-value ¹
Characteristic	Statistic	Died N = 12	Alive N = 5		
Graeb score	Median (Q1 – Q3)	9 (8 – 9)	5 (5 – 6)	8 (6 – 9)	0.004
Gender					>0.999
Female	n (%)	4 (33)	2 (40)	6 (35)	
Male	n (%)	8 (67)	3 (60)	11 (65)	
Age (years)	Median (Q1 – Q3)	53 (48 – 62)	38 (31 – 40)	49 (39 – 61)	0.057
GCS	Median (Q1 – Q3)	7 (6 – 8)	7 (7 – 8)	7 (6 – 8)	0.319
Pupillary abnormalities					0.245
Mydriasis	n (%)	5 (42)	0 (0)	5 (29)	
Normal	n (%)	7 (58)	5 (100)	12 (71)	

¹Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Discussion

IVH occurs in approximately 40 % of all ICH. In this condition management of elevated ICP remains the goal of treatment. EVD is the procedure of choice for the treatment of acute hydrocephalus and increased ICP and it is often placed as a life-saving measure. In 1890, Keen [10] first described the technique of catheter placement in the lateral ventricle and in 1918 Dandy [11] published a technique involving anterior and occipital ventricular horn punctures. EVD is usually indicated in patients with GCS<9. According to the literature, EVD may reduce short-term mortality by reducing ICP [7, 8, 9]. However, there is no evidence that EVD improves functional prognosis. There are no consensus criteria for the indication of EVD in the management of ICH with IVH. We conducted this study using the following criteria: IVH, GCS<9. Patients with a GCS score of 3 and bilateral mydriasis were excluded. Patient's sociodemographic characteristics such as age, sex, comorbidities and risk factors, as well as clinical parameters, including GCS and pupillary abnormalities were taken into account for prognosis. The short-term mortality rate was 70.6% at 30 days. The independent predictor factors of short-term mortality in our study were the mydriasis ($p=0.319$), the poor GCS ($p=0.245$) and the poor Graeb score ($p=0.004$). The decision to place an EVD is multifactorial, including low GCS and the amount of blood in the ventricles. Studies have shown that early intensive care can decrease mortality and improve functional prognosis [12, 13]. Adams et al. [9] concluded that EVD decrease ventricular size but did not affect the level of consciousness of patients. Shapiro et al [14] also concluded that ventriculocisternostomy did not improve prognosis. In a meta-analysis including 7 studies, Nieuwkamp et al. [7] found a slight improvement with EVD, while there was no difference in terms of poor prognosis between EVD and conservative treatment. Staykov et al. [15] reported a mortality of 53% for patients with EVD versus 71% in patients without EVD. There is no prospective and randomized trial addressing the effect of EVD in IVH on clinical outcome. Complications of EVD include complete or partial occlusion and infection. These complications are associated with poor outcome [16]. Infection rate related to EVD was 27.6% in the study of Kirmani et al [17]. In our study, the infection rate was 23.5% despite all EVD placements being performed in the operating room. EVD placement using endoscopy optimizes catheter position and allows aspiration of the blood clot, whereas freehand placement of EVD without the use of imaging guidance may be associated with misplacement of the catheter tip in the ventricle. In their study, Nawabi et al. [18] reported that only 78% of EVDs were placed successfully on the first pass without the use of imaging guidance. All EVDs were placed freehand in our study with accurate placement of the catheter tip in the ventricle confirmed by postoperative CT scan. We do not have access to intraoperative imaging guidance. Nevertheless, freehand placement of EVD is safe as long as the intracranial anatomy is not disfigured to a large extent, surface measurements are carried out precisely and the puncturing is done perpendicularly to the skull [19]. According to a meta-analysis including 680 patients, neuroendoscopy is more effective than EVD combined with intraventricular thrombolysis in terms of both hematoma evacuation and prognosis [20]. Neuroendoscopic evacuation of IVH improves outcomes compared with

EVD according to a systematic review with meta-analysis by Mezzacappa et al. [21] Haldrup et al. [22] found that EVD associated with fibrinolysis promoted hematoma clearance and decreased mortality and improved good functional outcomes. Furthermore, EVD combined with continuous lumbar drainage has been reported to improve the prognoses and quality of life in patients with IVH [23]. In our study, there was no endoscopy or thrombolysis associated with EVD placement.

Our study is limited by the relatively small numbers achieved over the period. Additionally, patients were not randomized making it difficult to determine whether the impact of placing the EVD in our setting was positive or negative. Also, being a single institution study, it is difficult to generalize the findings.

Conclusion

The placement of EVD in patient with IVH remains controversial. Our study reveals the high mortality rate in patients with ICH despite this procedure, prompting questions about the usefulness of this procedure in our setting. Although our study demonstrated a high mortality rate, patients with appropriate indications undoubtedly require EVD. Complementary and randomized studies are necessary in the future.

Disclosure

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest and no personal financial interest in the preparation of this article

Informed consent

Informed and voluntary written consent to participate in the study and publication of data was obtained from all patients.

Funding

Not applicable

References

- Steiner T, Diring MN, Schneider D, Mayer SA, Begtrup K, Broderick J, Skolnick BE, Davis SM. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery*. 2006 Oct;59(4):767-73; discussion 773-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000232837.34992.32
- Diring MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1352-7. doi: 10.1161/01.str.29.7.1352
- Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Heyman A, Kase CS. Prediction of intracerebral hemorrhage survival. *Ann Neurol*. 1988 Aug;24(2):258-63. doi: 10.1002/ana.410240213
- Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. *Neurologist*. 2005 Nov;11(6):311-24. doi: 10.1097/01.nrl.0000178757.68551.26
- Binz DD, Toussaint LG 3rd, Friedman JA. Hemorrhagic complications of ventriculostomy placement: a meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2009;10(2):253-6. doi: 10.1007/s12028-009-9193-0
- Ehtisham A, Taylor S, Bayless L, Klein MW, Janzen JM. Placement of external ventricular drains and intracranial pressure monitors by neurointensivists. *Neurocrit Care*. 2009;10(2):241-7. doi: 10.1007/s12028-008-9097-4
- Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2000 Feb;247(2):117-21. doi: 10.1007/pl00007792
- Engelhardt HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol*. 2003 Jul;60(1):15-21; discussion 21-2. doi: 10.1016/s0090-3019(03)00144-7
- Adams RE, Diring MN. Response to external ventricular

- drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology*. 1998 Feb;50(2):519-23. doi: 10.1212/wnl.50.2.519
10. Keen W. Surgery of the lateral ventricles of the brain. *Lancet*. 1890; 136 (3498):553-5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)48676-9
 11. Dandy WE. VENTRICULOGRAPHY FOLLOWING THE INJECTION OF AIR INTO THE CEREBRAL VENTRICLES. *Ann Surg*. 1918 Jul;68(1):5-11. doi: 10.1097/00000658-191807000-00002
 12. Mirski MA, Chang CW, Cowan R. Impact of a neuroscience intensive care unit on neurosurgical patient outcomes and cost of care: evidence-based support for an intensivist-directed specialty ICU model of care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001 Apr;13(2):83-92. doi: 10.1097/00008506-200104000-00004
 13. Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, Winn HR, Longstreth WT Jr. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):766-72. doi: 10.1212/wnl.56.6.766
 14. Shapiro SA, Campbell RL, Scully T. Hemorrhagic dilation of the fourth ventricle: an ominous predictor. *J Neurosurg*. 1994 May;80(5):805-9. doi: 10.3171/jns.1994.80.5.805
 15. Staykov D, Bardutzky J, Huttner HB, Schwab S. Intraventricular fibrinolysis for intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement. *Neurocrit Care*. 2011 Aug;15(1):194-209. doi: 10.1007/s12028-010-9390-x
 16. Gu C, Lind ANR, Haldrup M, Eschen JT, Eskildsen MH, Kjær A, Rasmussen M, Dyrskog S, Meier K, Simonsen CZ, Debrabant B, Korshøj AR. Outcomes and complications of external ventricular drainage in primary and secondary intraventricular hemorrhage: a descriptive observational study. *J Neurosurg*. 2025 Jan 3;142(6):1599-1605. doi: 10.3171/2024.8.JNS24915
 17. Kirmani AR, Sarmast AH, Bhat AR. Role of external ventricular drainage in the management of intraventricular hemorrhage; its complications and management. *Surg Neurol Int*. 2015 Dec 23;6:188. doi: 10.4103/2152-7806.172533
 18. Nawabi NLA, Stopa BM, Lassarén P, Bain PA, Mekary RA, Gormley WB. External ventricular drains and risk of freehand placement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023 Aug;231:107852. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107852
 19. Brenke C, Fürst J, Katsigiannis S, Carolus AE. High accuracy of external ventricular drainage placement using anatomical landmarks. *Neurochirurgie*. 2020 Dec;66(6):435-441. doi: 10.1016/j.neuchi.2020.09.009
 20. Li Y, Zhang H, Wang X, She L, Yan Z, Zhang N, Du R, Yan K, Xu E, Pang L. Neuroendoscopic surgery versus external ventricular drainage alone or with intraventricular fibrinolysis for intraventricular hemorrhage secondary to spontaneous supratentorial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e80599. doi: 10.1371/journal.pone.0080599
 21. Mezzacappa FM, Weisbrod LJ, Schmidt CM, Surdell D. Neuroendoscopic Evacuation Improves Outcomes Compared with External Ventricular Drainage in Patients with Spontaneous Intraventricular Hemorrhage: A Systematic Review with Meta-Analyses. *World Neurosurg*. 2023 Jul;175:e247-e253. doi: 10.1016/j.wneu.2023.03.061
 22. Haldrup M, Miscov R, Mohamad N, Rasmussen M, Dyrskog S, Simonsen CZ, Grønhoj M, Poulsen FR, Bjarkam CR, Debrabant B, Korshøj AR. Treatment of Intraventricular Hemorrhage with External Ventricular Drainage and Fibrinolysis: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Complications and Outcome. *World Neurosurg*. 2023 Jun;174:183-196.e6. doi: 10.1016/j.wneu.2023.01.021
 23. Xia D, Jiang X, Li Z, Jin Y, Dai Y. External ventricular drainage combined with continuous lumbar drainage in the treatment of ventricular hemorrhage. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 May 30;15:677-682. doi: 10.2147/TCRM.S207750

Зовнішнє вентрикулярне дренування при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі з внутрішньошлуночковим крововиливом: летальність і наслідки в Малі

Юссуф Согоба ¹, Олуфемі Банколе ², Жан Марі Кісіто Квенум ³, Сейбу Хассане Діалло ⁴, Бубакар Согоба ¹, Мусса Діалло ¹, Мустафа Ісса Мангане ⁵, Алмеймуне Хаміду ⁵, Тьєрно Мадан Діоп ⁵, Умар Кулібалі ¹, Хуссейні Доло ⁶, Махамуд М. Курейсі ⁶, Дрісса Канікомо ¹

¹ Відділення нейрохірургії, Університетська лікарня імені Габрієля Туре, Бамако, Малі

² Відділення нейрохірургії, Університетська лікарня Лагоса, Лагос, Нігерія

³ Відділення нейрохірургії, Університетська лікарня Параку, Параку, Бенін

⁴ Відділення неврології, Університетська лікарня імені Габрієля Туре, Бамако, Малі

⁵ Відділення інтенсивної терапії, Університетська лікарня імені Габрієля Туре, Бамако, Малі

⁶ Відділення епідеміології, Університет наук, техніки та технологій Бамако (USTTB), Бамако, Малі

Надійшла до редакції

27.05.2025

Прийнята до публікації

21.07.2025

Адреса для листування:

Youssef Sogoba, Departement of Neurosurgery, Gabriel Toure Teaching University Hospital, Av. Van Vollenhoven, Bamako, Mali, email: sogobayoussef@yahoo.fr

Внутрішньомозковий крововилив (ВМК) із внутрішньошлуночковим крововиливом (ВШК) є тяжким станом, що асоціюється з високою захворюваністю та смертністю. Зовнішнє вентрикулярне дренування (ЗВД) – один із основних методів лікування ВШК для контролю підвищеного внутрішньочерепного тиску, який може знизити короткострокову летальність.

Мета: визначити вплив установлення ЗВД у гострій фазі на летальність і короткострокові неврологічні результати в пацієнтів зі спонтанним ВМК, асоційованим із ВШК.

Матеріали і методи. Проведено проспективне обсерваційне дослідження з участю дорослих пацієнтів, госпіталізованих до Університетської лікарні імені Габрієля Туре в період із січня 2019 р. до грудня 2023 р. Зібрано демографічні, клінічні та радіологічні дані пацієнтів. Усі пацієнти, яким виконували ЗВД мали первинний діагноз ВМК і підтверджений за даними візуалізації ВШК. Для оцінки тяжкості ВШК використовували шкалу Graeb. Результати оцінювали за шкалою ком Глазго (GCS) та модифікованою шкалою Ренкіна. Для визначення незалежних предикторів 30-денної летальності використовували критерій Вілкоксона та точний критерій Фішера. Значення $p \leq 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати. За період дослідження було госпіталізовано 63 пацієнти зі спонтанним ВМК, у 24 (38,1%) із них виявлено супутній ВШК. Зовнішнє вентрикулярне дренування встановлено 17 пацієнтам. Вік пацієнтів становив від 27 до 66 років (середній вік – 49 років). Серед них було 11 чоловіків і 6 жінок. Основними чинниками ризику інсульту були артеріальна гіпертензія в 13 пацієнтів та цукровий діабет у 7. Початкова оцінка за GCS – від 5 до 8 балів. Однобічне розширення зіниці виявлено у 8 пацієнтів. Тривалість ЗВД становила від 1 до 8 днів. Летальність через 30 днів – 70,5%. Функціональні результати були несприятливими в 4 пацієнтів (4–5 балів за модифікованою шкалою Ренкіна). Незалежними предикторами 30-денної летальності виявилися низький бал GCS ($p=0,319$), мідріаз ($p=0,245$) і високий бал за шкалою Graeb ($p=0,004$).

Висновки. Використання ЗВД у пацієнтів із ВШК залишається предметом дискусії. Наше дослідження виявило високий рівень летальності серед пацієнтів із ВМК, незважаючи на застосування ЗВД, що ставить під сумнів її ефективність у наших умовах. Хоча в дослідженні зафіксовано високу летальність, пацієнти з відповідними показаннями потребують проведення ЗВД. Необхідно провести додаткові рандомізовані дослідження.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив; внутрішньошлуночковий крововилив; зовнішнє вентрикулярне дренування; шкала ком Глазго; функціональні результати

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):61-67
doi: 10.25305/unj.333185

Status and prognostic impact of IDH1 in adult grade 4 diffuse gliomas

Mouna Zghal¹, Slim Charfi¹, Wicem Siala², Soumaya Graja¹, Fatma Kolsi³, Wafa Ghribi¹, Lobna Ayedi¹, Mohamed Zaher Boudawara³, Jamel Daoud², Tahya Sellami Boudawara¹

¹ Pathology Department and Research Laboratory LR18SP10, Habib Bourguiba University Hospital, Sfax, Tunisia

² Medical Radiotherapy Department, Habib Bourguiba University Hospital Sfax, Tunisia

³ Neurosurgery Department, Habib Bourguiba University Hospital Sfax, Tunisia

Received: 20 June 2025

Accepted: 20 August 2025

Address for correspondence:

Mouna Zghal, Department of Pathology, Habib Bourguiba University Hospital, El Ain Road Km 0.5, Sfax, 3029, Tunisia, e-mail: mona0zghal@gmail.com

Background and objectives: The fifth edition of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System divides grade 4 diffuse glioma based on *IDH1* mutation in grade 4 astrocytoma, IDH-mutant and glioblastoma, IDH-wild type tumors. This study aimed to evaluate the *IDH1* status in grade 4 diffuse glioma as well as its correlation with clinicopathological features and patient survival. To our knowledge, no Tunisian studies on the molecular profile of diffuse glioma have yet been published.

Methods: This is a retrospective study including all cases of adult, grade 4 diffuse glioma collected in the pathology department of Habib Bourguiba hospital.

Results: A total of 67 patients were included in the final analysis. The expression of *IDH1* was positive in 22 cases (32%). *IDH1*-positive tumors were classified as grade 4 astrocytoma, *IDH1*-mutant while, 45 *IDH1*-negative tumors were classified as glioblastoma, *IDH1*-wild type tumors (68%). *IDH1* expression was correlated with younger age (≤ 40 years old), frontal location, complete surgical resection and well-defined borders. *IDH1*-positive tumors were associated significantly with better prognosis. The 1-year overall survival (OS) for grade 4 astrocytoma, *IDH1*-mutant was 86% compared with 8% in glioblastoma, IDH1-wild type ($p=0.008$).

Conclusion: Our study investigated *IDH1* expression in grade 4 diffuse glioma and proved that grade 4 astrocytoma, IDH1 positive tumors displayed different characteristics with a more favorable outcome compared to glioblastoma, IDH1 negative. Thus, evaluation of *IDH1* mutation should be standardized routinely not only as diagnostic marker but also to refine the prognostic classification of these tumors.

Key words: grade 4 diffuse glioma; *IDH1*; astrocytoma grade 4; glioblastoma; pathology; prognosis

Introduction

Diffuse gliomas (DGs) are the most common primary tumors of the central nervous system (CNS) [1]. Traditionally, CNS tumor has been classified exclusively based on histological features. During recent years, large-scale researches have made rapid advances in understanding glioma genetics. The identification of genetic impairments involved in gliogenesis led to 2021 World Health Organization (WHO) classification based on an integrated histo-molecular diagnosis [2] including radiation, chemotherapy (temozolomide and PCV [procarbazine, lomustine, vincristine]). The isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) mutation and its prognostic impact remain the most studied. Despite their histological similarity, this classification divides the grade 4 DGs based on *IDH1* mutation into two different prognostic entities: *grade 4 astrocytoma, IDH-mutant* and *glioblastoma, IDH-wild type* tumors. The most frequent IDH mutation is *IDH1*-R132H, which is detectable by immunohistochemistry using a specific antibody; other IDH mutations are rare (about 10%) and require DNA sequencing [3]. IDH 1 mutation is a landmark in the

history of gliomas as a favorable prognostic biomarker, which is associated with a good clinical outcome [4]. In addition, several other genetic alterations have been identified in the pathogenesis of IDH-wild type glioblastoma such as *TERT* promoter mutation, *EGFR* amplification and +7/-10 copy number changes [5].

Therefore, the aim of our study was to evaluate the *IDH1* status in grade 4 DGs and to assess its correlation with clinicopathological and survival features.

Methods

Study design and population

This is a retrospective study including all consecutive cases of grade 4 DG collected in the pathology and radiotherapy departments at the Habib Bourguiba University Hospital over a period of 9 years from 2016 through 2024.

Patients were enrolled in this study according to the following criteria: histological diagnosis of grade 4 DG (according to 2021 CNS WHO classification) [2], age over 18 years-old and available clinical and survival data. This report follows the Strengthening the Reporting



of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and the national research committee of Habib Bourguiba University Hospital and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Immunohistochemical study

Immunohistochemistry was performed on 5- μ m –thick formalin fixed paraffin embedded tissues sections using antibodies against IDH1-R132H mutant protein (mouse monoclonal, clone IHC132-100, 1:400; Genome-Me). The expression of IDH1-R132H was determined by semi-quantitatively assessing the proportion of positively stained tumor cells. Cytoplasmic staining involving more than 10% of tumor cells was considered positive. Cases with less than 10% of tumor cells or staining of macrophages were considered as negative [6, 7].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software version 22.0. Categorical variables were described as frequencies and percentages. For quantitative variables, means and standard deviations were used when their distributions were normal.

Otherwise, medians and extreme values were reported. To examine the association of IDH1 expression with the different clinicopathological features the Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was applied for categorical variables. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier estimator and log-rank test to assess the significant association of IDH1 expression with overall survival (OS) and progression free survival (PFS) times in diffuse gliomas patients. A $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Clinicopathological characteristics of study patients

The study population consisted of 67 patients representing 58.2 % of all DGs. The mean age at diagnosis was 56,7 years $\pm$ 12,9. The cohort included 36 males and 31 females (sex ratio: 1,16). The mean tumor size was 47.6 mm $\pm$ 14,8 mm. The tumors were localized at the cerebral hemispheres in 56 cases (83.5%) followed by diencephalon in 8 cases (12%) and ventricles in 2 cases (3%). Only one case was in the cerebellum. For hemispheres location, the frontal lobe was involved in 23 cases (34.3%) followed by the temporal lobe in 17 cases (25.4%) and the parietal lobe in 12 cases (17.9%) (**Table 1**).

Table1. Comparison of grade 4 diffuse glioma characteristics according to IDH1 expression

Variables			IDH1		p
			Negative (%)	Positive (%)	
Age (years)	≤ 40		5 (21.8)	18 (78.2)	< 0.001
	> 40		40 (90)	4 (10)	
sex	Male		26 (7.7)	10 (27.7)	0.14
	Female		19 (72.3)	12 (38.7)	
Location	hemispheres	Frontal	8 (34.8)	15 (65.2)	0.02
		Temporal	14(82.4)	3 (17.6)	
		Parietal	10 (83.3)	2 (16.7)	
		Occipital	4	0	
	Diencephalon		7	1	
	Ventricles		2	0	
	Cerebellum		0	1	
size (cm)	< 5		12 (63.2)	7 (36.8)	0.4
	≥ 5		19 (73)	7 (27)	
Surgical margins	Complete		8 (38.1)	13 (61.9)	0.006
	Partial		21 (77.8)	6 (22.2)	
	Biopsy		10 (83.3)	2 (16.7)	
Borders	Well-defined		2 (12.5)	14 (87.5)	<0.001
	Ill-defined		28 (90.3)	3 (9.7)	
p53	Negative		6 (57)	8 (43)	0.5
	Positive		16 (30,2)	37 (69,8)	

Notes. Data reported in bold refers to $p \leq 0.05$

Pearson's chi-square test was used to compare categorical variables

*Fisher test was used instead of chi-square test if one or more variables had an expected frequency of less than five.

Immunohistochemical analysis of IDH1

The expression of IDH1 was positive in 22 cases (32%). IDH1 positive tumors were classified as grade 4 astrocytoma, IDH1-mutant (**Fig. 1**) while IDH1 negative tumors were classified as glioblastoma, IDH1-wild type tumors (N= 45; 68%) (**Fig. 2**).

Comparison of tumor characteristics according to IDH1 expression

The clinical and pathological data of grade 4 astrocytoma, IDH1-mutant and glioblastoma, IDH1 wild type tumors are described and compared in (**Table 1**). The two tumors displayed significant differences in various characteristics. Grade 4 astrocytoma, IDH1-mutant was associated with a younger patient age

(<40 years) ($p<0,001$), a frontal location of the tumor ($p=0,02$), complete surgical resection ($p=0.006$) and well-defined borders ($p<0.001$). No correlation was observed with other the factors including sex, tumor size and p53 expression.

Survival analysis

IDH1 positive tumors were associated with a more favorable outcome. The OS of patients with grade 4 astrocytoma, IDH1 mutant were significantly longer than glioblastoma, IDH1 wild-type tumors (1- year OS: 82% versus 8%; $p=0.008$) (**Fig. 3**). In addition, grade 4 astrocytoma, IDH1 mutant showed a prolonged 1-year PFS compared to glioblastoma (48% versus 29%; $p= 0.01$) (**Fig. 4**).

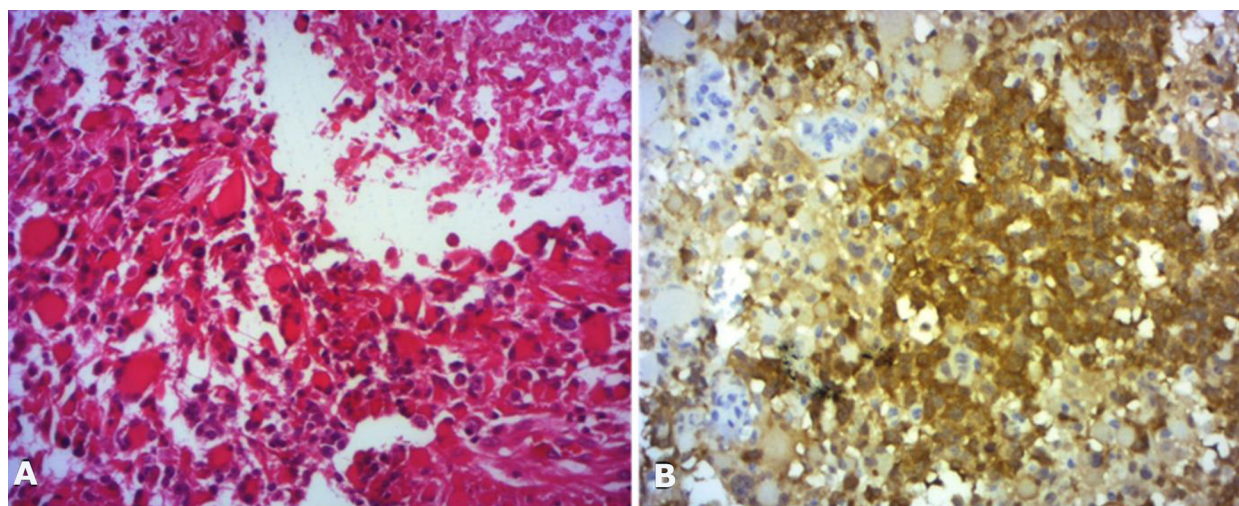


Fig. 1. Grade 4 astrocytoma, IDH1 positive (A) Gemistocytic astrocytoma grade 4 (H&E x 200) (B) Positive stain for IDH1 (X200)

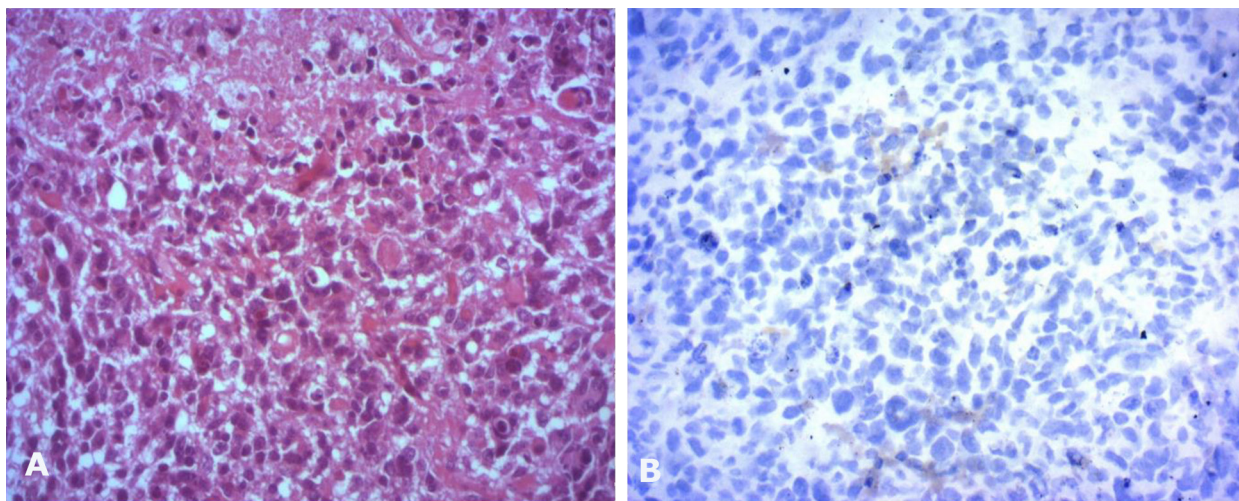


Fig. 2. Glioblastoma, IDH1 negative (A) Glioblastoma (H&E x 200) (B) negative stain for IDH1 (X200)

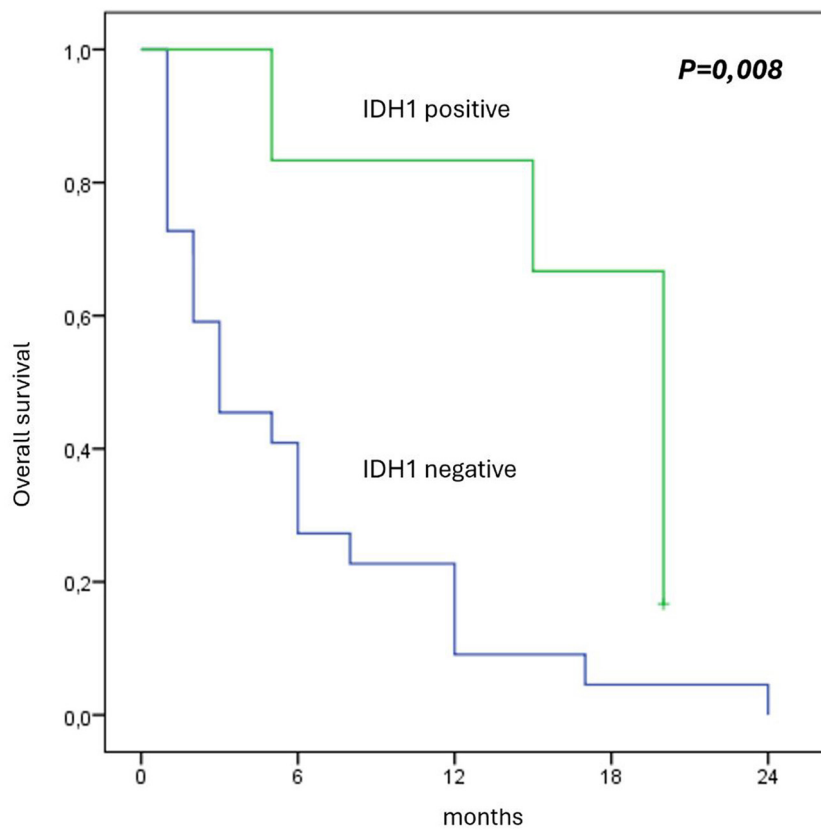


Fig. 3. Overall survival of grade 4 DG according to IDH1 expression

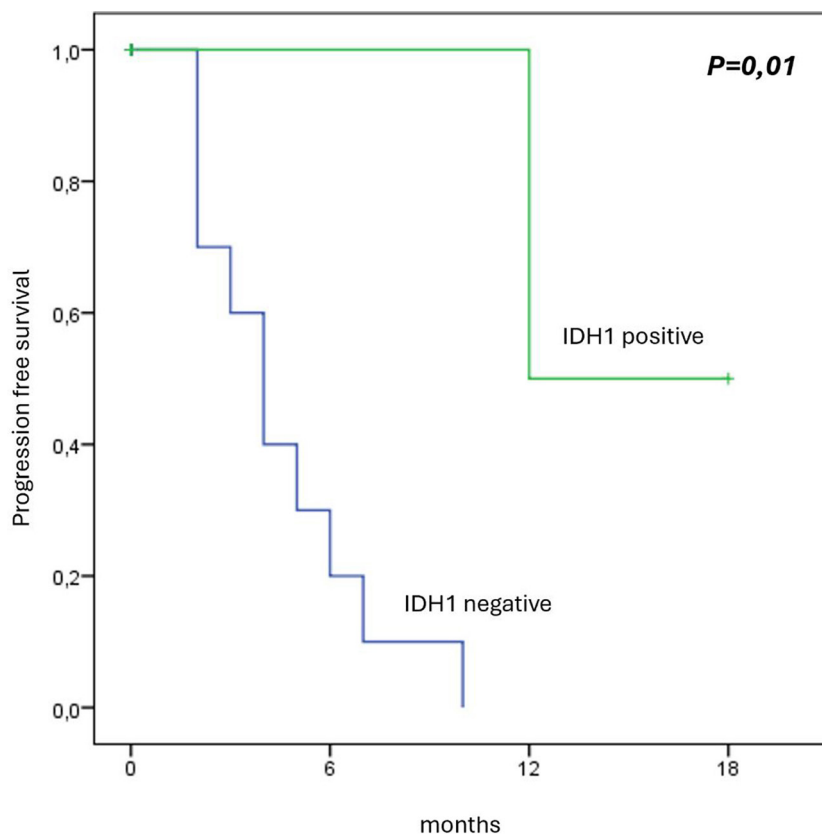


Fig. 4. Progression free survival of grade 4 DG according to IDH1 expression

Discussion

In the present study, we detected the IDH1-R132H expression using immunohistochemistry in grade 4 DG, and assessed its favorable prognostic impact among grade 4 astrocytoma compared with IDH1-negative glioblastoma. To our knowledge, this is the first study reporting the impact of IDH1 expression in grade 4 DG in Tunisia.

Nowadays, IDH1 mutation is commonly established as a hallmark molecular feature of diffuse gliomas [3]. IDH1-R132H is the most common mutation (90%), followed at a distance by IDH1- R132L, IDH1- R132S, IDH1- R132C and IDH1-R132G mutations [8]. Currently, immunohistochemistry is considered a reproducible and available method for assessing IDH1 mutation. IDH1-R132H antibody is highly specific for detecting the most common mutation in the gene and has a sensitivity of 94% because of the lack of detection of other types of IDH1 mutations [9, 10]. Immunohistochemical expression rates of IDH1 in grade 4 DG have varied across studies. A meta-analysis conducted by Chen et al. demonstrated a wide range in the reported frequency of IDH1 mutation with rates ranging from 18% to 81.8% [11].

The fifth edition of the WHO classification of tumors of the CNS incorporates numerous refinements and advances since the publication of the 2016 revised fourth edition. Notably, the nomenclature of diffuse gliomas has been significantly revised [2]. In the 2016 classification, IDH-mutant diffuse astrocytic tumors were divided into three distinct entities—diffuse astrocytoma, anaplastic astrocytoma, and glioblastoma based on histological criteria. In the updated classification, however, all IDH-mutant diffuse astrocytic tumors are grouped under a single category (IDH-mutant astrocytoma) and are assigned a CNS WHO grade of 2, 3, or 4. Furthermore, grading is no longer based solely on histology, as the presence of a homozygous deletion of *CDKN2A* and/or *CDKN2B* now qualifies the tumor for a WHO grade 4 designation, even in the absence of microvascular proliferation or necrosis [5]. Moreover, the 2021 fifth edition of WHO CNS classification emphasizes the role of molecular diagnosis building on the sixth update of the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy (cIMPACT- NOW) recommendations and 2016 WHO classification [12]. For IDH-wildtype diffuse astrocytic tumors, the presence of one or more of three genetic parameters: TERT promoter mutation, EGFR gene amplification, combined gain of chromosome 7 and loss of chromosome 10 are sufficient to assign the diagnosis of *glioblastoma, IDH-wild type* even in the absence of necrosis or microvascular proliferation [12, 13].

IDH1-mutant gliomas occur commonly in younger age compared to wild type tumors. According to a recent study, the median age at diagnosis of IDH1-mutant astrocytomas was 36 and versus 52 years in Glioblastoma, IDH1-negative [14]. Consistent with this, we found a positive association between IDH1 and age (< 40 years). In addition, tumor location also appears to correlate with IDH1 status. IDH1-wild type tumors are more deeply situated with more infiltrative pattern, although mutant gliomas are located frequently in the frontal lobe [16]. To date, correlation of IDH1 mutation with tumor size is unclear; some studies found that IDH1-wild type tumors

are larger [17] while other authors didn't found such association [18]. IDH status was determined on 114 and 27 patients, respectively. On univariable analysis, improved five-year survival was independently associated with concurrent TMZ (46.2 vs. 29.3 %, $p = 0.02$). Several studies have demonstrated an association between IDH1 status and the extent of tumor resection. Astrocytomas harboring IDH1 mutations are more likely to undergo complete tumor resection compared to IDH1-wildtype glioblastomas [19].

The association of IDH1 mutation with TP53 mutation has been widely studied in the literature and has led to contradictory results. IDH1 mutation was found associated with TP53 mutation in several studies [10, 21], whereas other authors did not found such an association, consistent to our results [22, 23]. Immunohistochemistry is a practicable surrogate for a molecular assay. Strong p53 staining of 10% of tumor cells is highly predictive of TP53 mutation with a sensitivity and specificity of 78.8% and 96.7% respectively [24]. TP53 mutation is common in grade 4 astrocytoma, IDH mutant, observed in about 70% of cases. However, this mutation is less common in glioblastoma, IDH-wild type (less than 30%) [25].

Based on previous research, IDH1 mutant gliomas present an improved outcome [20, 25–27]. The aim of our study was to establish a correlation between the survival outcome of grade 4 DGs and IDH1 immunohistochemical expression.

Survival analysis based on IHC results showed a statistically significant better survival in both OS and PFS in IDH1 positive tumors than their counterparts. These results were consistent with several other reports. Sanson et al, have shown that the 5-year-OS of patients with grade 4 astrocytoma, IDH1-positive was 27.4 months versus 14 months in their counterparts [28]. Similarly in the study of Wang et al, glioblastoma presented a poor outcome with an OS of 14.2 months compared to grade 4 astrocytoma of which the OS was 26.6 months [20].

However, other authors haven't found such a correlation. Cai et al. reported that OS and PFS in IDH1-mutant grade 4 astrocytoma were not significantly better than those in glioblastoma [18]. These results were in line with those obtained by July et al; who concluded that IDH1 mutation was not a prognostic factor in grade 4 DGs [4].

Ultimately, our study provides a brand-new update of the value of IDH1 expression among grade 4 DGs; a subject not well elucidated in our population. Our study presented some limitations. The sample study may be limited; thus further larger investigations are recommended to better understand grade 4 diffuse gliomas. In addition, molecular profile supporting the diagnosis of glioblastoma IDH-wild type—such as TERT promoter mutation, EGFR amplification and +7/–10 copy number changes—were not available in our department.

Conclusion

The immunohistochemical profile of IDH1 is of significant importance for the diagnosis and prognosis in patients with grade 4 diffuse gliomas. In this study, we revealed that immunohistochemical staining of IDH1 in grade 4 astrocytoma was associated with distinct clinicopathological factors as well as good outcomes with

significant increased survival rates, compared to their counterparts of IDH1-negative glioblastomas. Thus, the evaluation of IDH1 mutation with other genomic markers, should be standardized and integrated into daily clinical practice — not only as diagnostic markers but also to refine the prognostic classification of these tumors.

Disclosure

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and the national research committee of Habib Bourguiba Hospital and the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

General informed consent was obtained from all individual participants included in the study, upon admission to the hospital.

Funding declaration

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

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds): WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (4th edition). IARC; Lyon. 2016.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. (Eds): WHO Classification of Tumors of the central Nervous System (5th edition). IARC; Lyon. 2021.
- Rousseau A. [Molecular diagnostics of diffuse gliomas]. Revue Francophone des Laboratoires. 2018;(506):61-7. French. doi: 10.1016/S1773-035X(18)30324-1
- July J, Patricia D, Gunawan PY, Setiajaya H, Ginting TE, Putra TP, Wuisan Z, Budhiarko D, Masykura N, Prayogi G, Utomo AR, Tandean S, Loe ML. Clinicopathological associations and prognostic values of IDH1 gene mutation, MGMT gene promoter methylation, and PD-L1 expressions in high-grade glioma treated with standard treatment. Pan Afr Med J. 2020 Aug 20;36:309. doi: 10.11604/pamj.2020.36.309.24831
- Thomas DL. 2021 updates to the World Health Organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas: a clinical practice review. Chin Clin Oncol. 2023 Feb;12(1):7. doi: 10.21037/cco-22-120
- Takano S, Kato Y, Yamamoto T, Kaneko MK, Ishikawa E, Tsujimoto Y, Matsuda M, Nakai K, Yanagiya R, Morita S, Tsuboi K, Matsumura A. Immunohistochemical detection of IDH1 mutation, p53, and internexin as prognostic factors of glial tumors. J Neurooncol. 2012 Jul;108(3):361-73. doi: 10.1007/s11060-012-0837-0
- Lewandowska MA, Furtak J, Szyłberg T, Roszkowski K, Windorbska W, Rytłowska J, Jóźwicki W. An analysis of the prognostic value of IDH1 (isocitrate dehydrogenase 1) mutation in Polish glioma patients. Mol Diagn Ther. 2014 Feb;18(1):45-53. doi: 10.1007/s40291-013-0050-7
- Gondim DD, Gener MA, Curless KL, Cohen-Gadol AA, Hattab EM, Cheng L. Determining IDH-Mutational Status in Gliomas Using IDH1-R132H Antibody and Polymerase Chain Reaction. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2019 Nov/Dec;27(10):722-725. doi: 10.1097/PAI.0000000000000702
- Gülten G, Yalçın N, Baltalarlı B, Doğu G, Acar F, Doğruel Y. The importance of IDH1, ATRX and WT-1 mutations in glioblastoma. Pol J Pathol. 2020;71(2):127-137. doi: 10.5114/pjp.2020.97020
- Capper D, Weissert S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jäger D, Ackermann U, Tessmer C, Korshunov A, Zentgraf H, Hartmann C, von Deimling A. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. Brain Pathol. 2010 Jan;20(1):245-54. doi: 10.1111/j.1750-3639.2009.00352.x
- Chen JR, Yao Y, Xu HZ, Qin ZY. Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2 Mutations as Prognostic Markers in Patients With Glioblastomas. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e2583. doi: 10.1097/MD.00000000000002583
- Miller JJ, Shih HA, Andronesi OC, Cahill DP. Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications. Cancer. 2017 Dec 1;123(23):4535-4546. doi: 10.1002/cncr.31039
- Larsen C. Anomalies génétiques et moléculaires des glioblastomes (GBM) [Genetic and molecular abnormalities of glioblastomas (GBM)]. Bull Cancer. 2010 Nov;97(11):1389-407. French. doi: 10.1684/bdc.2010.1215
- Molinari AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. Nat Rev Neurol. 2019 Jul;15(7):405-417. doi: 10.1038/s41582-019-0220-2
- Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma: a systemic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2019 Feb;29(2):745-758. doi: 10.1007/s00330-018-5608-7
- Olar A, Raghunathan A, Albarracín CT, Aldape KD, Cahill DP 3rd, Powell SZ, Goodman JC, Fuller GN. Absence of IDH1-R132H mutation predicts rapid progression of nonenhancing diffuse glioma in older adults. Ann Diagn Pathol. 2012 Jun;16(3):161-70. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.08.010
- Kizilbash SH, Giannini C, Voss JS, Decker PA, Jenkins RB, Hardie J, Laack NN, Parney IF, Uhm JH, Buckner JC. The impact of concurrent temozolomide with adjuvant radiation and IDH mutation status among patients with anaplastic astrocytoma. J Neurooncol. 2014 Oct;120(1):85-93. doi: 10.1007/s11060-014-1520-4
- Cai J, Zhu P, Zhang C, Li Q, Wang Z, Li G, Wang G, Yang P, Li J, Han B, Jiang C, Sun Y, Jiang T. Detection of ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry in the progression of 211 paired gliomas. Oncotarget. 2016 Mar 29;7(13):16384-95. doi: 10.18632/oncotarget.7650
- De Leeuw BI, Van Baarsen KM, Snijders TJ, Robe PAJT. Interrelationships between molecular subtype, anatomical location, and extent of resection in diffuse glioma: a systematic review and meta-analysis. Neurooncol Adv. 2019 Oct 1;1(1):vdz032. doi: 10.1093/oaajnl/vdz032
- Wang XW, Ciccarino P, Rossetto M, Boisselier B, Marie Y, Desestret V, Gleize V, Mokhtari K, Sanson M, Labussière M. IDH mutations: genotype-phenotype correlation and prognostic impact. Biomed Res Int. 2014;2014:540236. doi: 10.1155/2014/540236
- Jakovlevs A, Vanags A, Gardovskis J, Strumfa I. Molecular classification of diffuse gliomas. Pol J Pathol. 2019;70(4):246-258. doi: 10.5114/pjp.2019.93126
- Stancheva G, Goranova T, Laleva M, Kamenova M, Mitkova A, Velinov N, Poptodorov G, Mitev V, Kaneva R, Gabrovsky N. IDH1/IDH2 but not TP53 mutations predict prognosis in Bulgarian glioblastoma patients. Biomed Res Int. 2014;2014:654727. doi: 10.1155/2014/654727
- Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. Acta Neuropathol. 2008 Dec;116(6):597-602. doi: 10.1007/s00401-008-0455-2
- Takami H, Yoshida A, Fukushima S, Arita H, Matsushita Y, Nakamura T, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Narita Y, Ichimura K. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry--A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas. Brain Pathol. 2015 May;25(3):256-65. doi: 10.1111/bpa.12173
- Chaurasia A, Park SH, Seo JW, Park CK. Immunohistochemical Analysis of ATRX, IDH1 and p53 in Glioblastoma and Their Correlations with Patient Survival. J Korean Med Sci. 2016 Aug;31(8):1208-14. doi: 10.3346/jkms.2016.31.8.1208
- Barresi V, Eccher A, Simbolo M, Cappellini R, Ricciardi GK, Calabria F, Cancedda M, Mazzarotto R, Bonetti B, Pinna G, Sala F, Ghimenton C, Scarpa A. Diffuse gliomas

- in patients aged 55 years or over: A suggestion for IDH mutation testing. *Neuropathology*. 2020 Feb;40(1):68-74. doi: 10.1111/neup.12608
27. Rajmohan KS, Sugur HS, Shwetha SD, Ramesh A, Thennarasu K, Pandey P, Arivazhagan A, Santosh V. Prognostic significance of histomolecular subgroups of adult anaplastic (WHO Grade III) gliomas: applying the 'integrated' diagnosis approach. *J Clin Pathol*. 2016 Aug;69(8):686-94. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203456
28. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idhah A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisselier B, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4150-4. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9832

Статус та прогностичне значення IDH1 у дорослих пацієнтів із дифузними гліомами 4-го ступеня

Моуна Згаль¹, Слім Шарфі¹, Вісем Сіала², Сумая Грая¹, Фатма Колсі³, Вафа Грібі¹, Лобна Аєді¹, Мохамед Захер Будава³, Джамель Дауд², Тах'я Селламі Будава¹

¹ Відділення патології та науково-дослідна лабораторія LR18SP10, Університетська лікарня імені Хабіба Бургиби, Сфакс, Туніс

² Відділення медичної променевої терапії, Університетська лікарня імені Хабіба Бургиби, Сфакс, Туніс

³ Відділення нейрохірургії, Університетська лікарня імені Хабіба Бургиби, Сфакс, Туніс

Надійшла до редакції 20.06.2025
Прийнята до публікації 20.08.2025

Адреса для листування:

Mouna Zghal, Department of Pathology, Habib Bourguiba University Hospital, El Ain Road Km 0.5, Sfax, 3029, Tunisia, e-mail: mona0zghal@gmail.com

У п'ятому виданні Класифікації пухлин центральної нервової системи BOOЗ дифузні гліоми 4-го ступеня розділено залежно від мутації IDH1 на астроцитому 4-го ступеня з мутацією IDH та гліобластоми дикого типу IDH. Наскільки нам відомо, жодних туніських досліджень молекулярного профілю дифузних гліом не було опубліковано.

Мета: оцінити статус IDH1 у дифузних гліомах 4-го ступеня, а також визначити його зв'язок із клініко-патологічними характеристиками та показниками виживаності.

Матеріали і методи. Це ретроспективне дослідження, в якому проаналізовано всі випадки дифузних гліом 4-го ступеня в дорослих, пролікованих у відділенні патології Університетської лікарні імені Хабіба Бургиби.

Результати. В остаточний аналіз було залучено 67 пацієнтів. Наявність експресії IDH1 була виявлена в 22 (32%) випадках. Пухлини з позитивною експресією IDH1 були класифіковані як астроцитоми 4-го ступеня з мутацією IDH1, тоді як 45 (68%) пухлин із відсутністю експресії IDH1 класифіковані як гліобластоми дикого типу IDH1. Експресія IDH1 була пов'язана з молодшим віком (≤ 40 років), фронтальною локалізацією, повним хірургічним видаленням і чіткими межами. Пухлини з позитивною експресією IDH1 вірогідно асоціювалися з кращим прогнозом. Однорічна загальна виживаність для астроцитом 4-го ступеня з мутацією IDH1 становила 86%, для гліобластоми дикого типу IDH1 — лише 8% ($p=0,008$).

Висновки. Наше дослідження довело, що астроцитоми 4-го ступеня, позитивні за IDH1, мають інші характеристики та кращий прогноз порівняно з гліобластомами дикого типу IDH1. Таким чином, мутацію IDH1 слід оцінювати рутинно не лише як діагностичний маркер, а й для уточнення прогностичної класифікації цих пухлин.

Ключові слова: дифузна гліома 4-го ступеня; IDH1; астроцитом 4-го ступеня; гліобластома; патологія; прогноз

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):68-73
doi: 10.25305/unj.338929

Phalen's test. Classic or modern?

Irakli B. Goginava¹, Sergey A. Goloborod'ko¹, Mariia V. Riezunenکو², Giorgi L. Giorgidze³

¹ Department of Pelvic Fractures Surgery, West Georgia Medical Center, Kutaisi, Georgia

² Department of Traumatology and Orthopedics, West Georgia Medical Center, Kutaisi, Georgia

³ Department of Neurology, West Georgia Medical Center, Kutaisi, Georgia

Received: 10 September 2025

Accepted: 25 September 2025

Address for correspondence:

Irakli Borisovich Goginava,
Department of Pelvic Fractures Surgery, West Georgia Medical Center, Javakhishvili str., 83a, Kutaisi, 4600, Georgia, e-mail: igoginava@evex.ge

Objective: to compare the sensitivity and specificity of the classic and modified Phalen test and to give recommendations on the expediency of using the tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome (CTS).

Materials and methods. The experimental group included 21 women (15 right and 14 left hands) with signs of idiopathic carpal tunnel syndrome. The control group also included 21 women (15 right and 14 left hands) without characteristic clinical manifestations of carpal tunnel syndrome. The mean age of the participants in both groups averaged 52 years.

Twenty-one women in the experimental and, respectively, in the control groups were randomized to perform both the classical and modified Phalen tests on 29 hands. In the classic Phalen test, the subject places her flexed elbows on the table so that the forearms are in a vertical position. The hands under the action of gravity are flexed as far as possible, the fingers remain in extension. When performing the modified Phalen test, the subject is asked to connect the dorsal surfaces of both hands, relax the upper limbs and, while maintaining this relaxed state, lower the elbows below the horizontal line.

Results. The sensitivity of the classic Phalen test was 93%, and that of the modified test was 96%. The specificity of the classical Phalen test was 96%, modified - 93%. The positive predictive value (PPV) of the classic Phalen test was 96%, the negative predictive value (NPV) was 93%. The PPV and NPV of the modified test were 93% and 96%, respectively.

Conclusion. The sensitivity of the classic Phalen test (93%) was slightly lower than the sensitivity of the modified test (96%), and the specificity of the classic test (96%) was higher than that of the modified test (93%). Due to high specificity and sensitivity, both tests have significant diagnostic value and can be successfully used in the diagnosis of carpal tunnel syndrome.

Keywords: carpal tunnel syndrome; classic Phalen test; modified Phalen test; sensitivity; specificity

Introduction

Carpal tunnel syndrome (CTS, G56.0) is a fairly common condition, affecting between 5-16% of the general population [1]. It is a mononeuropathy of the median nerve caused by compression of the nerve in the carpal tunnel. The primary pathophysiological mechanism of this condition is an increase of carpal tunnel pressure, leading to a disruption in the function and structure of the median nerve. The diagnosis of CTS is based on medical history and clinical examination. Electrodiagnostic and ultrasound examination are not absolutely necessary in routine cases of CTS. Instead of these instrumental examinations, only the clinical manifestations and clinical assessment tools, such as the CTS-6 diagnostic scale [2], can be used to diagnose the disease with a high degree of reliability. Electrodiagnostic studies (EDS), ultrasound, or MRI should only be performed in unclear cases and for differential diagnosis. Various provocation tests are widely used in clinical research [3]. The most well-known and popular provocation test due to its high sensitivity and specificity is the Phalen test [4, 5]. In the CTS-6

diagnostic scale, which is quite authoritative among specialists, the Phalen test has the highest diagnostic score among the six clinical diagnostic signs of CTS [6].

Scientific literature describes the use of both the classic Phalen test and its modifications [4]. The most recognized, clear, and memorable modification of the classic Phalen test involves the subject joining the back surfaces of both hands and applying pressure to create maximum flexion at the wrist joints [3, 4, 7]. The modified Phalen test differs from the classic version in its mechanism of execution. Therefore, the diagnostic value of the modified test may differ from that of the classic one. This raises the question of the appropriateness of using the modified test for the diagnosis of CTS. A review of the available literature revealed no studies directly comparing the diagnostic value of the classic and modified Phalen tests.

Objective: to compare the sensitivity and specificity of the classic and modified Phalen tests and to provide recommendations on the advisability of using these tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome.

Copyright © 2025 Irakli B. Goginava, Sergey A. Goloborod'ko, Mariia V. Riezunenکو, Giorgi L. Giorgidze



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Materials and methods

Experimental group

The experimental group consisted of 21 women aged between 39 to 73 years (mean age 52.5 years) (**Table 1**).

All of these women had clear clinical signs of idiopathic carpal tunnel syndrome in 29 hands (15 right and 14 left) including numbness or paresthesia in the median nerve innervation area, pain, especially at night, positive tests of Phalen (reverse), Tanzer's, the "tourniquet test", Hoffmann-Tinel, Goloborod'ko, Jungo, etc. Sixteen women underwent surgical treatment on 18 hands: 13 median nerve transpositions [8] and 5 retinaculotomies [9]. After surgery, all patients either completely lost their signs of CTS or their condition

improved over time, thereby confirming the presence of CTS in this group of patients. In five women (patients 10-14 in Table 1), the clinical diagnosis was confirmed by EDS data.

Patients presenting with signs of polyneuropathy, diabetes mellitus, hypothyroidism, cervical radiculopathy, other numerous neurological diseases, wrist contractures, or acute hand injuries were excluded from the experimental group.

Control group

The control group comprised 21 women aged 37 to 73 (average age 52.2). As in the experimental group, the study was conducted on 29 hands (15 right and 14 left) (**Table 2**).

Table 1. Phalen tests results in the experimental group

Nº	Gender/ Age (yr)	Hand	Classic Phalen test/ Time of response (in seconds)	Modified Phalen test / Time of response (in seconds)	Operation
1	F/51	Right	+/4	+/5	retinaculotomy
2	F/59	Left	+/21	-	retinaculotomy
3	F/51	Left	+/50	+/33	median nerve transposition
4	F/51	Left	+/7	+/13	median nerve transposition
5	F/61	Right	+/9	+/21	median nerve transposition
6	F/55	Left	+/10	+/12	median nerve transposition
7	F/65	Right	+/10	+/9	median nerve transposition
8	F/41	Right	+/8	+/11	median nerve transposition
9	F/53	Left	+/11	+/26	median nerve transposition
10	F/40	Right	-	+/56	—
11	F/39	Left	+/34	+/19	—
12	F/44	Right	+/11	+/22	—
13	F/52	Right	+/37	+/32	—
14	F/73	Right Left	- +/39	+/28 +/28	— —
15	F/50	Right Left	+/25 +/25	+/32 +/17	median nerve transposition —
16	F/41	Right Left	+/12 +/14	+/10 +/11	median nerve transposition median nerve transposition
17	F/54	Right Left	+/12 +/16	+/21 +/17	median nerve transposition —
18	F/64	Right Left	+/20 +/20	+/21 +/21	retinaculotomy retinaculotomy
19	F/47	Right Left	+/11 +/11	+/7 +/12	median nerve transposition —
20	F/60	Right Left	+/20 +/20	+/21 +/21	retinaculotomy —
21	F/51	Right Left	+/11 +/18	+/10 +/19	median nerve transposition —

Notes. F = female; + = positive provocative test; - = negative provocative test.

This article contains some figures that are displayed in color online but in black and white in the print edition.

Table 2. Phalen tests results in the control group

№	Gender/Age (yr)	Hand	Classic Phalen test/ Time of response (in seconds)	Modified Phalen test / Time of response (in seconds)
1	F/51	Right	+ /30	—
2	F/59	Left	—	—
3	F/51	Left	—	—
4	F/51	Left	—	—
5	F/61	Right	—	—
6	F/57	Left	—	—
7	F/63	Right	—	—
8	F/41	Right	—	—
9	F/53	Left	—	—
10	F/40	Right	—	—
11	F/39	Left	—	—
12	F/43	Right	—	—
13	F/52	Right	—	—
14	F/73	Right Left	— —	— —
15	F/50	Right Left	— —	— —
16	F/37	Right Left	— —	+ /47 —
17	F/54	Right Left	— —	— —
18	F/64	Right Left	— —	— —
19	F/47	Right Left	— —	— —
20	F/59	Right Left	— —	+ /49 —
21	F/51	Right Left	— —	— —

Notes. F = female; + = positive provocative test; - = negative provocative test.

The participants in the control group were recruited from among visitors to outpatient trauma and neurology clinics. None of them had a history of clinical manifestations of CTS. This group also excluded individuals with signs of polyneuropathy, diabetes mellitus, hypothyroidism, cervical radiculopathy, other numerous neurological diseases with a clinical picture similar to CTS, as well as those with wrist joint contractures, or acute hand injuries.

All participants in both the experimental and control groups signed a voluntary informed consent form for clinical and EDS examination and, in indicated cases, for surgery. The participants were not familiar with the purpose of the study, the presumptive diagnosis, or the test techniques.

Twenty-one women in the experimental and control groups, respectively, underwent both classic

and modified Phalen tests on 29 hands (15 right and 14 left) in a randomized order. A time interval of 2-3 minutes was observed between tests. The procedures were performed and evaluated by certified orthopedic traumatologists and a neurologist.

The technique for performing the classic Phalen test was as follows. The subject was asked to place their flexed elbow joints on the table so that their forearms were in a vertical position. Under the influence of gravity, the hands were flexed maximally, with the fingers remaining extended (**Fig. 1**). This position was maintained for 1 minute. If signs of median nerve compression (numbness, paresthesia, pain in all 3.5 radial fingers or in some of them) appear during this time, the test was considered positive. In the absence of any clinical manifestations of CTS, the test was considered negative [10].

The modified test is performed as follows. The subject is asked to join the back surfaces of both hands, relax the upper limbs, and, in this relaxed state, lower the elbow joints below the horizontal line [7]. This technique of lowering the elbow joints actively increases the angle of flexion in the wrist joints. The fingers should be extended during the test (**Fig. 2**). If the characteristic signs of CTS are reproduced within one minute, the test is considered positive. If these symptoms are not present, the result is considered negative.

In patients in the experimental group with positive classic and modified Phalen tests, the time during which CTS symptoms appeared while performing these tests was recorded.

Results

The results of the tests in the experimental and control groups are presented in Tables 1 and 2. In the experimental group, a negative classic Phalen provocation test was observed in two patients on both right hands. Moreover, in one patient, the test was negative on the right hand and positive on the left hand. It should also be noted that a negative response was observed in patients who did not undergo surgery. In all other 19 patients on 27 hands, the classic Phalen test was positive. In the same experimental group, the modified Phalen test was negative in one patient on the left hand. In all other 20 subjects (28 hands), the test was positive. In the control group, one participant exhibited



Fig. 1. Classic Phalen test



Fig. 2. Modified Phalen test

a positive classic Phalen test on the right hand. On all other 28 hands, it was negative. The modified Phalen test was positive on two right hands in two participants, while in the remaining 27 hands, the test was negative. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value results were determined using the generally accepted method [11].

The sensitivity of the classic Phalen test was 93%, and that of the modified test was 96%. The specificity of the classic Phalen test was 96%, and that of the modified test was 93%. The PPV of the classic Phalen test was 96%, and the negative predictive value was 93%. The PPV of the modified Phalen test was 93%, and the negative predictive value was 96%.

The time to a positive response to the classic Phalen test on 27 hands in 19 patients ranged from 4 to 50 seconds (average 18 seconds). The time to a positive response to the modified Phalen test on 28 hands in 20 patients ranged from 5 to 56 seconds (average 20 seconds).

Discussion

CTS is a compression-ischemic neuropathy of the median nerve. The median nerve is compressed due to increased carpal tunnel pressure. The diagnosis of CTS is based on medical history and clinical signs of pathology. Instrumental examination methods (EDS, ultrasound, MRI) serve as supplementary tools, used mainly for differential diagnosis. In clinical examination, great importance is attached to the use of various provocation tests. One of the most well-known and popular tests is the Phalen test [5].

According to a recent meta-analysis, the sensitivity of the Phalen test is 70% and its specificity is 80% [12]. Therefore, in the modern CTS-6 diagnostic scoring scale, the Phalen test is assigned the highest diagnostic value score of 5 points.

In the 1950s, American hand surgeon Phalen GS published scientific papers on the diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome [13]. These scientific papers described a new diagnostic provocative test, known as the wrist flexion test. The essence of the test was that when the wrist was flexed for 60 seconds, patients with CTS experienced numbness, paresthesia, or pain in all or some of the 3.5 radial fingers, i.e., the clinical picture of carpal tunnel syndrome was reproduced. Phalen explained the mechanism of the test by the fact that when the wrist was flexed, the median nerve was bent over the flexor retinaculum and subjected to compression from the proximal edge of the flexor retinaculum on the palmar surface and from the flexor tendons of the fingers on the dorsal surface. There is another reason for the compression of the median nerve. Although the carpal tunnel is anatomically an open system, it behaves like a closed space in which a certain carpal tunnel pressure is created [14]. In healthy people in a neutral hand position, the carpal tunnel pressure ranges from 2.5 to 13 mm Hg [14], whereas in patients with signs of CTS, it averages 32 mm Hg [15]. During active flexion of the wrist in patients with CTS, the carpal tunnel pressure increases to 94 mm Hg [15]. If the carpal tunnel pressure exceeds 30 mm Hg, axoplasmic transport is disrupted, causing mild paresthesia in healthy subjects. In individuals with carpal tunnel syndrome this level is 32 mm Hg. If the carpal tunnel pressure exceeds the

above level, a mechanism of pathological changes in the function and even structure of the median nerve is triggered (impaired epineural blood circulation, epineural edema, blockage of axoplasmic transport, etc.), which clinically manifests itself in symptoms characteristic of CTS [14]. Therefore, if during the Phalen test in a patient with CTS the carpal tunnel pressure exceeds the critical level by more than 3 times, it becomes clear why the clinical picture of CTS is reproduced within such a short period of time (within the first 60 seconds). It should also be emphasized that during the Phalen test, the already pathologically altered structures of the median nerve are compressed. Notably, even healthy people may experience numbness, paresthesia, and pain when carpal tunnel pressure increases during forced flexion of the wrist in the Phalen test. However, the symptoms will only appear after 10 minutes or more, rather than within the first 60 seconds, as in patients with CTS [10].

Since the description of the classic Phalen test, several modifications of this test have appeared. Technically, these modifications differ from the classic test in certain aspects. It is not entirely clear how much the modified tests differ in a positive or negative way in terms of diagnosing CTS. Therefore, we decided to compare the classic Phalen test and one of the most common and memorable modified version. The classic Phalen test differs from the modified one in certain aspects. For example, when performing the classic test, the forearms are in a vertical position, and the hands are much higher than the heart. In other words, in this case, the flexion test is combined to some extent with the elevation component, which can have a positive effect on the sensitivity and specificity of the test. When performing the modified test, the forearms are almost horizontal, and the hands are at heart level. Thus, there is virtually no combination with the elevation test. Another important distinction relates to the manner of wrist flexion. More than 40 years after first describing his test, Phalen confirmed that when performing the test, the hands should be only flexed under the action of gravity, without touching each other, and most importantly, neither the patient nor the doctor should actively bend the hands: only passive flexing due to gravity [10]. If either the patient or the physician actively bends the wrist, the difference between flexion of the wrist under the influence of gravity and flexion with external force can be as much as 20 degrees. The significance of this difference in bending angles on the test result is still unknown [16]. Therefore, considering the above differences between the classic and modified tests, we decided to compare the effectiveness of the two diagnostic tests in the same group of patients with CTS and determine the legitimacy of using either the classic or modified test.

The results of this study showed that the sensitivity of the classic Phalen test (93%) was lower than that of the modified version (96%). The specificity of the classic Phalen test (96%) was higher than that of the modified one (93%). The PPV of the classic Phalen test (96%) was higher than that of a PPV of the modified test (93%). The negative predictive value of the classic test (93%) was lower than that of a negative predictive value of the modified Phalen version (96%).

According to MacDermid JC and Wessel J [4], if the sensitivity or specificity of clinical provocation tests

is greater than 50%, such tests can be classified as “potentially useful for the diagnosis of CTS.” In our study, the classic and modified Phalen tests significantly exceeded the 50% threshold for both sensitivity and specificity. Therefore, based on the data we have presented, we can confidently conclude that both the classic and modified Phalen tests can be successfully and legitimately used to diagnose CTS.

Conclusion

The sensitivity of the classic Phalen test (93%) was slightly lower than that of the modified version (96%), while its specificity (96%) was higher than that of the modified test (93%). Due to their high specificity and sensitivity, both tests have significant diagnostic value and can be successfully used in clinical practice for diagnosing CTS.

Disclosure

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The research had no sponsor support.

References

- Genova A, Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal tunnel syndrome: a review of literature. *Cureus*. 2020 Mar;12(3):e7333. doi: 10.7759/cureus.7333
- American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of carpal tunnel syndrome Evidence-Based Clinical Practice Guideline. 2024;1-72. <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/carpal-tunnel/carpal-tunnel-2024/cts-cpg.pdf>
- Georgiew F. Provocative tests used in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Med Rehab*. 2007;11(4):7-17. [https://](https://rehmed.pl/article/93217/en)
- MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther*. 2004 Apr-June;17(2):309-319. doi: 10.1197/j.jht.2004.02.015
- Valdes K, LaStayo P. The value of provocative tests for the wrist and elbow: a literature review. *J Hand Ther*. 2013 Jan-Mar;26(1):32-43. doi: 10.1016/j.jht.2012.08.005
- Graham B. The value added by electrodiagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Dec;90(12):2587-93. doi: 10.2106/JBJS.G.01362
- Middleton SD, Anakwe RE. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2014 Nov 6;349:g6437. doi: 10.1136/bmj.g6437
- Goloborod'ko SA. A surgical method for treatment of the carpal tunnel syndrome. *Indian J Orthop*. 2000;34(1):35-8.
- Vasilinets MM, Goloborod'ko SA. A method of surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *Orthop Traum Prosth*. 2010 Oct;(1):37-40. Ukrainian. doi: 10.15674/0030-59872010137-40
- Vargas Busquets MA. Historical commentary: the wrist flexion test (Phalen sign). *J Hand Surg Am*. 1994 May;19(3):521. doi: 10.1016/0363-5023(94)90075-2
- Trevethan R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice. *Front Public Health*. 2017 Nov;5(307):1-7. doi: 10.3389/fpubh.2017.00307
- Ozdag Y, Hu Y, Hayes DS, Manzar S, Akoon A, Klena JC, Grandizio LC. Sensitivity and specificity of examination maneuvers for carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Cureus*. 2023 Jul;15(7):e42383. doi: 10.7759/cureus.42383
- Phalen GS. Spontaneous compression of the median nerve at the wrist. *J Am Med Assoc*. 1951 Apr;145(15):1128-1133. doi: 10.1001/jama.1951.02920330018006
- Wright AR, Atkinson RE. Carpal tunnel syndrome: an update for the primary care physician. *Hawaii J Health Soc Welf*. 2019 Nov;78(11 Suppl 2):6-10.
- Aboonq MS. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Jan;20(1):4-9.
- Urbano FL. Tinel's sign and Phalen's maneuver: physical signs of carpal tunnel syndrome. *Hosp Physician*. 2000 Jul;36(7):39-44.

Тест Фалена. Класика чи модерн?

І.Б. Гогінава¹, С.А. Голобородько¹, М.В. Резуненко², Г.Л. Гіоргідзе³

¹ Відділення хірургії переломів таза, Медичний центр Західної Грузії, Кутаїсі, Грузія

² Відділення травматології та ортопедії, Медичний центр Західної Грузії, Кутаїсі, Грузія

³ Відділення неврології, Медичний центр Західної Грузії, Кутаїсі, Грузія

Надійшла до редакції

10.09.2025

Прийнята до публікації

25.09.2025

Адреса для листування:

Irakli Borisovich Goginava,
Department of Pelvic Fractures
Surgery, West Georgia Medical
Center, Javakhishvili str., 83a,
Kutaisi, 4600, Georgia, e-mail:
igoginava@evex.ge

Мета: порівняти чутливість і специфічність класичного та модифікованого тесту Фалена й надати рекомендації щодо доцільності використання тестів під час діагностики синдрому каналу зап'ястка.

Матеріали і методи. В експериментальну групу було залучено 21 жінку (15 правих кистей і 14 лівих) з ознаками ідіопатичного синдрому каналу зап'ястка, у контрольну групу – також 21 жінку (15 правих кистей і 14 лівих) без характерних клінічних виявів синдрому каналу зап'ястка. Середній вік учасниць як експериментальної, так і контрольної групи становив 52 роки.

В експериментальній та контрольній групах на 29 руках у кожній у рандомізованому порядку виконано класичний і модифікований тести Фалена. Під час класичного тесту Фалена пацієнтка розташовувала на столі зігнутий ліктьовий суглоб так, щоб передпліччя перебувало у вертикальному положенні. Кисть під дією сили тяжіння наскільки можливо згиналася, пальці залишалися розігнутими. При виконанні модифікованого тесту Фалена пацієнтці пропонували з'єднати між собою тильні поверхні обох кистей, розслабити верхні кінцівки і в такому розслабленому стані опустити ліктьові суглоби нижче за горизонтальну лінію.

Результати. Чутливість класичного тесту Фалена становила 93%, модифікованого – 96%, специфічність – відповідно 96 та 93%. Прогностичність позитивного результату класичного тесту Фалена становила 96%, прогностичність негативного результату – 93%, прогностичність позитивного результату модифікованого тесту Фалена – 93%, прогностичність негативного результату – 96%.

Висновки. Чутливість класичного тесту Фалена (93%) була нижчою за чутливість модифікованого тесту (96%), а специфічність класичного тесту (96%) – вищою, ніж модифікованого (93%). Завдяки високій специфічності та чутливості обидва тести мають значну діагностичну цінність і можуть бути успішно використані при діагностиці синдрому каналу зап'ястка.

Ключові слова: синдром каналу зап'ястка; класичний тест Фалена; модифікований тест Фалена; чутливість; специфічність

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):74-76
doi: 10.25305/unj.334674

Unexpected detection of a meningioma on ^{18}F -Fluorocholine PET/CT in a prostate cancer patient

Yassir Benameur^{1,2}, Ikram Zahfir^{1,2}, Meryem Aboussabr^{1,2}, Salah Nabih Oueriagli^{1,2},
Jaafar El Bakkali^{1,2}, Omar Ait Sahel^{1,2}, Abderrahim Doudouh^{1,2}

¹Department of Nuclear Medicine,
Mohammed V Military Teaching
Hospital, Rabat, Morocco.

²Faculty of Medicine and Pharmacy,
Mohammed V University of Rabat,
Morocco.

Received: 06 July 2025

Accepted: 21 July 2025

Address for correspondence:

Yassir Benameur, Department
of Nuclear Medicine, Mohammed
V Military Teaching Hospital,
Av. Abderrahim Bouabid, Rabat,
Morocco. email: benameur.yassir@
gmail.com

A 77-year-old man with a prior diagnosis of prostate adenocarcinoma, previously treated with radiotherapy and hormone therapy, presented with rising PSA levels suggestive of biochemical recurrence. While no evidence of metastatic prostate disease was detected, the PET/CT (positron emission tomography-computed tomography) scan incidentally revealed an area of abnormal radiotracer uptake in the left temporal lobe of the brain, unrelated to the patient's known malignancy. The imaging characteristics raised the suspicion of a meningioma. A subsequent brain MRI confirmed the presence of an extra-axial lesion consistent with a meningioma. This unexpected finding highlights the additional diagnostic value of ^{18}F -fluorocholine PET/CT beyond its primary role in prostate cancer imaging, particularly in detecting clinically significant incidental intracranial lesions. This case underscores the importance of careful and systematic interpretation of imaging studies during oncologic evaluations, even in regions outside the primary area of concern.

Keywords: prostate cancer; meningioma; ^{18}F -Fluorocholine; PET-CT

Introduction

Meningiomas are the most common primary intracranial tumors, often discovered incidentally during imaging studies conducted for unrelated conditions. Although they are typically benign and asymptomatic, their detection can have significant clinical implications, particularly in oncologic patients undergoing advanced imaging for cancer surveillance. ^{18}F -fluorocholine PET/CT (^{18}F -FCH) is widely used to detect biochemical recurrence in prostate cancer due to its high sensitivity in identifying areas of increased choline metabolism. However, ^{18}F -FCH can also uncover unexpected findings, such as meningiomas, due to their elevated phospholipid metabolism. This clinical case describes the incidental discovery of a meningioma on ^{18}F -FCH PET/CT in a patient with prostate cancer and explores the clinical relevance of such findings.

Case report

A 77-year-old male with a history of prostate adenocarcinoma, initially treated with radiotherapy and hormone therapy, presented with biochemical recurrence, evidenced by a rising prostate-specific antigen (PSA) level of 2.54 ng/ml. To localize the site of recurrence, an ^{18}F -FCH PET/CT scan was performed. The scan revealed an isolated focus of moderate radiotracer uptake in the left temporal lobe of the brain, with a maximum standardized uptake value (SUV_{max} = 5.4). No other abnormal foci of ^{18}F -FCH uptake were identified from the vertex to the mid-thigh, ruling out metastatic disease or local recurrence in the prostate bed or pelvic region. The temporal lobe uptake was considered

unusual, as metastases from prostate cancer to the brain are rare, and meningiomas are typically not associated with significant ^{18}F -FCH avidity. Given the unexpected PET/CT findings, a contrast-enhanced brain MRI was performed for further characterization of the lesion. The MRI revealed a well-defined, extra-axial lesion in the left temporal lobe, measuring 16mm x 6mm. The lesion exhibited homogeneous contrast enhancement and was associated with a dural tail sign, both classic imaging features of a meningioma. No significant perilesional edema or mass effect was observed (**Fig. 1**). The imaging findings were consistent with a World Health Organization (WHO) Grade I meningioma, a benign and slow-growing tumor. The patient remained asymptomatic with respect to the meningioma, with no neurological deficits or symptoms suggestive of intracranial hypertension. Given the incidental nature of the finding and the absence of complications, no immediate surgical intervention was deemed necessary. The patient was referred to the neurosurgery department for long-term monitoring and management, with a plan for periodic imaging follow-up to assess any changes in the size or characteristics of the lesion.

Discussion

^{18}F -FCH PET/CT is widely used for restaging prostate cancer in patients with biochemical recurrence, as it has high sensitivity and specificity for detecting local and distant metastases [1]. The radiotracer ^{18}F -FCH is taken up by prostate cancer cells due to increased choline kinase activity, which is involved in phospholipid metabolism and cell membrane synthesis [2]. However,



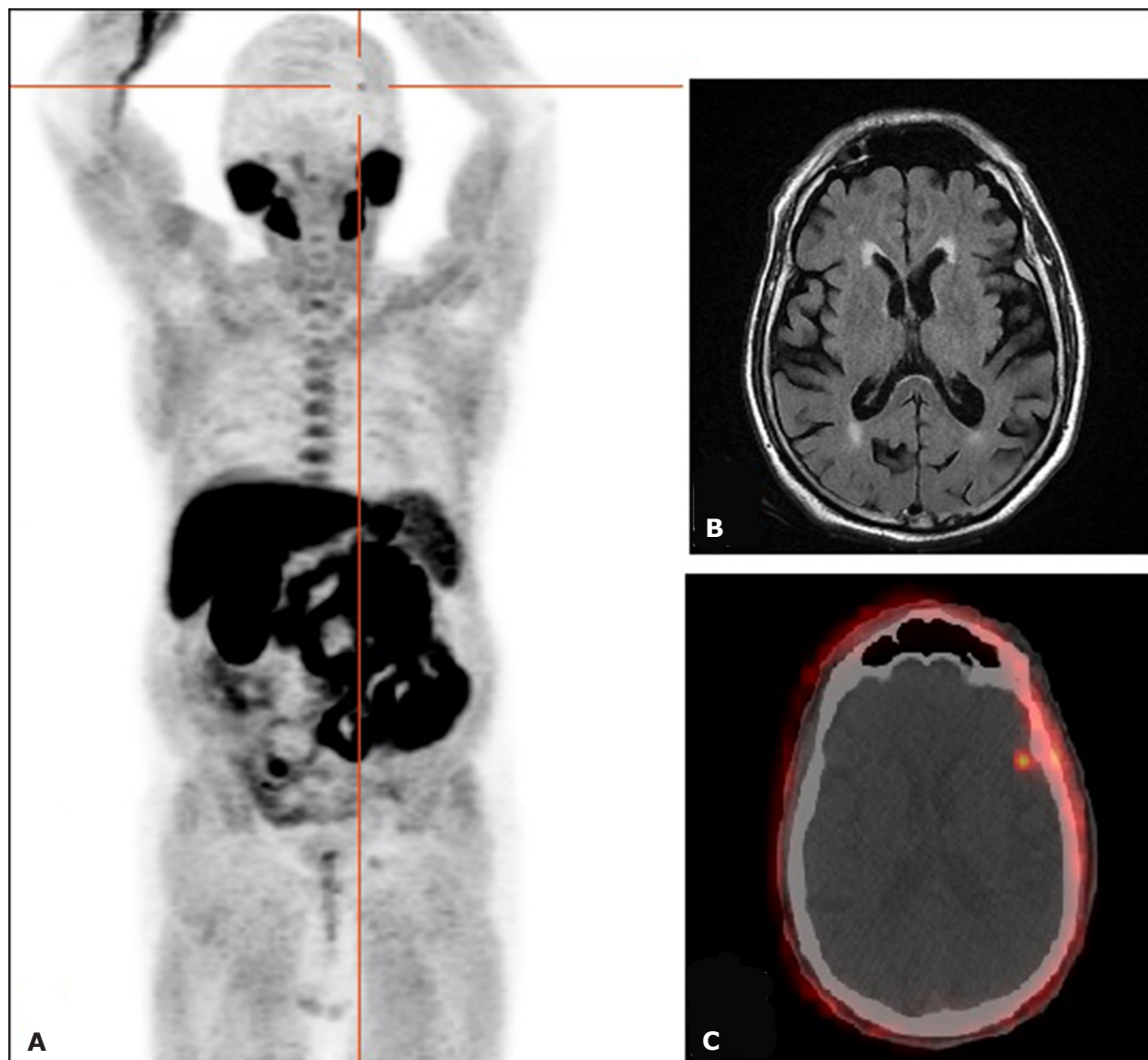


Fig. 1. A: ^{18}F -fluorocholine PET/CT MIP; B: axial Brain MRI T2 Flair; C: ^{18}F -fluorocholine PET/CT axial fusion image of the brain: an isolated uptake focus is noted in the left temporal lobe. Brain MRI confirmed the meningioma diagnosis

^{18}F -FCH uptake is not entirely specific to prostate cancer, as benign conditions and other malignancies can also exhibit radiotracer avidity [3]. In this case, the isolated focus of ^{18}F -FCH uptake in the left temporal lobe was initially suspicious for a metastatic lesion, given the patient's history of prostate adenocarcinoma. However, the absence of other abnormal foci and the subsequent MRI findings confirmed that the lesion was a meningioma.

Meningiomas are typically benign, slow-growing tumors that arise from the meninges. While they are usually detected on MRI, incidental uptake on PET/CT has been reported with various radiotracers, including ^{18}F -FCH [4]. The mechanism of ^{18}F -FCH uptake in meningiomas is not fully understood but may be related to increased cell membrane turnover or overexpression of choline transporters [2]. A study by Beheshti et al.

demonstrated that meningiomas can exhibit moderate to intense ^{18}F -FCH uptake, which can lead to diagnostic challenges in differentiating them from metastatic lesions [5]. In our case, the SUVmax of the lesion was moderate, which is consistent with previous reports of ^{18}F -FCH-avid meningiomas.

Brain MRI remains the gold standard for diagnosing meningiomas due to its superior soft tissue resolution. Typical MRI features include a well-defined, extra-axial lesion with homogeneous contrast enhancement, a dural tail sign, and occasional calcifications [6]. In this case, the MRI findings were classic for a meningioma, with no evidence of perilesional edema or mass effect. These features helped confirm the diagnosis and ruled out other possibilities, such as brain metastases or primary gliomas. Additionally, ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT imaging has proven valuable in detecting meningiomas, as it

highlights areas with increased somatostatin receptor expression, a hallmark of these tumors [7].

The incidental detection of meningiomas during imaging procedures is becoming increasingly common, largely due to the widespread use of advanced imaging modalities. Most incidental meningiomas are asymptomatic and do not require immediate intervention. According to the European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines, asymptomatic meningiomas can be managed with observation and periodic imaging, while symptomatic or growing lesions may require surgical resection or radiotherapy [8]. In this case, the patient was asymptomatic, and the decision was made to monitor the lesion with regular follow-up imaging.

Conclusion

This case underscores the importance of considering non-malignant etiologies for unexpected ^{18}F -FCH uptake, particularly in the context of prostate cancer imaging. It also highlights the complementary roles of PET/CT and MRI in characterizing intracranial lesions. While ^{18}F -FCH PET/CT is highly valuable for restaging prostate cancer, clinicians should be aware of its limitations and the potential for incidental findings that may require further investigation. Future studies are needed to better understand the mechanisms of ^{18}F -FCH uptake in meningiomas and to establish guidelines for managing such incidentalomas in oncologic patients.

Disclosure

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest in this study.

Acknowledgments

None.

References

1. Vali R, Loidl W, Pirich C, Langesteger W, Beheshti M. Imaging of prostate cancer with PET/CT using (^{18}F) -Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan 15;5(2):96-108.
2. Henriksen G, Herz M, Hauser A, Schwaiger M, Wester HJ. Synthesis and preclinical evaluation of the choline transport tracer deshydroxy- $[(^{18}\text{F})]$ fluorocholine ($[(^{18}\text{F})]$ dOC). *Nucl Med Biol*. 2004 Oct;31(7):851-8. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2004.05.004
3. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, Rubello D. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2013 May;38(5):305-14. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182867f3c
4. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, Preusser M, Le Rhun E, Vogelbaum MA, Zadeh G, Dhermain F, Weller M, Langen KJ, Tonn JC. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol*. 2017 Nov 29;19(12):1576-1587. doi: 10.1093/neuonc/nox112
5. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langesteger W. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010 Mar;254(3):925-33. doi: 10.1148/radiol.09090413
6. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics*. 1991 Nov;11(6):1087-106. doi: 10.1148/radiographics.11.6.1749851
7. Einhellig HC, Siebert E, Bauknecht HC, Tietze A, Graef J, Furth C, Schulze D, Miszczuk M, Bohner G, Schatka I, Makowski MR. Comparison of diagnostic value of ^{68}Ga -DOTATOC PET/MRI and standalone MRI for the detection of intracranial meningiomas. *Sci Rep*. 2021 Apr 27;11(1):9064. doi: 10.1038/s41598-021-87866-9
8. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, Preusser M, Minniti G, Lund-Johansen M, Lefranc F, Houdart E, Sallabanda K, Le Rhun E, Nieuwenhuizen D, Tabatabai G, Soffietti R, Weller M. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol*. 2021 Nov 2;23(11):1821-1834. doi: 10.1093/neuonc/noab150

Неочікуване виявлення менингіоми на ПЕТ/КТ з ^{18}F -флуорохоліном у пацієнта з раком простати

Ясір Бенамер ^{1,2}, Ікрам Захфір ^{1,2}, Мер'єм Абуссабр ^{1,2}, Салах Набіх Уеріаглі ^{1,2}, Джаафар Ель Баккалі ^{1,2}, Омар Айт Сахель ^{1,2}, Абдеррахім Дудух ^{1,2}

¹ Кафедра ядерної медицини, Військовий навчальний шпиталь Мохаммеда V, Рабат, Марокко
² Медичний та фармацевтичний факультет, Університет Мохаммеда V, Рабат, Марокко

Надійшла до редакції 06.07.2025
 Прийнята до публікації 21.07.2025

Адреса для листування:

Yassir Benamer, Department of Nuclear Medicine, Mohammed V Military Teaching Hospital, Av. Abderrahim Bouabid, Rabat, Morocco, email: benamer.yassir@gmail.com

Опис випадку. Чоловік віком 77 років із раніше діагностованою аденокарциномою передміхурової залози, який проходив лікування променевою та гормональною терапією, звернувся з приводу зростання рівня простатспецифічного антигену, що свідчило про біохімічний рецидив. Під час обстеження не виявлено ознак метастатичного ураження передміхурової залози, але випадково зафіксовано ділянку патологічного накопичення радіофармпрепарату в лівій скроневій частці головного мозку, що не було пов'язано з відомим злоякісним процесом у пацієнта. Характеристики візуалізації дали підставу запідозрити менингіому. Магнітно-резонансна томографія головного мозку підтвердила наявність екстрааксiального утворення, сумісного з менингіомою. Ця неочікувана знахідка свідчить про додаткову діагностичну цінність позитронно-емісійної комп'ютерної томографії із ^{18}F -флуорохоліном, окрім провідної ролі, яку відіграє це дослідження у візуалізації раку передміхурової залози, зокрема для виявлення клінічно значущих випадкових внутрішньочерепних утворень. Представлений випадок наголошує на важливості ретельної та систематичної інтерпретації результатів візуалізаційних досліджень під час онкологічних обстежень навіть у ділянках поза основною зоною уваги.

Ключові слова: рак передміхурової залози; менингіома; ^{18}F -флуорохолін; ПЕТ-КТ