

# CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2023. január 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

**Stroke-szerű laesiók jellegzetességei agyi képalkotó vizsgálatokkal (English)**

Josef Finsterer

**A tudatos jelenlét alapú beavatkozások hatásai a stroke utáni rehabilitációban (Hungarian)**

Udvardi Veronika, Szabó Gábor, Fazekas Gábor

**Az atrófiát és a fehérállomány-változásokat értékelő módosított vizuális MRI-értékelő skála interrater megbízhatósága (English)**

Melek Kandemir Yilmaz, Zehra Betul Yalciner, M. Savaş Tepe

**A haematopoeticus őssejt-transzplantáció hatása az életminőségre és a pszichés tünetekre (English)**

Janicsák Henrietta, Masszi Tamás, Reményi Péter, Gabor S. Ungvari, Gazdag Gábor

**Ultragang-vezérelt botulinum neurotoxin terápiában részesülő COL-CAP módszer szerint klasszifikált cervicális dystoniás betegek klinikai jellemzői (English)**

Szabó Máté, Do Kiem Dániel, Gárdián Gabriella, Szpisjak László, Salamon András, Klivényi Péter, Zádori Dénes

**A műtéti felkészítés hatásának vizsgálata gerincműtétet követően (Hungarian)**

Sütő Judit, Klekner Almos, Nagy János, Szemán-Nagy Anita

**A transzplantáció előtti és utáni elektroencefalográfiás vizsgálatok értékelése haematopoeticus őssejttranszplantált betegeknél (English)**

Figen Yavlal, Belma Doğan Güngen, Yeşim Güzey Aras, Yusuf Çelik

**Izolált IgG4 hypertrophias pachymeningitis agyideg-érintettséggel (English)**

Faragó Péter, Kincses Zsigmond Tamás, Kovács László, Hortobágyi Tibor, Despotov Katalin, Radics Bence, Klivényi Péter, Tajti János

**Újabb STUB1 génmutáció okozta SCA48 egy magyar páciensnél (English)**

Szpisjak László, Salamon András, Németh L. Viola, Szépfalusi Noémi, Maróti Zoltán, Kalmár Tibor, Zimmermann Aliz, Zádori Dénes, Klivényi Péter

**Characteristics of stroke-like lesions on cerebral imaging (English)**

Josef Finsterer

**The effects of mindfulness-based interventions in post-stroke rehabilitation (Hungarian)**

Veronika Udvardi, Gábor Szabó, Gábor Fazekas

**Interrater reliability of modified visual MRI rating scale assessing atrophy and white matter changes (English)**

Melek Kandemir Yilmaz, Zehra Betul Yalciner, M. Savaş Tepe

**Impact of the type of hematopoietic stem-cell transplant on quality of life and psychopathology (English)**

Henrietta Janicsák, Tamás Masszi, Péter Reményi, Gabor S. Ungvari, Gábor Gazdag

**Clinical features of cervical dystonia patients classified by the COL-CAP concept and treated with ultrasound-guided botulinum neurotoxin (English)**

Máté Szabó, Dániel Do Kiem, Gabriella Gárdián, László Szpisjak, András Salamon, Péter Klivényi, Dénes Zádori

**The effect of surgical psychoeducation on the outcome of spinal surgery (Hungarian)**

Judit Sütő, Almos Klekner, János Nagy, Anita Szemán-Nagy

**Evaluation of pre- and post-transplant electroencephalographic examination in hematopoietic stem cell transplant patients (English)**

Figen Yavlal, Belma Doğan Güngen, Yeşim Güzey Aras, Yusuf Çelik

**Isolated IgG4 hypertrophic pachymeningitis with cranial nerve involvement (English)**

Péter Faragó, Zsigmond Tamás Kincses, László Kovács, Tibor Hortobágyi, Katalin Despotov, Bence Radics, Péter Klivényi, János Tajti

**Novel heterozygous STUB1 gene mutation causes SCA48 in a Hungarian patient (English)**

László Szpisjak, András Salamon, Viola L. Németh, Noémi Szépfalusi, Zoltán Maróti, Tibor Kalmár, Aliz Zimmermann, Dénes Zádori, Péter Klivényi

# CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2023. január 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

HIVATALOS LAPJA



L

M

Chief Editor • Főszerkesztő: **Tajti János** Szeged  
Managing Editor • Felelős szerkesztő: **Kovács Tibor** Budapest  
Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár: **Hornya Csilla** Budapest

#### TULAJDONOSI SZERKESZTŐSÉG

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

#### TANÁCSADÓI SZERKESZTŐSÉG

**Bereczki Dániel** (Budapest)  
**Bodosi Mihály** (Szeged)  
**Dóczi Tamás** (Pécs)  
**Freund Tamás** (Budapest)  
**Janka Zoltán** (Szeged)  
**Janszky József** (Pécs)  
**Kenéz József** (Budapest)

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

#### INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET

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



Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
havonta megjelenő szakfolyóirat  
Impakt faktor: 0,708 (2021)  
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme  
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.  
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD  
Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika/Department of  
Neurology, Semmelweis University  
Telefon: (36-1) 210-0337; fax: (36-1) 210-1368;  
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,  
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu>  
A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati Szemlében közölt  
hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.  
Előfizetési díj egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év  
Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év  
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár  
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:  
minimum 15 000 Ft + áfa/év  
Csak online előfizetés:  
Intézményi 9000 Ft + áfa/év  
Egyéni bruttó 6000 Ft/év  
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft  
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú bankszámlá-  
ra utalja át az előfizetési díjat.  
© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
Minden jog fenntartva.



a LifeTime Media egészségügyi divíziója

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

A kiadó munkatársai:  
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita  
Korrekter: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Sándor Zsolt  
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán

Nyomdai munkák:  
Vareg Hungary Kft.  
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató  
Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt.  
(1900 Budapest).  
Kézbesítéssel kapcsolatos információk:  
(36-1) 767-8262.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

**Stroke-szerű laesiók jellegzetességei agyi képalkotó vizsgálatokkal (English)**..... 5  
Josef Finsterer

**A tudatos jelenlét alapú beavatkozások hatásai a stroke utáni rehabilitációban (Hungarian)**..... 11  
Udvardi Veronika, Szabó Gábor, Fazekas Gábor

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

**Az atrófiát és a fehérállomány-változásokat értékelő módosított vizuális MRI-értékelő skála interrater megbízhatósága (English)** ..... 19  
Melek Kandemir Yilmaz, Zehra Betul Yalciner, M. Savaş Tepe

**A haematopoeticus őssejt-transzplantáció hatása az életminőségre és a pszichés tünetekre (English)**..... 25  
Janicsák Henrietta, Masszi Tamás, Reményi Péter, Gabor S. Ungvari, Gazdag Gábor

**Ultrahang-vezérelt botulinum neurotoxin terápiában részesülő COL-CAP módszer szerint klasszifikált cervicalis dystoniás betegek klinikai jellemzői (English)**..... 37  
Szabó Máté, Do Kiem Dániel, Gárdián Gabriella, Szpisjak László, Salamon András, Klivényi Péter, Zádori Dénes

**A műtéti felkészítés hatásának vizsgálata gerincműtétet követően (Hungarian)**..... 46  
Sütő Judit, Klekner Álmos, Nagy János, Szemán-Nagy Anita

**A transzplantáció előtti és utáni elektroencefalográfiás vizsgálatok értékelése haematopoeticus őssejttranszplantált betegeknél (English)** ..... 51  
Figen Yavlal, Belma Doğan Güngen, Yeşim Güzey Aras, Yusuf Çelik

ESETISMERTETÉSEK

**Izolált IgG4 hypertrophiás pachymeningitis agyideg-érintettséggel (English)** ..... 58  
Faragó Péter, Kincses Zsigmond Tamás, Kovács László, Hortobágyi Tibor, Despotov Katalin, Radics Bence, Klivényi Péter, Tajti János

**Újabb STUB1 génmutáció okozta SCA48 egy magyar páciensnél (English)** ..... 63  
Szpisjak László, Salamon András, Németh L. Viola, Szépfalusi Noémi, Maróti Zoltán, Kalmár Tibor, Zimmermann Aliz, Zádori Dénes, Klivényi Péter

REVIEW ARTICLES

**Characteristics of stroke-like lesions on cerebral imaging (English)**..... 5  
Josef Finsterer

**The effects of mindfulness-based interventions in post-stroke rehabilitation (Hungarian)** ..... 11  
Veronika Udvardi, Gábor Szabó, Gábor Fazekas

ORIGINAL ARTICLES

**Interrater reliability of modified visual MRI rating scale assessing atrophy and white matter changes (English)** ..... 19  
Melek Kandemir Yilmaz, Zehra Betul Yalciner, M. Savaş Tepe

**Impact of the type of hematopoietic stem-cell transplant on quality of life and psychopathology (English)** ..... 25  
Henrietta Janicsák, Tamás Masszi, Péter Reményi, Gabor S. Ungvari, Gábor Gazdag

**Clinical features of cervical dystonia patients classified by the COL-CAP concept and treated with ultrasound-guided botulinum neurotoxin (English)** ..... 37  
Máté Szabó, Dániel Do Kiem, Gabriella Gárdián, László Szpisjak, András Salamon, Péter Klivényi, Dénes Zádori

**The effect of surgical psychoeducation on the outcome of spinal surgery (Hungarian)**..... 46  
Judit Sütő, Álmos Klekner, János Nagy, Anita Szemán-Nagy

**Evaluation of pre- and post-transplant electroencephalographic examination in hematopoietic stem cell transplant patients (English)** ..... 51  
Figen Yavlal, Belma Doğan Güngen, Yeşim Güzey Aras, Yusuf Çelik

CASE REPORTS

**Isolated IgG4 hypertrophic pachymeningitis with cranial nerve involvement (English)**..... 58  
Péter Faragó, Zsigmond Tamás Kincses, László Kovács, Tibor Hortobágyi, Katalin Despotov, Bence Radics, Péter Klivényi, János Tajti

**Novel heterozygous STUB1 gene mutation causes SCA48 in a Hungarian patient (English)** ..... 63  
László Szpisjak, András Salamon, Viola L. Németh, Noémi Szépfalusi, Zoltán Maróti, Tibor Kalmár, Aliz Zimmermann, Dénes Zádori, Péter Klivényi



A folyóirat tartalma a [www.eLitMed.hu](http://www.eLitMed.hu) portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Richter Gedeon Nyrt. (2. borítóoldal), Sanofi-Aventis Zrt. (4. oldal), RadiVert MR Diagnosztikai Központ (10. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (18. oldal), Ipsen Pharma Hungary Kft. (36. oldal), Roche Magyarország Kft. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archíválja.

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

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





ÖSSZEFOGLALÓ  
KÖZLEMÉNY

REVIEW ARTICLE

# Characteristics of stroke-like lesions on cerebral imaging

Josef FINSTERER 

Neurology and Neurophysiology Center, Vienna, Austria

 | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0005> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## Stroke-szerű laesiók jellegzetességei agyi képalkotó vizsgálatokkal

Finsterer J, MD, PhD

### Correspondent:

Josef FINSTERER, MD, PhD,  
Neurology and Neurophysiology Center; Postfach 20,  
1180 Vienna, Austria.  
Phone +43-1-5861075,  
fax +43-1-5861075,  
e-mail: [fifigs1@yahoo.de](mailto:fifigs1@yahoo.de)  
<https://orcid.org/0000-0003-2839-7305>

### Érkezett:

2021. augusztus 28.

### Elfogadva:

2021. október 10.

**Objective** – Stroke-like lesions (SLLs) are pathognomonic for mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome but occur in other mitochondrial and non-mitochondrial disorders as well. This mini-review aims at summarising and discussing recent findings to open up future perspectives how to manage this fleeting phenomenon.

**Results** – Typically, SLLs are dynamic lesions, which increase in size and intensity to regress after a nadir. SLLs are incongruent with a vascular territory, originate frequently from the cortex to spread subcortically, can be monofocal or multifocal, run through an acute (attack) and chronic (remission) stage, and may either completely disappear or end up as laminar cortical necrosis, white matter lesion, subcortical atrophy, cyst, or the toenail sign. On cerebral CT, SLLs are hypodense. SLLs can be best visualized on multimodal MRI showing up as hyperintensity on T2, FLAIR, DWI, and PWI, and as hypointensity on OEF-MRI. On MR-spectroscopy, SLLs typically present with a decreased N-acetyl-aspartate peak and an increased lactate peak. DTI in acute SLLs reveals reduced connectivity, increased global efficiency, and reduced focal efficiency. Tc-HMPAO SPECT of SLLs indicates hyperperfusion and L-iomazenil SPECT reduced tracer uptake. FDG-PET typically shows hypometabolism within a SLL.

**Conclusion** – SLLs present with typical findings on various imaging modalities but the combination of cerebral CT, multimodal MRI, MRS, and PET clearly delineate a SLL from other acute or chronic cerebral lesions.

**Célkitűzés** – A stroke-szerű laesiók (stroke-like lesion, SLL) a mitochondriális encephalopathia, a tejsavas acidózis és a stroke-szerű epizód szindróma (stroke-like episodes syndrome, MELAS) jellegzetességei, de egyéb mitochondriális és nem mitochondriális betegségekben is előfordulnak. Rövid áttekintésem az SLL-ekkel kapcsolatos legújabb eredmények tárgyalja és foglalja össze abból a célból, hogy bemutassa, a jövőben hogyan lehet majd menedzselni ezt a változatos jelenséget.

**Eredmények** – Az SLL-ek tipikus formájukban dinamikus laesiók, amiknek először nő a méretük és az intenzitásuk, majd egy maximum elérése után regrediálnak. Kialakulásuk nem mutat szoros összefüggést az erek ellátási területével, gyakran kérgi eredetűek és subcorticalisan terjednek, mono- és multifokálisak egyaránt lehetnek, akut és krónikus fázisuk is van (roham, majd remisszió), lehetséges, hogy teljesen felszívódnak, de olyan is van, ami laminaris corticalis necrosis-sal, fehérállomány-laesióval, subcorticalis atrófiával, cystakialakulással vagy toenail-jel kialakulásával végződik. Az agyi CT-felvételen az SLL-ek hypodensitásként ábrázolódnak. Legjobban multimodális MR-felvételen vizualizálhatók, T2-, FLAIR-, DWI- és PWI-hiperintenzitásként, valamint OEF-MR-hipointenzitásként. MR-spektroszkópos felvételen az SLL tipikusan csökkent N-acetil-aszpartát-csúccsal és megnövekedett laktátcúccsal jelentkeznek. A DTI akut SLL esetén csökkent konnektivitást, megnövekedett globális effektivitást és csökkent fokális effektivitást mutat. Az SLL Tc-HMPAO SPECT-vizsgálata hiperperfúziót jelez, míg az L-iomazenil SPECT-vizsgálat csökkent tracer-felvételt. Az FDG-PET-vizsgálat általában az SLL-en belüli hipometabolizmust mutatja.

**Következtetés** – Az SLL a különböző képalkotó modalitásokra tipikus jellegzetességekkel ábrázolódnak, de az agyi CT, a multimodális

**Keywords:** stroke-like episode, stroke-like lesion, MELAS, magnetic resonance imaging, FDG-PET, oxidative stress

MR, az MR-spektroszkópia és a PET kombinációja révén pontosan elkülöníthető a többi akut vagy krónikus cerebrális laesiótól.

**Kulcsszavak:** stroke-szerű epizód, stroke-szerű laesio, MELAS, mágnesrezonanciás képalkotás, FDG-PET, oxidatív stressz

Stroke-like episodes (SLEs) are a hallmark of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome but can occur in other mitochondrial disorders (MIDs) or non-MIDs as well<sup>1,2</sup>. The morphological equivalent of a SLE on cerebral imaging is the stroke-like lesion (SLL)<sup>1</sup>. SLLs are typically dynamic lesions, which increase in size and intensity during a period of up to one month to regress thereafter within days, weeks, or months. SLLs are not confined to a vascular territory and usually originate from a cortical nucleus to spread subcortically. However, occasionally, SLLs occur exclusively with a subcortical distribution<sup>3</sup>. SLLs can be monofocal or multifocal, and may occur one by one, such that several SLLs of different age may co-exist<sup>3</sup>.

Despite recent advances in the characterisation of SLLs on imaging<sup>4</sup>, there is still no consensus on how to define this fluctuating cerebral abnormality on imaging. Furthermore, the pathogenesis of SLLs remains unclear despite various proposals to explain the enigma. The most commonly discussed pathogenetic hypotheses include the epileptogenic, vascular, and metabolic hypothesis<sup>5</sup>. Recently, it was also proposed that disruption of the blood brain barrier (BBB) may have a causative role<sup>6</sup>.

SLLs can be best visualised on multimodal MRI but they can be identified also on cerebral CT (CCT). Additionally, MR-spectroscopy (MRS), diffusion tensor imaging (DTI), single photon emission computed tomography (SPECT), and fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) reveal a typical pattern of SLLs. This mini-review aims at summarising and discussing recent findings to open up future perspectives how to manage this fleeting phenomenon.

## Method

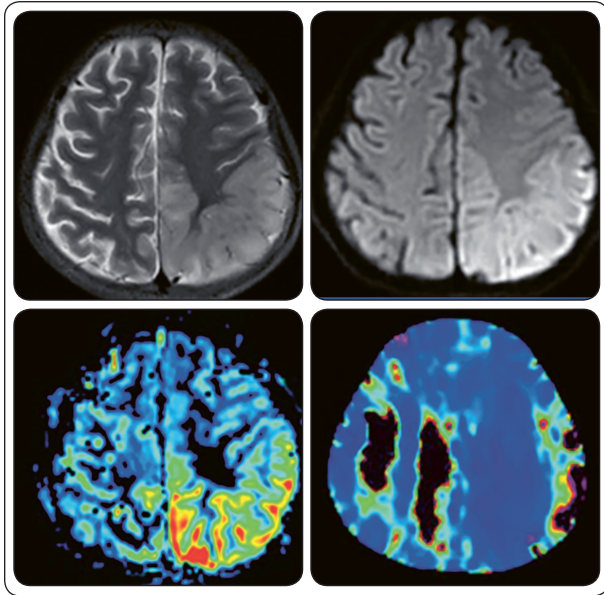
A PubMed search applying the search terms “stroke-like episode”, “stroke-like lesion”, “laminar cortical necrosis”, “pseudolaminar necrosis”, “toenail sign”, “mtDNA”, “mitochondrial”, “mutation”, and “MELAS” combined with “imaging”, “cerebral computed tomography”, “magnetic resonance”, “multimodal”, “magnetic resonance angiography”, “magnetic resonance spectroscopy”, “diffusion tensor imaging”, “SPECT”, and FDG-PET was carried out. After screening the abstracts, articles in English which reported human studies with cerebral imaging techniques of patients with a mitochondrial disorder (MID) that manifested with a SLE were identified. Included were only full-text articles that described in detail morphology and functional findings in SLLs.

graph”, “magnetic resonance”, “multimodal”, “magnetic resonance angiography”, “magnetic resonance spectroscopy”, “diffusion tensor imaging”, “SPECT”, and FDG-PET was carried out. After screening the abstracts, articles in English which reported human studies with cerebral imaging techniques of patients with a mitochondrial disorder (MID) that manifested with a SLE were identified. Included were only full-text articles that described in detail morphology and functional findings in SLLs.

## Results

### CCT

Only few reports about SLLs on CCT in patients with a SLE are available<sup>7</sup>. In all these patients the SLL showed up as homogeneous hypodensity not confined to a vascular territory. An example is a 48 years old Palestine female with MELAS in whom CCT revealed a hypodense lesion in the left parietal lobe<sup>7</sup>. In a study of 7 pediatric patients with MELAS, CCT showed a hypodense lesion in the left parieto-occipital region and at follow-up, 13 days later, a hypodense lesion in the right parieto-occipital region<sup>8</sup>. Hypodensity of the SLL has been also reported in a 38 years old female with MELAS<sup>9</sup>. SLLs on CCT are frequently associated with calcifications of the basal ganglia or the dentate nucleus. Application of contrast medium and CT angiography is crucial to delineate a SLL from various differentials, such as focal edema, tumour, or ischemic stroke. In case of a tiny tumour with big perifocal edema mimicking ischemic stroke, enhancement of the tumour can help identifying the underlying tumour. A small tumour with large bleeding where the large clot compresses and masquerades the tumour can resemble haemorrhagic stroke. Other differentials that need to be ruled out before establishing the diagnosis “SLL” include Wernicke encephalopathy, drug abuse encephalopathy, post ictal phenomena, posterior, reversible encephalopathy syndrome (PRES) and stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome.



**Figure 1.** MRI of a 14-year-old boy with MELAS with an acute SLL 9 days after onset showing high signal and swelling of left parietal lobe on T2WI image (upper left) and DWI image (upper right). Increased CBF is depicted in the lesion on the CBF map (lower left). The OEF is markedly decreased across the brain, especially in the lesion region (lower right). [reproduced from Yu et al, *Plos-One* 2013;8(11) (with permission)]

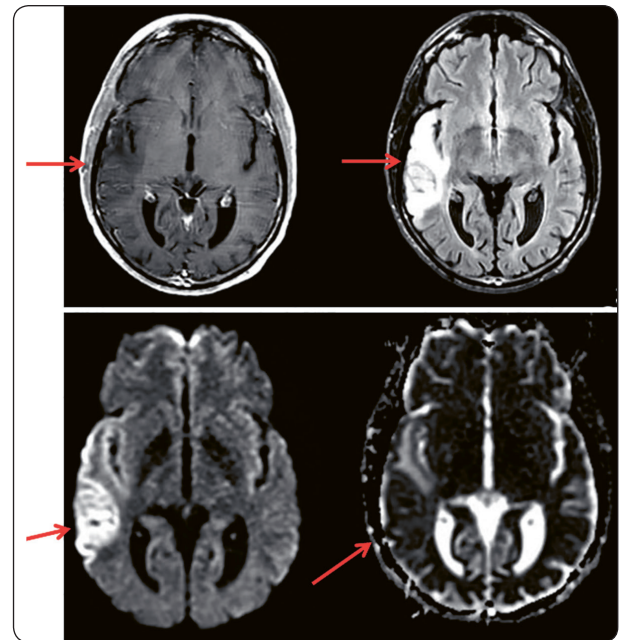
## MRI

On MRI SLLs are characterised by hyperintensity on T2, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), diffusion weighted imaging (DWI), and perfusion weighted imaging (PWI) (**Figure 1**)<sup>1</sup>. SLLs are hypointense on oxygen-extraction fraction (OEF)-MRI, indicating that impaired oxidative metabolism within neurons is no longer capable of metabolising oxygen and to meet peak metabolic demands (figure 1). As a compensatory mechanism these areas of hypometabolism are hyperperfused, as indicated on PWI and Tc-HMPAO SPECT (**Figure 1**)<sup>10</sup>. Hypometabolism within an SLL may not only be documented by OEF-MRI but also by FDG-PET showing that the neuronal glucose metabolism is decreased<sup>11</sup>. Apparent diffusion coefficient (ADC) maps are hardly useful to characterise SLLs, as they may be hyperintense, isointense, or hypointense, depending on the stage of the SLL (**Figure 2**)<sup>12</sup>. In areas not affected by the SLL, ADC may be higher than in healthy controls<sup>13</sup>. In a recent study it has been found that the cortical portions of a SLL represent a cytotoxic edema (DWI hyperintense, ADC hypointense), whereas the subcortical portions represent a vasogenic edema (DWI hyperintense, ADC hyperintense)<sup>14</sup>. These may give rise to mixing up SLL with ischemic stroke but other imaging techniques may help to correctly identify the SLL.

SLL run through various stages. The acute stage of a SLL (attack stage) is characterised by hyperintensity on T2, FLAIR, DWI, and PWI (hyperperfusion)<sup>12</sup>, hypointensity on OEF-MRI, hyperperfusion on Tc-HMPAO SPECT, and hypometabolism on FDG-PET. The SLL is hypointense on T1 and does not enhance upon gadolinium<sup>9</sup>. The chronic stage of a SLL (remission stage) is characterised by regression of the hyperintensities and hypoperfusion, and successive normalisation of FDG-PET. SLLs may occur in a monofocal or multifocal distribution. SLLs may not only occur supratentorially but also infratentorially, including the cerebellum. Multifocal SLLs can be of different stages as they may develop one by one. SLLs may resolve spontaneously without a residual lesion but can also end up as white matter lesion, laminar cortical necrosis, focal subcortical atrophy, cyst, or as toenail sign<sup>1</sup>. Differentials that need to be ruled out on MRI include Wernicke encephalopathy, drug abuse encephalopathy, post ictal phenomena, PRES, and SMART syndrome.

## MRS

With regard to 1H-MRS, SLLs present with a decrease in N-acetyl-aspartate (NAA) and an increase in lactate<sup>10</sup>.



**Figure 2.** Multimodal, cerebral MRI of a patient with MELAS manifesting with hearing loss and acute onset seizures showing a typical SLL in the right posterior temporal lobe with hypointensity on T1 (upper left), hyperintensity on T2 (upper right), hyperintensity on DWI (lower left), and isointensity on ADC (lower right) [reproduced from Liu et al, *J Magn Reson Imaging* 2013;37 (with permission)]

MR spectroscopy of SLLs may not only show a lactate peak within the SLL but also in the surrounding area<sup>15</sup>.

## SPECT

With regard to Tc-HMPAO single photon emission computed tomography (SPECT) findings for SLLs in MELAS, an overall trend of hyperperfusion in the acute stage, which is within 1 month of onset of the SLE, and hypoperfusion in the chronic stage, which starts one month after onset of the SLE, has been reported<sup>10</sup>. Remarkable hyperperfusion may be particularly found if SLLs are associated with seizures<sup>16</sup>. In the hyperacute stage of a SLL (2nd day after onset) Tc-HMPAO SPECT may show hypoperfusion followed by hyperperfusion on day 3<sup>17</sup>. Hyperperfusion during an acute SLL has been also reported in a single patient undergoing Xenon-CT<sup>18</sup>. Hyperperfusion in acute SLLs is in accordance with temporary vasodilation of the left posterior cerebral artery (PCAS) and the left middle cerebral artery (MCAS) in a MELAS patient with a left occipital SLL<sup>19</sup>. Vasodilation in this patient was documented by MR angiography (MRA) and computed tomography angiography (CTA)<sup>19</sup>. In a SPECT study of a 31 years old female with MELAS, manifesting as SLE with focal seizures of the right hand, 123I-iomazenil SPECT showed reduced tracer uptake in the corresponding left post-central gyrus<sup>20</sup>. The lesion was hyperintense on FLAIR. Hyperintensity completely disappeared one month after onset of the SLE. In contrast, 123I-iomazenil SPECT still showed the reduced tracer uptake in this area<sup>20</sup>. It was concluded that reduced cortical benzodiazepine receptor binding potential on late images of 123I-iomazenil SPECT indicates neuronal damage in the cortex and that this damage may persist despite normalisation on MRI<sup>20</sup>.

## FDG-PET

Only few FDG-PET studies of SLLs have been carried out so far. Usually FDG-PET shows hypometabolism within SLLs<sup>11</sup>. In a study of 4 patients with MELAS, 6 patients with external ophthalmoplegia, and 5 patients with mitochondrial myopathy, cerebral glucose uptake was impaired particularly in the occipital and temporal regions in all patients disregarding the presence or absence of clinical cerebral manifestations<sup>21</sup>. Unfortunately, it was

not indicated how many of these patients presented with an acute SLE. In a study of a MELAS patient by means of a combination of a double PET method with the tracers [(62)Cu]-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) ((62)Cu-ATSM) and [(18)F]-fluorodeoxyglucose ((18)FDG) to visualise regional oxidative stress and glucose metabolism and blood flow in SLLs non-invasively and rapidly, it was demonstrated that oxidative stress and hyperemia along with increased glucose metabolism play a crucial role in the pathogenesis of SLLs<sup>22</sup>.

## DTI

In a recent DTI study of MELAS patients with SLEs Wang et al. identified four dynamic functional connectivity (dFC) states<sup>4</sup>. Particularly in the acute stage of a SLL MELAS patients spent more time in a state with weaker

**Table 1.** *Imaging identifiers of SLLs*

Imaging modality	Acute (attack) stage	Chronic (remission) stage
CCT		
Native images	hypodense	hypodense
CTA	vasodilation	nr
MRI		
T1	hypointense	nr
T2	hyperintense	hyperintense
FLAIR	hyperintense	hyperintense
DWI	hyperintense	hyperintense
PWI	hyperintense	hypointense
OEF-MRI	hypointense	nr
MRA	vasodilation	nr
Enhancement	none	nr
MRS	NAA ↓, lactate ↑	nr
SPECT		
Tc-HMPAO	hyperperfusion*	hypoperfusion
Iomazenil	tracer uptake ↓	tracer uptake ↓
PET		
FDG	hypometabolism	nr
DTI		
Connectivity	↓	nr
Global efficiency	↑	↓
Local efficiency	↓	↑
fMRI		
Spontaneous activity	↓	recovering

NAA: N-acetyl-aspartate, nr: not reported, \*: in the hyperacute stage (day 1-2) hypoperfusion has been reported



connectivity and less time in states with stronger connectivity. In addition, volumes of acute SLLs were positively correlated with mean dwell time and negatively correlated with the number of transitions. Furthermore, acute SLLs exhibited significantly increased global efficiency and decreased local efficiency compared to controls and chronic SLLs<sup>4</sup>. Chronic SLLs only showed significantly decreased local efficiency compared to controls. It was concluded that there are similar and distinct dFC alterations within SLLs during the acute and chronic stages, providing novel insights for understanding the neuropathological mechanisms of SLLs<sup>4</sup>. In a single MELAS patient presenting with a SLL, DTI revealed volume loss in the chronic stage of the SLL<sup>23</sup>.

## fMRI

In one of the few fMRI studies, in 20 patients experiencing an acute SLL (attack stage) and 20 patients in the remission stage, Wang et al. found that spontaneous cerebral activity was decreased within the area of the SLL and that spontaneous activity was less decreased beyond the SLL area<sup>24</sup>. It was concluded that the fractional amplitude of low frequency fluctuations in the left precuneus may be a useful biomarker for monitoring the disease status in MELAS<sup>24</sup>.

## References

1. Finsterer J, Aliyev R. Metabolic stroke or stroke-like lesion: Peculiarities of a phenomenon. *J Neurol Sci* 2020;412:116726. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116726>
2. Finsterer J. Mitochondrial metabolic stroke: Phenotype and genetics of stroke-like episodes. *J Neurol Sci* 2019;400:135-41. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.03.021>
3. Hongo Y, Kaneko J, Suga H, Ishima D, Kitamura E, Akutsu T, et al. A cluster of disseminated small cortical lesions in MELAS: its distinctive clinical and neuroimaging features. *J Neurol* 2019;266:1459-72. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09314-z>
4. Wang R, Sun C, Lin J, Chen N, Hu B, Liu X, et al. Altered dynamic functional connectivity in patients with Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (MELAS) at acute and chronic stages: Shared and specific brain connectivity abnormalities. *J Magn Reson Imaging* 2020:e27353. <https://doi.org/10.1002/jmri.27353>
5. Finsterer J. The metabolic hypothesis is more likely than the epileptogenic hypothesis to explain stroke-like lesions. *Wellcome Res Res* 2020;5:51. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15758.1>
6. Malaquias MJ, Martins RC, Oliveira J, Freixo JP, Magalhães M. MYORG gene disease-causing variants in a family with primary familial brain calcification presenting with stroke-like episodes. *Clin Genet* 2020. <https://doi.org/10.1111/cgge.13836>
7. Cai SS, von Coelln R, Kouo TJ. Migratory stroke-like lesions in a case of adult-onset mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome and a review of imaging findings. *Radiol Case Rep* 2016;11:425-9. <https://doi.org/10.1016/j.radr.2016.09.003>
8. Kim IO, Kim JH, Kim WS, Hwang YS, Yeon KM, Han MC. Mitochondrial myopathy-encephalopathy-lactic acidosis-and-strokelike episodes (MELAS) syndrome: CT and MR findings in seven children. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:641-5. <https://doi.org/10.2214/ajr.166.3.8623642>
9. Ge YX, Shang B, Chen WZ, Lu Y, Wang J. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome with hypothyroidism and psychiatric disorders. *eNeurologicalSci* 2016;6:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.11.005>
10. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev* 2011;33:283-8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.06.010>
11. Liu F, Ruan W, Wang Y, Lan X. Simultaneous 18F-FDG PET/MRI Assists Diagnosis of a Rare Disease, MELAS. *Clin Nucl Med* 2019;44:81-82. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002344>
12. Kim JH, Lim MK, Jeon TY, Rha JH, Eo H, Yoo SY, et al. Diffusion and perfusion characteristics of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) in thirteen patients. *Korean J Radiol* 2011;12:15-24. <https://doi.org/10.3348/kjr.2011.12.1.15>
13. Liu Z, Liu X, Hui L, Zhao D, Wang X, Xie S, et al. The appearance of ADCs in the non-affected areas of the patients with MELAS. *Neuroradiology* 2011;53:227-32. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0729-y>
14. Xu W, Wen J, Sun C, Cao J, Li Y, Geng D. Conventional and diffusional Magnetic Resonance Imaging features of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes in Chinese patients: A Study of 40 Cases. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42:510-6. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000712>
15. Chen H, Hu Q, Raza HK, Chansysouphanthong T, Singh S, Rai P, et al. An analysis of the clinical and imaging features of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Somatosen Mot Res* 2020;37:45-9. <https://doi.org/10.1080/08990220.2020.1720636>

## Conclusion

SLLs are, according to imaging findings (**Table 1**), the morphological equivalent of a focal or regional metabolic disruption in neuronal, glial, endothelial, or vascular smooth muscle cells of the brain. Metabolic disruption most likely is triggered by stressors which demand excess metabolic output that cannot be provided by the genetically defective oxidative metabolism. The increased demand results in a breakdown of cell functions, which may either result in cell necrosis or temporary failure to meet peak metabolic needs. SLLs not only occur in adults<sup>25</sup> but also in pediatric patients<sup>26</sup>.

**DECLARATIONS** – The authors declare no conflicts of interest. No funding was received. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**ETHICS APPROVAL** – The study was approved by the institutional review board. All procedures performed in the studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

16. Wei CY, Hsiao HL, Chen SC, Hung GU, Kao CH. Ictal and interictal <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain SPECT of a MELAS case presented with epilepsy-like visual hallucination. *Clin Nucl Med* 2012;37:876-7. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318262ad48>
17. Yeh HL, Chen YK, Chen WH, Wang HC, Chiu HC, Lien LM, et al. Perfusion status of the stroke-like lesion at the hyperacute stage in MELAS. *Brain Dev* 2013;35:158-64. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.03.017>
18. Nariai T, Ohno K, Akimoto H, Ohta Y, Nagaoka T, Hirakawa K, et al. Cerebral blood flow, vascular response and metabolism in patients with MELAS syndrome--xenon CT and PET study. *Keio J Med* 2000;49(suppl 1):A68-70.
19. Minobe S, Matsuda A, Mitsuhashi T, Ishikawa M, Nishimura Y, Shibata K, et al. Vasodilatation of multiple cerebral arteries in early stage of stroke-like episode with MELAS. *J Clin Neurosci* 2015;22:407-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.05.021>
20. Taguchi Y, Takashima S, Noguchi K, Tanaka K. Findings of <sup>123</sup>I-iodazenil SPECT during and after stroke-like episodes in a patient with MELAS. *Clin Nucl Med* 2014;39:e334-e335. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318299610f>
21. Molnár MJ, Valikovics A, Molnár S, Trón L, Diószeghy P, Mechler F, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology* 2000;55:544-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.544>
22. Ikawa M, Okazawa H, Arakawa K, Kudo T, Kimura H, Fujibayashi Y, et al. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion* 2009;9:144-148. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2009.01.011>
23. Walcott BP, Edlow BL, Xia Z, Kahle KT, Nahed BV, Schmahmann JD. Steroid responsive A3243G mutation MELAS: clinical and radiographic evidence for regional hyperperfusion leading to neuronal loss. *Neurologist* 2012;18:159-170. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e318247bcd8>
24. Wang R, Li Y, Lin J, Sun C, Chen N, Xu W, et al. Altered spontaneous brain activity at attack and remission stages in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): Beyond stroke-like lesions. *Mitochondrion* 2020;54:49-56. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.07.002>
25. Liu X, Almast J, Ekholm S. Lesions masquerading as acute stroke. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(1):15-34. <https://doi.org/10.1002/jmri.23647>
26. Pauli W, Zarzycki A, Krzyształowski A, Walecka A. CT and MRI imaging of the brain in MELAS syndrome. *Pol J Radiol* 2013;78:61-5. <https://doi.org/10.12659/PJR.884010>



ÖSSZEFOGLALÓ  
KÖZLEMÉNY

REVIEW ARTICLE

# A tudatos jelenlét alapú beavatkozások hatásai a stroke utáni rehabilitációban

UDVARDI Veronika<sup>1</sup> , SZABÓ Gábor<sup>1</sup> , FAZEKAS Gábor<sup>1, 2</sup> 

<sup>1</sup>Országos Mozgásszervi Intézet – Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Stroke utáni Rehabilitációs Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Rehabilitációs Medicina Tanszék, Szeged

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0011> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## The effects of mindfulness-based interventions in post-stroke rehabilitation

Udvardi V, MD; Szabó G; Fazekas G, MD

Stroke is nowadays one of the most prevalent diseases worldwide causing devastating impairments and negative consequences for survivors. It is a main cause of adult onset disability and it can have a negative impact on psychological health, cognitive function and quality of life. Post-stroke rehabilitation may reduce long-term disability, and in recent years several innovations have emerged to improve recovery. Decades of research suggest that mindfulness-based interventions support a greater capacity to live with chronic medical conditions and contribute to lowering stress levels. Previous works report positive results among stroke survivors, improvements in mood, mental fatigue and in some degree in cognitive and physical functioning, plus represent a promising option in secondary prevention. Since the early 2000s, numerous clinical studies have investigated the efficacy of mindfulness-based interventions in post-stroke rehabilitation. In this paper the main results of the relevant international research is reviewed and also, the main modalities of the mindfulness-based interventions are presented. Our primary goal is to evaluate the results in order to draw attention to the importance of rehabilitation of patients with stroke and hopefully the theoretical and practical knowledge of the review will contribute to development effective and secure protocols in future research. Mindfulness-based techniques can become clinically valuable complementary therapeutic interventions in post-stroke rehabilitation. More research in this area is warranted: to evaluate these

### Levelező szerző

(correspondent):

Dr. UDVARDI Veronika,  
Országos Orvosi Rehabilitációs  
Intézet, Stroke utáni Rehabili-  
tációs Osztály; 1121 Budapest,  
Szanatórium u. 19.

E-mail: [udvardi.veronika@semmelweis-univ.hu](mailto:udvardi.veronika@semmelweis-univ.hu)  
Telefon: + 36 205278432  
<https://orcid.org/0000-0003-2838-0052>

### Érkezett:

2021. november 8.

### Elfogadva:

2021. november 29.

A stroke napjainkban az egyik leggyakoribb, súlyos fogyatékossgát okozó betegség világszerte, ami a mozgásszervi károsodáson túlmenően olyan hangulati és kognitív változásokkal járhat, amelyek jelentősen kihatnak a beteg életminőségére. A folyamatosan zajló kutatásoknak köszönhetően egyre több terápiás eszköz és lehetőség segíti a károsodott funkciók helyreállítását. A tudatos jelenlét alapú technikák számos körképben bizonyítottan csökkentik a stressz-szintet, és segítik a krónikus betegségekkel való megküzdést. Az eddigi kutatási eredmények alapján a tudatos jelenlét alapú beavatkozások pozitív változásokat idéznek elő a stroke-kal együtt járó hangulatzavarok, mentális fáradtság, valamint egyes kognitív és fizikai funkciók terén, miközben fokozzák a jóllétet, és ígéretes lehetőséget jelentenek a szekunder prevencióban is. A 2000-es évek elejétől számos kutatást végeztek a tudatos jelenlét alapú beavatkozások hatékonyságának felmérésére a stroke utáni rehabilitációban, folyamatosan fejlődő kezelési protokollokkal. A jelen tanulmányban összefoglalót kívánunk nyújtani e nemzetközi kutatások fontosabb eredményeiről, és bemutatjuk a tudatos jelenlét alapú technikák módszertanát. Elsődleges célunk, hogy az eredményeket értékelve felhívjuk a figyelmet a téma fontosságára; reményeink szerint az elméleti és gyakorlati ismereteket tartalmazó összefoglalónk hozzájárul a kutatásokban hatásosan és biztonságosan alkalmazható protokollok kifejlesztéséhez. A tudatos jelenlét alapú programok klinikailag releváns, kiegészítő terápiás eljárássá válhatnak a stroke utáni rehabilitációban, azonban alkal-



mazhatóságuk és hatékonyságuk pontosítására nagy volumenű randomizált, kontrollált, utánkövetéses vizsgálatok szükségesek, egyéb élettani paraméterekre kifejtett hatásaik felmérésével, a hatásmechanizmusban szereplő köztes tényezők feltérképezésével és a különböző kezelési helyzetekre kidolgozott egységes és optimalizált tréningprotokollok alkalmazásával.

**Kulcsszavak:** stroke, rehabilitáció, tudatos jelenlét, elfogadás- és elköteleződésterápia, megelőzés

specific practices and their suitability; using randomized, controlled, follow up designs, rigorous methods, and different treatment settings; expanding outcomes to include physiological, health care use, and health-related outcomes; exploring mediating factors; and discerning dose effects and optimal frequency and length of practice.

**Keywords:** stroke, rehabilitation, mindfulness, acceptance and commitment therapy, prevention

A stroke napjainkban a gazdaságilag fejlett országokban a második leggyakoribb halálok, és a felnőtt lakosság körében a tartós fogyatékoság vezető oka. Európában évente több mint 1,5 millió, ebből Magyarországon évi 20-30 ezer új esetet diagnosztizálnak. Az egyre korszerűbb és szélesebb körben elérhető ellátásnak köszönhetően javul a túlélés, azonban a társadalmi-gazdasági különbségek miatt hazánkban a stroke mortalitása jóval meghaladja a nyugat-európai átlagot<sup>1</sup>. Ezenfelül az ország szegényebb, kedvezőtlen szocioökonómiai adottságokkal rendelkező területein a stroke fiatalabb életkorban jelentkezik, magasabb incidenciával<sup>2</sup>. Összességében a népességre jellemző várható élettartam növekedésével nő a stroke prevalenciája<sup>1</sup>. A növekvő számú stroke-túlélő gyógyításának optimalizálása érdekében a funkcionális szemléletű akut ellátást legtöbbször egy komplex, multidiszciplináris rehabilitációs program követi<sup>3</sup>. Ebben a folyamatban a károsodott mozgásszervi és kognitív funkciók támogatása mellett egyre nagyobb szerepet kapnak a pszichés jóllétet és az életminőséget javító pszichológiai és pszichoterápiás beavatkozások.

Az agyi érkatasztrófa és a vele járó, tragikus hirtelenséggel bekövetkező változások jelentős stresszt jelentenek. Egy megrázó és bizonytalan kimenetelű helyzethez kell adaptálnia a betegnek és szociális környezetének. A túlélőkben a történetekkel és a felmerülő egzisztenciális kérdésekkel (például „Mi történik?“, „Mi lesz velem?“, „Ki vagyok én?“) szoros összefüggésben megjelenő pszichés és affektív zavarok (depresszió, szorongás, mentális fáradtság, érzelmi labilitás, PTSD), illetve ezek szociális következményei jelentős nehézséget okozhatnak. Az agykárosodás funkcionális következményei, az érintett kognitív képességek és pszichológiai faktorok gyakran a pszichés működés komplex zavarához vezetnek, ahol az egyes funkciók zavarai kölcsönösen hatnak egymásra<sup>4</sup>. A post-stroke fáradtság és egyik komponense, a mentális fáradtság gyakori tünet a stroke-túlélők körében.

## RÖVIDÍTÉSEK

ACT: elfogadás- és elköteleződésterápia (acceptance and commitment therapy)  
 MBCR: éber, tudatos figyelemre épülő, a rák-betegséggel való megküzdést segítő program (mindfulness-based cancer recovery)  
 MBCT: tudatos jelenlét alapú kognitív terápia (mindfulness-based cognitive therapy)  
 MBI: tudatos jelenlét alapú intervenció (mindfulness-based intervention)  
 MBSR: tudatos jelenlét alapú stresszcsökkentés (mindfulness-based stress reduction)  
 NIHSS: NIH stroke-pontozó skála (National Institute of Health Stroke Scale)  
 PTSD: post-traumatic stress disorder, poszt-traumás stressz zavar,  
 SME: stresszmenedzsment-educáció (stress management education)  
 mTBI: enyhe traumás agykárosodás (mild traumatic brain injury)  
 WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

A mentális fáradtság olyan összetett pszichobiológiai állapot, amelyben a koncentrációt és tartós figyelmet igénylő kognitív aktivitásra kifejezett és gyors mentális kimerülés jelentkezik, ami jelentős negatív hatással bír az egyén mindennapi funkcionalitására, többek között a szociális aktivitás és a munka terén<sup>5, 6</sup>. A post-stroke depresszió előfordulása is magas, a stroke-ot követő első év során átlagosan 30-35%. Ennek ellenére gyakran nem ismerik fel ezt a hangulatzavart és így a kezelés elmaradása hátrányosan befolyásolja a rehabilitációs

## 1. táblázat. A tudatos jelenlét meditáció hét alappillére

Pillér neve	Leírás
Kezdő szellemiség	A rutin helyett úgy tekinteni a dolgokra, mintha először látnánk őket.
Türelem	A folyamatok sürgetése helyett a pillanat tudatos megélése úgy, ahogy van.
Ítélezésmertesség	Észrevenni értékítéleteinket, és azok felett sem ítélezni.
Elfogadás	A tagadás és ellenállás helyett nyitottá válni tapasztalásainkra, és úgy látni a dolgokat, ahogy vannak.
Erőfeszítés nélkülség	Az eredmények hajszolása helyett az egyetlen cél elfogadni önmagunkat és megéléseinket.
Bizalom	Saját lényünkbe vetett bizalom gyakorlása, érzéseink, intuícióink tiszteletben tartásával.
Elengedés	Bizonyos gondolatokhoz és érzésekhez való ragaszkodás helyett azok tudatosítása és elengedése.

folyamatot, a beteg kognitív funkcióit, életminőségét, illetve a stroke-ot követő mortalitást<sup>7</sup>. A rehabilitáció során a páciensek mentális státuszának felmérése és az észlelt eltérések multidiszciplináris kezelése alapvető, hiszen a betegek pszichés állapota, és az ezzel szorosan összefüggő egyéni motiváció meghatározó a terápia sikerességében, a rehabilitációs teammel és a hozzátartozókkal való együttműködésben, a terápiahűség fenntartásában, és az egészségtudatos életmód kialakításán keresztül a rizikófaktorok csökkentésében. Az intenzíven zajló kutatásoknak köszönhetően egyre több lehetőség és terápiás eszköz (zeneterápia, ritmus- és táncterápia, állatasszisztált terápia) támogatja a stroke-túlélők jóllétét<sup>3</sup>. Az ezen a téren végzett kutatások palettáján az utóbbi két évtizedben feltűntek a tudatos jelenlét alapú beavatkozások hatékonyságát felmérő vizsgálatok is.

## A tudatos jelenlét alapú beavatkozások

A kognitív terápiák harmadik „hullámához” tartozó tudatos jelenlét (mindfulness) alapú intervenciók iránt az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb érdeklődés tapasztalható orvosi és pszichológiai körökben. A 2000-es évektől robbanásszerűen megugrott a témával kapcsolatos kutatások, publikációk, szakképzések száma, és már külön folyóirat is létezik *Mindfulness* címmel<sup>8</sup>. A beavatkozások alapját képező tudatos jelenlét gyakorlása során a valóság radikális elfogadására buzdítják a személyt a nehézségekkel való adaptívabb megküzdés érdekében<sup>9</sup>. A közös kiindulópont mellett, miszerint a valóságra, önmagunkra és másokra irányuló gondolataink okozzák az érzelmi problémákat, a kognitív terápia korábbi „ortodox” megközelítése helyett itt nem a gondolatok megváltoztatására és realisabbá tételére törekszenek, hanem a gondolatokhoz való viszonyt próbálják meg módosítani: tudatosítani azt, hogy a gondolatok nem tények,

„csupán” mentális események. Szemléljük a gondolatokat nyitottan és elfogadóan, meglátva átmeneti természetüket. A gondolatok változnak, és tudásunk/akaratunk szerint megválasztható az is, hogy mely gondolatokat „tápláljuk” és visszük tovább döntéseinkben és tetteinkben, és mely gondolatokat hagyjuk „továbbállni”. Ezáltal megtapasztalható, hogy csökken a múlton, illetve a negatív eseményeken való rágódás és a jövővel kapcsolatos aggodalmas gondolatok gyakorisága, és megnyílik egy, a jelen helyzetből kiinduló aktív, tudatos, az öngondoskodást jobban szem előtt tartó út lehetősége<sup>8,9</sup>.

Az elmúlt évtizedekben számos tudatos jelenlét alapú módszert (MBSR, MBCT, ACT) dolgoztak ki különböző célcsoportokra és problémákra adaptálva, és egyre szélesebb körben alkalmazzák őket a prevenció, a terápia és a rehabilitáció területén. A programok legtöbbször a tudatos jelenlét alapú stresszcsökkentés (MBSR) protokolljának módosított változatait tartalmazzák<sup>8</sup>, amelyet *prof. dr. Jon Kabat-Zinn* dolgozott ki a Massachusettsi Egyetem orvosi központjában 1979-ben, elsődlegesen krónikus fájdalom szindrómával és egyéb, stresszhez köthető tünetekkel és betegségekkel élő személyek számára<sup>10</sup>. Kabat-Zinn mikrobiológusként a test és a tudat közötti kapcsolatot vizsgálva azt tapasztalta, hogy a gyógyítás szempontjából sokkal hatékonyabb, ha a betegek nem csupán passzívan követik az orvos utasításait, hanem saját gondolataik, érzéseik, testi érzeteik és viselkedésmintáik tudatosításával közreműködnek a gyógyulásukban. A tudatos jelenlét gyakorlása során a figyelem szándékosan, reaktivitás- és ítélezésmertesen a jelen pillanatra irányul. Ez egy képesség, ami tanulható, és rendszeres gyakorlással fejleszhető, a változásra vagy a fejlődésre való pozitív szándék és motiváció fenntartásával. Az **1. táblázat** röviden összefoglalja a tudatos jelenlét meditáció hét alappilléreit. Az MBSR klasszikus nyolchetes, csoportos képzési programjában az elméleti edukációs tartalom mellett mindenki által elsajátítható fi-

gyelemgyakorlatok szerepelnek: légzésfigyelés, testpózítás, tudatos mozgás (séta, egyszerű jóga gyakorlatok), gondolatok/érzések/testi érzetek megfigyelése és tudatosítása<sup>10</sup>. Az MBSR módszertana segít nyitottan, egyfajta távolságból szemlélni a helyzeteket, és beazonosítani a fellépő stresszválaszt, többek között azoknál a fizikai tüneteknél, amelyek szorongáskeltőek, vagy amelyeket a stressz felerősít. Majd a helyzetre és a stresszre adott tudatos reakció által kialakítható egy elfogadóbb és nyugodtabb állapot, ami csökkenti a tünetek súlyosságát. Fontos kiemelni, hogy a radikális elfogadás csak olyan kontrollálhatatlan belső élményekre vonatkozik, mint a gondolatok, érzelmi állapotok vagy testi érzetek. A megváltoztatható külső környezettel és a kontrollálható viselkedéssel kapcsolatban a tudatosítást követően aktív kontroll és változtatás válhat szükségessé<sup>8,9</sup>.

A tudatos jelenlét alapú kognitív terápiát (MBCT) Williams, Teasdale és Segal dolgozta ki, elsődlegesen a visszaesések megelőzésére rekurrens depresszióban. Az MBSR módszertanának ebben a kognitív terápiás elemekkel ötvözött változatában kiemelten nagy hangsúlyt kap a negatív gondolati minták megfigyelése és tudatosítása, illetve az, hogy a páciensek az elsajátított megfigyelő perspektíva segítségével egyfajta távolságot tudjanak tartani visszatérő, depresszív gondolataiktól<sup>11</sup>. Hagyományosan az MBSR, illetve az MBCT programok nyolchetes, heti kétórás, csoportos foglalkozások azok számára, akik tudják vállalni a napi szintű rendszeres gyakorlást<sup>8</sup>.

Az elfogadás- és elköteleződésterápia (ACT) széles körben alkalmazható pszichoterápiás módszer, ami a tudatos jelenlét képességének fejlesztése mellett a saját értékek mentén kialakított viselkedésváltozás megvalósítására helyezi a fő hangsúlyt. Az elmúlt években számos fizikális és mentális problémával kapcsolatban dolgoztak ki ACT-protokollt az állapottal való megküzdés elősegítésére. Csoportos és egyéni terápiás formákban is használható, változó időtartamokkal. Jó hatékonysággal alkalmazzák depresszív és kényszeres tünetek, diabetes mellitus, epilepszia, krónikus fájdalom szindróma, onkológiai betegség, droghasználat, dohányzásról való leszokást elősegítő programokban<sup>8,12</sup>.

Összességében a tudatos jelenlét alapú intervenciók előnyeiről elmondható, hogy számos tünet és betegség kapcsán csökkentik a fellépő distresszt, a rágódó gondolatok gyakoriságát, az érzelmek elkerülésének tendenciáját, mindemellett növelik a pozitív érzések szintjét, segítik az érzelme- és viselkedésszabályozást, valamint javítják az életminőséget. A pozitív hatásokat figyelembe véve a tudatos jelenlét a rehabilitációs medicina ideális eszközének tűnik<sup>8</sup>.

A jelen tanulmányban a továbbiakban a tudatos jelenlét alapú intervenciók rehabilitációban, illetve ezen belül bővebben a stroke utáni rehabilitációban való alkalmazhatóságának és hatékonyságának kérdéseivel foglalkozunk. Az összegzés során fontos szempont, hogy eddig

nagy volumenű utánkövetéses vizsgálatokra nem került sor, valamint a vizsgálati csoportok és az alkalmazott tréningprotokollok heterogenitása is igen magas.

## Összefoglaló a nemzetközi vizsgálatok eredményeiről

Az utóbbi két évtizedben egyre több kutatás irányul az MBI-k rehabilitációban történő alkalmazhatóságának és hatékonyságának felmérésére, valamint a hatékonyságot fokozó terápiás protokollok kidolgozására.

Az onkológiai rehabilitációban rendkívül hatékonynak bizonyul az MBSR alapján kidolgozott éber, tudatos figyelemre épülő, rákbetegséggel való megküzdést segítő program (MBCR). Számos, többek között magyar vonatkozású vizsgálat is igazolta az MBCR és az egyéb MBSR-alapú programok pozitív hatásait a daganatos betegek körében: csökken a stressz, a fáradtságszint, javul a betegséggel való megküzdés, a hangulat, az életminőség, az alvás, nő az életerő, az optimizmus, és hatékonyabbá válik a fizikai funkcionálás<sup>13,14</sup>.

A neurorehabilitációban szintén a károsodott funkciók helyreállításának támogatása és a járulékos emocionális tünetek kezelése a cél. Enyhe traumás agykárosodást (mTBI) elszenvedő betegek krónikus tüneteinek kezelése során az MBI-programok javulást eredményeztek az életminőségben, az önhatékonyságban, a kognitív funkciók, a hangulat és a mentális fáradtság terén<sup>15</sup>. Egy másik metaanalízis szerint a sclerosis multiplexben szenvedő betegek körében a tudatos jelenlét alapú beavatkozások javítják az életminőséget, csökkentik a depressziót, a szorongást, valamint a stressz-szintet és a fáradtságot<sup>16,17</sup>.

A stroke utáni rehabilitációban alkalmazott tudatos jelenlét alapú beavatkozásokkal foglalkozó releváns tanulmányok pozitív hatásokat mutattak ki a hangulatzavarok (depresszió, szorongás), a mentális fáradtság és az életminőség vonatkozásában<sup>6</sup>. Majumdar és munkatársai randomizált kontrollcsoportos elrendezésben vizsgálták az általuk kidolgozott, négyhetes, csoportos ACT-tréning hatásait stroke-túlélők körében<sup>18</sup>. Eredményeik szerint a kezelés végére szignifikánsan nőtt a remény szintje, javult a betegek által megítélt egészségi állapot, és csökkent a depresszió – mely eredmény a depresszió tekintetében a 2 hónappal később történt utánkövetéskor is megmaradt. A vizsgálat során nem mutatkozott szignifikáns különbség a szorongásban és az egészséggel kapcsolatos életminőségben a kezelt és a kontrollcsoport között<sup>18</sup>. Wang M és munkatársai<sup>19</sup> osztályos körülmények között zajló stroke utáni rehabilitáció során vizsgálták kéthetes MBI-programjuk hatásait egyes fizikális funkciók és a komfortérzet tekintetében, illesztett kontrollcsoporttal összevetve. Azt tapasztalták, hogy az MBI-csoportban szignifikánsan nőtt a tudatos jelenlét képessége és a komfortérzet, míg a vizsgált fizikális funkciókban (járás, egyensúly) nem találtak különbséget a két csoport között<sup>19</sup>. Egy másik

kínai kutatócsoport, *Wang X* és munkatársai<sup>20</sup> spontán intracerebrális vérzésen átesett és kezelt betegek körében vizsgálták az alkalmazott nyolchetes MBCT-intervenció hatékonyságát a post-stroke depresszió és az életminőség vonatkozásában. Randomizált kontrollcsoportos vizsgálatukban az MBCT-t egy stresszkezelést elősegítő, SME (stresszmenedzsment-educáció) csoportos tréninggel hasonlították össze. Azt tapasztalták, hogy a beavatkozás után a depresszió csökkenése, a vonásszintű mindfulness, az életminőség társas és érzelmi jóllételemző aspektusainak növekedése kifejezettebb volt az MBCT-csoportban az SME-csoporthoz képest. Mindkét intervenciót követően nőtt a fizikai jóllét, és csökkent a stroke súlyosságát felmérő skála (NIHSS) pontszáma<sup>20</sup>. *Wrapson* és munkatársai<sup>21</sup> 18, depresszióval küzdő, korábban stroke-on átesett beteg számára biztosítottak saját otthonukban hathetes egyéni MBI-foglalkozásokat. A kezelés végére szignifikáns csökkenést tapasztaltak a depresszióban – az eredményt a négyhetes utánkövetéskor is megtartották<sup>21</sup>.

*Johansson* és munkatársai<sup>6</sup> stroke-ot, illetve traumás agysérülést követően mentális fáradtsággal küzdő betegek körében mérték fel MBSR-programjuk hatásait aktív terápiában nem részesülő, randomizált kontrollcsoporttal összehasonlítva. A nyolchetes beavatkozást követően szignifikáns javulást tapasztaltak a mentális fáradtság terén. A neuropszichológiai tesztek alapján a mért kognitív funkciók közül javulás volt mérhető az információfeldolgozási sebesség, illetve a figyelmi képesség mutatókban<sup>6</sup>. A stroke-túlélők körében alkalmazott MBI-k hatékonyságának felmérésével foglalkozó tanulmányok szisztematikus elemzése és metaanalízise során szignifikáns pozitív hatás mutatkozott a depresszió és a mentális fáradtság tekintetében, a szorongás, az életminőség és a tudatos jelenlét terén pozitív tendencia volt megállapítható<sup>22</sup>.

Az utóbbi években napvilágot látott néhány olyan tanulmány is, amely a stroke-túlélők körében fennálló fizikai tünetek kapcsán vizsgálta a tudatos jelenlét alapú módszerek hatásait. *Wathugala* és munkatársai<sup>23</sup> kis elemszámú vizsgálatukban post-stroke-spaszticitással élőket részesítettek kéthetes, adaptált MBSR-programjukban. A résztvevőknél a beavatkozás végére a módosított Ashworth-skálán szignifikánsan csökkent a felső végtagi spaszticitás mértéke. A szorongás és a tudatos jelenlét vonatkozásaiban nem volt kimutatható szignifikáns változás<sup>23</sup>.

A rehabilitációs tevékenység egyik fontos területe a szekunder prevenció. A stroke utáni rehabilitációban a beállított és betartott gyógyszeres terápia mellett életbevágó kérdés ebben a betegpopulációban a befolyásolható rizikófaktorok – különösen a magas vérnyomás – kiiktatása vagy kezelése<sup>24</sup>. Egy kutatás tanulsága alapján stroke után egy évvel az irányelvek ellenére az antihipertenzív terápiában részesülők 66%-ánál, illetve az addig antihipertenzív terápiában nem részesülők több mint a fe-

lénél mértek magas vérnyomást, valamint tapasztaltak változatlan dohányzási szokásokat és fokozott fizikai inaktivitást<sup>25</sup>. A jelenlegi statisztikák szerint az ischaemiás stroke-ot követően a páciensek 25–40%-ánál következik be ismételt agyi törtézés 5 éven belül<sup>3</sup>.

A magas vérnyomás a stroke egyik legjelentősebb rizikófaktor, a stroke-betegek közel 70%-ánál szerepel az anamnézisben<sup>24</sup>. A megfelelő vérnyomáskontroll egyaránt fontos a primer prevenció, az akut és rehabilitációs ellátás, valamint a szekunder prevenció területén. A tudatos jelenlét alapú módszerek vérnyomásra gyakorolt hatásaival kapcsolatban számos tanulmányt végeztek. Az eredmények metaanalízise igazolta, hogy a cardiovascularis betegséggel élők körében az alkalmazott MBI-k nemcsak a pszichológiai jóllétre (depresszió, szorongás, stressz) vannak pozitív hatással, de szignifikánsan csökkentik a szisztolés vérnyomást is<sup>26</sup>.

Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a tudatos jelenlét alapú beavatkozások elsajátítása és gyakorlása a stroke utáni rehabilitáció szinte valamennyi területén hasznos lehet: segíthetik a pszichológiai, pszichoszociális és fizikális tünetekkel, társbetegségekkel, rizikófaktorokkal való megküzdést, és az öngondoskodásra épülő, tudatos életvitel kialakítását.

## Megbeszélés

A stroke utáni rehabilitáció komplex, multidiszciplináris szemléletében a stroke-on átesett betegek hangulati életét és motivációját felmérő és kezelését megcélzó pszichológiai és pszichoterápiás beavatkozások egyre nagyobb figyelmet kapnak. Az utóbbi időben egyre több tanulmány foglalkozik a tudatos jelenlét (mindfulness) alapú intervenciók hatásainak felmérésével a stroke után jelentkező pszichológiai, pszichoszociális és fiziológiai következmények mérséklésében.

A vizsgálatok heterogenitására való tekintettel azonban számos szakmai kérdés tisztázatlan még, többek között az egységes tréningprotokollok megalkotása terén, különös tekintettel a tréningek és meditációs gyakorlatok idejére. Különböző betegségek és betegcsoportok esetén a hatékonyság növelése érdekében ajánlott a tudatos jelenlét alapú módszereket az adott célcsoportra illeszteni, tüneteik, speciális igényeik, korlátaik és lehetőségeik felmérésével és szem előtt tartásával. A stroke-betegek számára adaptált protokollok tervezésében különösen fontos és figyelmet igényel a meditációs gyakorlatok, illetve a csoportos vagy egyéni foglalkozások időtartamának és formájának kialakítása a kognitív és fizikai terhelhetőség függvényében, valamint az érthetőséget megkönnyítő egyszerű nyelvezet és demonstrációs eszközök használata, hanganyagok, illetve rövid, írott összefoglalók biztosítása<sup>27</sup>.

Mindemellett viszonylag keveset tudunk a tudatos jelenlét alapú intervenciók hatásmechanizmusának pontos



jellegéről. Például, hogy mekkora hatása van a csoportintervenciók nem specifikus tényezőinek: a társas támogatásnak, az edukációnak és az önmonitorozásnak. Emellett további kutatások szükségesek a neurorehabilitációban alkalmazott programok specifikus hatásmechanizmusainak teljesebb feltárására<sup>8</sup>.

Egyre több tanulmány vizsgálja a tudatos jelenlét alapú módszerek klinikai biztonságosságát is, és azt, hogy a tudatos jelenlét kiknél kontraindikált. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a tudatos jelenlét alapú intervenciók képzett és a klinikkal körültekintően eljáró szakemberek vezetése mellett biztonságosak; bár a kutatásokban – hasonlóan más pszichológiai intervenciókkal kapcsolatos tanulmányokhoz – a nemkívánatos események és a káros mellékhatások aluldokumentáltak. A korábbi vizsgálatok tapasztalatai alapján fontos kiemelni, hogy a komplikációk megelőzése érdekében a páciensek bevalogatására fokozott figyelmet kell fordítani. Mivel a meditációs technikák gyakorlása során a gondolatok kontrollálása gyengül, nem vagy csak meghatározott módosításokkal ajánlott azokban az esetekben, amikor a páciens valósággal való viszonya meggyengült (szkizofrénia, pszichózis, mánia), korábban súlyos traumát élt át (PTSD) vagy öngyilkossági veszélyeztetettség áll fenn. A módszer használata nem javasolt olyan személyeknél sem, akik aktuálisan súlyos depresszióban szenvednek, mert az ő esetükben a gyenge koncentrációs képesség és a rendkívül negatív gondolkodási stílus megnehezíti ezeknek a módszereknek az alkalmazását. Emellett speciális változtatásokra lehet szükség csökkent fizikai terhelhetőség, mozgáskorlátozottságot okozó fájdalom vagy súlyos ízületi probléma esetén is<sup>8, 28</sup>.

Általánosan elmondható, hogy a páciensek el tudják sajátítani a tudatos jelenlét gyakorlásához szükséges elméleti és gyakorlati készségeket. Alkalmazható kórházi, egyéb közösségi (klub) és otthoni körülmények között is. Jól kombinálható más beavatkozásokkal és módszerekkel (gyógyszeres terápia, kognitív viselkedésterápia, eduká-

ciós programok). Egyénileg és csoportosan is alkalmazható. Csoportban erős közösségformáló ereje lehet. További előnye, hogy a felmerülő igények és szükségletek alapján személyre szabható<sup>27, 28</sup>. A tudatos jelenlét alapú tréningek elméleti anyaga és gyakorlatai önszorgító módon (könyv, CD, internet) is elsajátíthatók, és hatékonyan alkalmazhatók<sup>29</sup>. Ezen túlmenően a hozzátartozók is elsajátíthatják, ami tovább növelheti mind a páciensek, mind a hozzátartozók pszichológiai jóllétét<sup>30</sup>. Az egészségügyi személyzet kiegészítőjében és életminőségének megőrzésében is fontos szerephez juthat<sup>31</sup>. Egy friss hazai felmérés alapján az egészségügyi dolgozók (különösen a szakdolgozók) jelentős része közepes fokú, több mint 5,1%-a pedig súlyos fokú kiegészítőben szenved<sup>32</sup>. A tudatos jelenlét széles körű alkalmazhatóságának bizonyítéka, hogy a WHO 2020-ban közzétett stresszkezelési útmutatójában minden olyan, megpróbáltatással járó helyzetben ajánlja, amely stresszel jár, legyen annak oka személyes vagy közösségen belüli probléma<sup>33</sup>. A számos nyelven – többek között magyarul is – elérhető, rajzokkal illusztrált szöveges útmutatót és a gyakorlást elősegítő letölthető hanganyagokat a mentális egészség támogatására hozták létre, hogy felvértezzék az embereket olyan könnyen elsajátítható megküzdési stratégiákkal és eszközökkel, amelyekkel csökkenthető a stressz mértéke. Az utóbbi időben egyre fontosabbá válnak a tudatos jelenlét alapú módszerek költséghatékony, otthoni körülmények között elérhető online adaptációi<sup>28, 34</sup>, azonban előnyös lenne, ha rendelkezésre állnának rendszerszintű támogatási lehetőségek mind a klinikumban, mint a közösségek szintjén.

Összességében elmondható, hogy a nemzetközi szakirodalom rávilágít a tudatos jelenlét alapú technikák előnyeire a stroke utáni rehabilitáció területén, aminek alapján a jövőben ezek a beavatkozások olyan kiegészítő terápiás eljárássá válhatnak, amelyek támogatják a betegeket abban, hogy elfogadáson alapuló, nagyobb fokú tudatossággal és felelősségvállalással vegyenek részt saját gyógyulási folyamataikban.

## Irodalom




1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network. <https://ehheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
2. Vastagh I, Szöcs I, Oberfrank F, Ajtay A, Bereczki D. A szocio-ökonomiai helyzet és a stroke kapcsolata a fővárosban. *Ideggy Sz* 2020;73(11-12):389-97. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0389>
3. Tanádi E, Luterán F. Stroke utáni rehabilitáció. In: Fazekas G, Klauber A, Komoly S. (szerk.) *A neurorehabilitáció alapjai*. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2021. p. 35-51.
4. Tamás V, Kovács N, Tasnádi E. Neuropszichológiai rehabilitáció szerzett agysérülést követően. *Ideggy Sz* 2018;71(11-12):367-74. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0367>
5. Boksem MA, Tops M. Mental fatigue: cost and benefits. *Brain Res Rev* 2008;59(1):125-39. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001>
6. Johansson B, Bjuhr H, Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Inj* 2012;26(13-14):1621-28. <https://doi.org/10.3109/02699052.2012.700082>
7. Schulte-Altdorneburg M, Bereczki D. Post-stroke depresszió. *Orv Hetil* 2014;155(34):1335-43. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29968>
8. Szondy M, Albu M, Denke D. Tudatos jelenlét (mindfulness) alapú módszerek a pszichoterápiában és a rehabilitációban. *Psychiatr Hung* 2015;30(4):389-401.
9. Perczel-Forintos D. A kognitív terápia fénykora: A második és harmadik hullám. *Magy Psychol Szle* 2011;66(1):11-29. <https://doi.org/10.1556/MPSZle.66.2011.1.2>

10. *Kabat-Zinn J.* Full catastrophe living. Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain and illness. New York: Delacourt; 1991. p. 38-80.
11. *Williams M, Teasdale J, Segal Z.* The mindful way workbook. New York: The Guilford Press; 2014. p. 148-69.
12. *Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J.* Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behav Res Ther* 2006;44(1):1-25. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>
13. *Rohánszky M, Berényi K, Fridrik D, Pusztafalvi H.* Éber, tudatos figyelemre épülő, a rákbetegséggel való megküzdést segítő program (MBCR) hatásvizsgálata magyar rákbetegek körében. *Orv Hetil* 2017;158(33):1293-301. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30817>
14. *Xulin NG, Lau Y, Klainin-Yobas.* The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: a systematic review and metaanalysis. *Support care cancer* 2020;28(4):1563-78. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05219-9>
15. *Acabchuk RL, Brisson JM, Park CL, Babbott-Bryan N, Parmelee OA, Johnson BT.* Therapeutic effects of meditation, yoga, and mindfulness-based interventions for chronic symptoms of mild traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Appl Psychol Health Well-Being* 2021;13(1):34-62. <https://doi.org/10.1111/aphw.12244>
16. *Han A.* Effects of mindfulness-and acceptance-based interventions on quality of life, coping, cognition, and mindfulness of people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med* 2021;1-18. <https://doi.org/10.1080/13548506.2021.1894345>
17. *Han A.* Mindfulness- and Acceptance-Based Interventions for Symptom Reduction in Individuals With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2021;102(10):2022-2031.e4 <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.011>
18. *Majumdar S, Morris R.* Brief group-based acceptance and commitment therapy for stroke survivors. *Br J Clin Psychol* 2019;58(1):70-90. <https://doi.org/10.1111/bjc.12198>
19. *Wang M, Liao W, Chen X.* Effects of a short-term mindfulness-based intervention on comfort of stroke survivors undergoing inpatient rehabilitation. *Rehabil Nurs* 2019; 44(2):78-86. <https://doi.org/10.1097/rnj.0000000000000098>
20. *Wang X, Li J, Wang C, Lv J.* The effects of mindfulness-based intervention on quality of life and poststroke depression in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage in China. *Int J Geriatr Psychiatry* 2020;35(5):572-80. <https://doi.org/10.1002/gps.5273>
21. *Wrapson W, Dorresteijn M, Wrapsin J, Theadom A, Kayes MN.* A feasibility study of a one-to-one mindfulness-based intervention for improving mood in stroke survivors. *Mindfulness* 2021;12(5):1148-58. <https://doi.org/10.1007/s12671-020-01583-4>
22. *Han A.* Mindfulness- and acceptance-based interventions for stroke survivors: A systematic review and meta-analysis. *Rehabil Couns Bull* 2021;003435522110432. <https://doi.org/10.1177/00343552211043257>
23. *Wathugala M, Saldana D, Juliano JM, Chan J, Liew S.* Mindfulness meditation effects on poststroke spasticity: A feasibility study. *J Evid-Based Integr Med* 2019;24:1-7. <https://doi.org/10.1177/2515690X19855941>
24. *O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
25. *Hornnes N, Larsen K, Boysen G.* Little changes modifiable risk factors 1 year after stroke: a pilot study. *Int J Stroke* 2010;5(3):157-62. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00424.x>
26. *Mariano F, Failla C, Carrozza C, Ciminata M, Chila P, Minutoli R, et al.* Mindfulness-based interventions for physical and psychological wellbeing in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Brain Sciences* 2021;11(6):727. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060727>
27. *Wang XS, Smith C, Ashley L, Hyland ME.* Tailoring self-help mindfulness and relaxation techniques for stroke survivors: Examining preferences, feasibility and acceptability. *Front Psychol* 2019;10:391. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00391>
28. *Zhang D, Lee EKP, Mak ECW, Ho CY, Wong SYS.* Mindfulness-based interventions: an overall review. *Br Med Bull* 2021;138(1):41-57. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldab005>
29. *Cavanagh K, Strauss C, Forder L, Jones F.* Can mindfulness and acceptance be learnt by self-help? A systematic review and meta-analysis of mindfulness and acceptance-based self-help interventions. *Clinical Psychology Review* 2014;34(2):118-29. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.01.001>
30. *Parkinson B, Lawrence M, McElhinney E, Booth J.* Mindfulness for people with long-term conditions and their family caregivers: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2019;34:76-86. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.10.019>
31. *Suleiman-Martos N, Gomez-Urquiza JL, Aguayo-Estremera R, Canada-De La Fuente GA, De La Fuente-Solana EI, Albeniz-Garcia L.* The effect of mindfulness training on burnout syndrome in nursing: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2020;76(5):1124-40. <https://doi.org/10.1111/jan.14318>
32. *Fejes É, Mák K, Pohl M, Bank Gy, Fehér G, Tibold A.* A kiégés vizsgálata egészségügyi dolgozók között. *Ideggy Sz* 2021;74(9-10):337-47. <https://doi.org/10.18071/ISZ.74.0337>
33. *World Health Organization.* Doing what matters in times of stress: an illustrated guide. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240003927>
34. *Toivonen KI, Zernicke K, Carlson LE.* Web-based mindfulness interventions for people with physical health conditions: Systematic review. *J Med Internet Res* 2017;19(8):e303. <https://doi.org/10.2196/jmir.7487>

EREDETI  
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

# Interrater reliability of modified visual MRI rating scale assessing atrophy and white matter changes

Melek KANDEMİR YILMAZ<sup>1</sup> , Zehra Betül YALCINER<sup>2</sup> , M. Savaş TEPE<sup>3</sup> <sup>1</sup>Bodrum American Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Turkey<sup>2</sup>Bayındır Icerenkoy Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Turkey<sup>3</sup>Bayındır Icerenkoy Hospital, Department of Radiology, Istanbul, Turkey | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0019> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)**Correspondent:**

Melek KANDEMİR YILMAZ, MD, MSc, Assoc. Prof., Bodrum American Hospital, Department of Neurology, Turkkuyusu Mah. Marsmabedi Cad. No: 33/35, 48400 Bodrum, Mugla, Turkey. E-mail: [melekkandemir@gmail.com](mailto:melekkandemir@gmail.com) <https://www.orcid.org/0000-0001-7751-2002>

**Érkezett:**

2021. szeptember 19.

**Elfogadva:**

2021. december 27.

**Background and purpose** – Cortical atrophy and white matter changes are common findings on magnetic resonance imaging among elderly. Several visual scales have been proposed to evaluate these changes using neuroimaging. We have recently proposed a scale (Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale) recently which allows us to evaluate atrophy, white matter hyperintensities, basal ganglia and infratentorial infarcts together. Our aim in this study was to evaluate the interrater reliability of magnetic resonance visual assessment using this scale between two neurologists and a radiologist.

**Methods** – Randomly selected 30 patients in different ages who underwent brain magnetic resonance imaging between January 2014 and March 2015 were included. Axial T1, coronal T2, and axial FLAIR sequences were visually scored by two neurologists and one radiologist separately. Sulcal, ventricular and medial temporal lobe atrophy, periventricular and subcortical white matter hyperintensities, basal ganglia and infratentorial infarcts were graded according to our scale. The interrater reliability and internal consistency analysis were evaluated by using intraclass correlation coefficient and Cronbach's alpha tests.

**Results** – The interrater agreements vary between good to excellent. The interrater correlations are moderate to excellent. Interrater correlations were excellent between two neurologists, especially on ventricular atrophy, medial temporal

**Az atrófiát és a fehérállomány-változásokat értékelő módosított vizuális MRI-értékelő skála interrater megbízhatósága**

Kandemir Yilmaz M., MD, MSc; Yalciner ZB, MD; Tepe MS, MD

**Háttér és cél** – Kérgi atrófia és fehérállomány-eltérések idősek esetén gyakran találhatóak a mágneses rezonanciás képeken. Számos vizuális skálát javasoltak e változások idegi képalkotás segítségével történő értékelésére. Nemrégiben javasoltunk egy olyan skálát (Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale), ami lehetővé teszi az atrófia, a fehérállományi hiperintenzitások, a basalis ganglionok és az infratentoriális infarktusok együttes értékelését. Ebben a vizsgálatban az volt a célunk, hogy e skála segítségével két neurológus és egy radiológus bevonásával értékeljük a mágneses rezonanciás képalkotás vizuális értékelésének interrater megbízhatóságát.

**Módszerek** – Véletlenszerűen kiválasztott 30 különböző korú beteget vontunk be, akik 2014 januárja és 2015 márciusa között agyi mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálaton estek át. Az axiális T1-, a coronalis T2- és az axiális FLAIR-szekvenciákat két neurológus és egy radiológus külön-külön vizuálisan értékelte, pontozta. A sulcalis, a kamrai és a medialis temporalis lebenyi atrófiát, a periventricularis és a subcorticalis fehérállományi hiperintenzitásokat, a basalis ganglionok és az infratentoriális rész infarktuszait a mi skálánk szerint osztályozták. Az interrater megbízhatóságot és a belső konzisztencia elemzését az intraclass korrelációs együttható és Cronbach- $\alpha$ -tesztek segítségével értékeltük.

**Eredmények** – Az értékelők közötti egyezés a jó és a kiváló között változik. Az interrater korrelációk a közepestől a kiválóig terjednek. A két neurológus között kiválóak



atrophy, basal ganglia infarcts, infratentorial infarcts. When assessing ventricular atrophy, interrater correlations between individual raters were higher than sulcal atrophy. We found good correlations between neurologists and radiologist, and excellent correlations between the two neurologists for medial temporal atrophy. We found excellent interrater correlations between neurologists and radiologist for white matter hyperintensities.

**Conclusion** – Our scale is a reliable tool assessing both atrophy and white matter hyperintensities with a good interrater reliability. Ventricular atrophy seems to be a more reliable marker than sulcal atrophy when assessing the atrophy on neuroimaging of a patient with memory decline. We think that the total score of the scale will also guide us in clinical practice.

**Keywords:** cerebral atrophy, white matter hyperintensities, magnetic resonance imaging, visual grading scale, interrater reliability

voltak az interrater korrelációk, különösen a kamrai atrófia, a medialis temporalis atrófia, a basalisganglion-infarktuszok és az infratentoriális infarktuszok esetében. Kamrai atrófia értékelésekor az egyes értékelők közötti interrater korrelációk erősebbek voltak, mint sulcalis atrófia értékelésekor. Jó korrelációt találtunk a neurológusok és a radiológus között, és kiváló korrelációt a két neurológus között medialis temporalis atrófia esetében. Kiváló interrater korrelációt találtunk a neurológusok és a radiológus között a fehérállományi hiperintenzitások esetében.

**Következtetés** – Skálánk megbízható eszköz mind az atrófia, mind a fehérállományi hiperintenzitások értékelésére, jó interrater megbízhatósággal. Úgy tűnik, hogy a kamrai atrófia megbízhatóbb marker, mint a sulcalis atrófia, amikor a memóriacsökkenésben szenvedő betegeknél atrófiát értékelünk idegi képalkotás segítségével. Úgy gondoljuk, hogy a skála összpontszáma a klinikai gyakorlatban is iránymutató lesz.

**Kulcsszavak:** agyi atrófia, fehérállományi hiperintenzitások, mágneses rezonancia képalkotás, vizuális osztályozási skála, interrater megbízhatóság

Sulcal atrophy (SA), ventricular enlargement, and white matter hyperintensities (WMH) are common findings of magnetic resonance imaging (MRI) among not only the elderly with dementia but also among healthy subjects<sup>1, 2</sup>. MRI, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence, in particular, is more sensitive in detecting WMH<sup>3, 4</sup>. We know that medial temporal lobe atrophy (MTA) is a marker for Alzheimer’s Disease (AD)<sup>5</sup>. In addition, atrophy and WMH burden are both associated with cognitive decline<sup>6, 7</sup> and WMH also causes late-life depression<sup>8, 9</sup>. Increased WMH burden disrupts the connecting fibers causing network dysfunction<sup>10</sup>. Vascular risk factors, especially hypertension, and atrial fibrillation are important risk factors for atrophy and WMH<sup>4, 11</sup>.

Various scales of similar characteristics have been developed to evaluate atrophic changes and WMH for clinical use<sup>1, 4, 12</sup>. WMH, observed as focal or diffuse hyperintensities on T2 and FLAIR images, is often divided into two categories: periventricular WMH (PWMH) and subcortical WMH (SCWMH)<sup>13</sup>. Enlargement of the sulci and ventricles is used to evaluate atrophy<sup>14</sup>. Basal ganglia and infratentorial hyperintensities are also assessed

with visual scales<sup>3, 4</sup>. Fazekas scale is used mainly for WMH<sup>4, 15</sup>. Visual grading scales are based on the determination of changes in the cerebral tissue, and the atrophy and WMH<sup>1, 4, 12, 13</sup>. We have developed a scale called “Modified Visual MR Rating Scale (MVMRS)” which allows us to evaluate atrophy, WMH, basal ganglia, and infratentorial infarcts altogether<sup>16</sup>.

This study aims to evaluate the interrater reliability of MRI visual assessment between two neurologists and a radiologist using the MVMRS. The work was carried out at Bayindir Icerenkoy Hospital, Department of Neurology, 34752 Atasehir/Istanbul.

## Materials and methods

Randomly selected 30 patients of different ages who had brain MRI scans between January 2014 and March 2015 were included in this study. MRI scans were selected from the radiology department database. Those with extensive lesions suggestive of the cerebral vascular event (ischemic or hemorrhagic), space-occupying lesions such as tumors, lesions suggestive of demyelinating disease, or encephalitis were excluded. No clinical background was

**Table 1.** Details of the MVMRS<sup>a</sup>

Atrophy	Sulcal	0-9	
	Ventricular	0-9	
MTA <sup>b</sup>	Width of choroid fissure	Width of temporal horn	Height of hippocampal formation
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓
WMH <sup>c</sup>	Periventricular	Subcortical	
	0 - No lesion	0 - No lesion	
	1 - Caps	1 - < 5 small focal and/or	
	2 - Thin line	<2 large focal lesions	
	3 - Halo	2 - 5-12 small focal and/or	
	4- Irregular, extending to the deep white matter	2-4 large focal lesions	
		3 - >12 small focal and/or >4 large focal or confluent lesions	
		4 - predominantly confluent lesions	
Infarcts	Basal ganglia	Infratentorial	
	0 - No lesion	0 - No lesion	
	1 - Few lesions (1-3)	1 - Few lesions (1-3)	
	2 - Many lesions (>4)	2 - Many lesions (>4)	
Other	Tumor etc.		

<sup>a</sup>MVMRS: modified visual magnetic resonance imaging rating scale, <sup>b</sup>MTA: medial temporal lobe atrophy, <sup>c</sup>WMH: white matter hyperintensities

given to the evaluators so that it would not influence their decisions when evaluating the MRI. Only the MRI scans with good image quality, including axial T1 (TR= 673 ms, TE= 12 ms, 3 mm or 5 mm slice thickness, 0.6 mm gap), coronal T2 (TR= 6000 ms, TE= 90 ms, 3 mm or 5 mm slice thickness, 0.9 mm gap) and axial FLAIR (TR= 8000 ms, TE= 80 ms, 3 mm or 5 mm slice thickness, 0.6 mm gap) sequences were evaluated. All MRI scans were performed with 1.5T Siemens Magnetom Avanto (Germany). MRIs were visually scored separately by two neurologists and one radiologist using the MVMRS.

SA and ventricular atrophy (VA) were graded in a 0-9 range on the axial T1 sequences, MTA was graded in a 0-4 range on the coronal T2 sequences, PWMH and SCWMH were graded in a 0-4 range on FLAIR sequences, basal ganglia infarcts (BGI) and infratentorial infarcts (ITI) were graded in a 0-2 range on FLAIR sequences. Details about the MVMRS can be seen in our previous article<sup>16</sup> and are given in **Table 1**.

The study was approved by the scientific, medical ethics, and deontology board of Bayindir Hospital Ice-renkoy and informed consent of all participants or their relatives were received.

The statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows 23.0. Interrater reliability and internal consistency analyses were performed by using intraclass correlation coefficient (ICC) and Cronbach’s alpha tests. In order to investigate the accuracy and validity of the parameters to be measured as well as to understand the consistency, reliability, and repeatability of the proposed scale scores, bio-statistical approaches (specifically ICC) were applied to the measurements. The Cronbach’s alpha scores obtained via the reliability and validity analyses indicated the success and internal consistency of the criteria present in the scale. ICCs were designated as ≤0.40 poor to a fair agreement, 0.41-0.60 moderate agreement, 0.61-0.80 good agreement, and 0.81-1.00 excellent agreement. Cronbach’s alpha designated as <0.5 unacceptable, 0.5-0.59 poor, 0.6-0.69 questionable, 0.7-0.79 acceptable, 0.8-0.89 good, ≥0.9 excellent.

## Results

The mean age of the patients was 67.13 (27-91 years). There were 21 female (70%) and 9 male (30%) patients.

**Table 2.** Mean and standard deviation scores of each rater for MVMRS<sup>a</sup> along with Cronbach's  $\alpha$  values across raters.

Parameters of the MVMRS	Rater 1 (Neurologist) Mean $\pm$ SD	Rater 2 (Neurologist) Mean $\pm$ SD	Rater 3 (Radiologist) Mean $\pm$ SD	Cronbach's $\alpha$ values
SA <sup>b</sup>	4.4 $\pm$ 1.69	4.8 $\pm$ 2.06	4.37 $\pm$ 2.20	0.863
VA <sup>c</sup>	3.17 $\pm$ 1.76	2.87 $\pm$ 1.98	3.93 $\pm$ 2.21	0.975
MTA <sup>d</sup>	2 $\pm$ 0.95	1.77 $\pm$ 1.41	1.27 $\pm$ 1.36	0.900
PWMH <sup>e</sup>	0.73 $\pm$ 1.02	0.63 $\pm$ 1.13	0.8 $\pm$ 0.89	0.940
SCWMH <sup>f</sup>	1.37 $\pm$ 1.27	1.23 $\pm$ 1.22	1.3 $\pm$ 0.99	0.935
BGI <sup>g</sup>	0.03 $\pm$ 0.18	0.03 $\pm$ 0.18	0.07 $\pm$ 0.25	0.898
ITI <sup>h</sup>	0.2 $\pm$ 0.48	0.13 $\pm$ 0.35	0.17 $\pm$ 0.46	0.933
Total score	11.90 $\pm$ 5.38	11.4 $\pm$ 6.31	11.90 $\pm$ 6.86	0.971

<sup>a</sup>MVMRS: modified visual magnetic resonance imaging rating scale, <sup>b</sup>SA: sulcal atrophy, <sup>c</sup>VA: ventricular atrophy, <sup>d</sup>MTA: medial temporal lobe atrophy, <sup>e</sup>PWMH: periventricular white matter hyperintensities, <sup>f</sup>SCWMH: subcortical white matter hyperintensities, <sup>g</sup>BGI: basal ganglia infarcts, <sup>h</sup>ITI: infratentorial infarcts

The mean scores of the parameters of the MVMRS per rater are given in **Table 2**. In addition, standard deviations of the parameters were consistent across the raters. The Cronbach's  $\alpha$  values reflecting the interrater agreement on the parameters of MVMRS varied from good to excellent. The interrater correlations, provided in **Table 3**, were generally good to excellent for the parameters of MVMRS with the exception of 0.59 SA correlation between Rater 1 and Rater 2, which may be due to the different approaches of the two specialties. According to these results, the ICC values reflect interrater reliability and internal consistency. Neuroimaging examples of SA, VA, MTA, PWMHs, and SCWMHs can be viewed in **Figures 1. A, B** and **Figures 2. A, B**.

Patients included in the study possessed small or no lesions in the BG and ITI regions in general. For these parameters, our proposed scale applies 3-class stratification in the range of 0-2. Accordingly, the mean values obtained for each rater were consistently measured as near-zero.

## Discussion

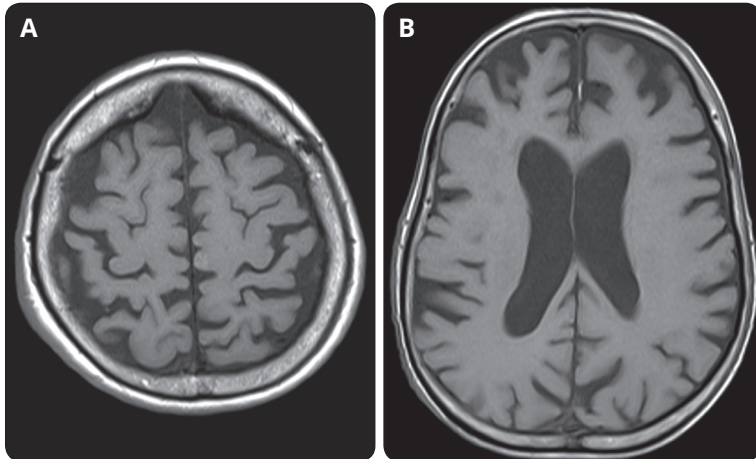
It is a very challenging situation when a patient is admitted to an outpatient clinic with complaints of memory decline, which is quite common especially among the elderly. During the assessment of these patients, in addition

**Table 3.** Interrater correlations of MVMRS<sup>a</sup>

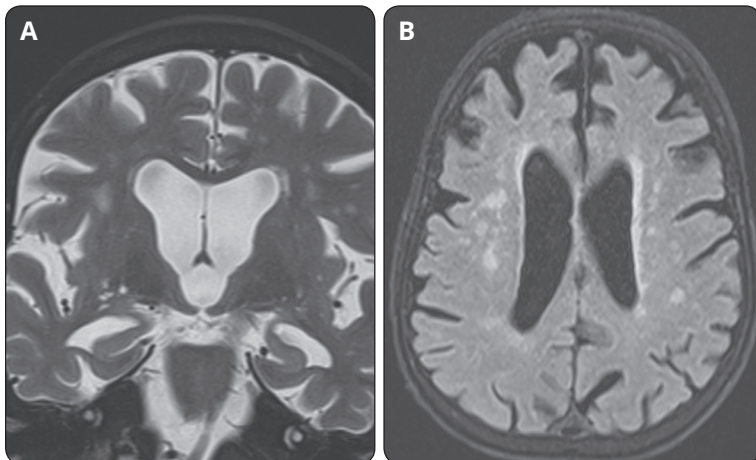
Parameters of the MVMRS	Rater 1 vs Rater 2	Rater 1 vs Rater 3	Rater 2 vs Rater 3
SA <sup>b</sup>	0.588	0.643	0.807
VA <sup>c</sup>	0.956	0.931	0.936
MTA <sup>d</sup>	0.854	0.695	0.789
PWMH <sup>e</sup>	0.905	0.820	0.820
SCWMH <sup>f</sup>	0.874	0.815	0.825
BGI <sup>g</sup>	1	0.695	0.695
ITI <sup>h</sup>	0.865	0.927	0.721
Total score	0.924	0.916	0.949

<sup>a</sup>MVMRS: modified visual magnetic resonance imaging rating scale, <sup>b</sup>SA: sulcal atrophy, <sup>c</sup>VA: ventricular atrophy, <sup>d</sup>MTA: medial temporal lobe atrophy, <sup>e</sup>PWMH: periventricular white matter hyperintensities, <sup>f</sup>SCWMH: subcortical white matter hyperintensities, <sup>g</sup>BGI: basal ganglia infarcts, <sup>h</sup>ITI: infratentorial infarcts

to the clinical findings and neuropsychological tests, MRI findings can be used for guidance in determining whether the condition is degenerative or not. We have developed a practical visual MR rating scale – MVMRS – to evaluate atrophy, white matter changes, and infarcts, and found that our scale is a helpful tool in assessing the degenerative process. In this study, we indicated that the MVMRS is a reliable scale with good to excellent interrater agreements. The results of ICC and Cronbach's  $\alpha$  tests were found to be consistent.



**Figure 1. A.** Axial T1 image of sample with the SA score 7. **B.** Axial T1 image of sample with the VA score 6



**Figure 2. A.** Coronal T2 image of sample with the MTA score 3. **B.** FLAIR image of sample with the SCWMH score 3 and PVMH score 2

The scale was evaluated by two neurologists and a radiologist. Interrater correlations were excellent between the two neurologists, especially on VA, MTA, PWMH, SCWMH, BGI, ITI. When assessing VA, interrater correlations between individual raters were higher than assessing SA, and SA correlations were the lowest not just between the two neurologists, but also between each neurologist and the radiologist. According to these results, we think that the evaluation of VA is more reliable in assessing the atrophy because of the consensus between the evaluators; furthermore, it also has high sensitivity in detecting the neurodegenerative process. The slight difference between the neurologists and the radiologist in the assessment of cerebral atrophy was most likely because of the following: when evaluating and scoring

cerebral atrophy, the radiologist focused on the cerebral sulci prominence, whereas the neurologists were particularly concerned about the ventricular enlargement.

When evaluating the MTA, which has high sensitivity and specificity in the identification of degenerative processes, we found good correlations between the neurologists and the radiologist, and excellent correlations between the two neurologists<sup>16</sup>. *Koikkalainen et al.* also reported good correlation coefficients between visual and computed rating scales for global cortical atrophy, but not as good as for MTA<sup>17</sup>.

Most of the proposed scales make a distinction between PWMH and SCWMH without a clear definition for “small” areas and some scales ignore the periventricular thin lining<sup>4</sup>. It may cause some discrepancies between raters. To increase the inter- and intra-rater agreement, periventricular and deep white matter changes are assessed separately and calculated as numbers<sup>4, 13</sup>. Nevertheless, they found poor to reasonable inter- and intra-rater agreements<sup>13</sup>. We tried to define them with numbers to be more specific. We have shown high sensitivity for PWMH and SCWMH with our scale and found excellent interrater correlations between the neurologists and the radiologist<sup>16</sup>. We also tried to be more specific in the evaluation of the BGI and ITI, defining a few or many with numbers. Good inter- and intra-rater agreements have been found for the BGI and ITI, which can also be explained by a few infarcts in the areas of interest<sup>13</sup>. We found that interrater correlation between the neurologists was excellent, while it was only moderate between

the neurologists and the radiologist for basal ganglia infarcts and infratentorial infarcts. This is probably because of the small sample size and the challenge in detecting small hyperintensities and differentiating them from artifacts, calcifications, or vessels in the area of interest.

The total score indicates an excellent interrater correlation between individual raters as well, pointing out a high sensitivity of the scale in assessing the pathological process<sup>16</sup>.

While the small sample size is one of our limitations, the age range of our sample is wide. The wide age range allowed us to evaluate atrophy and WMHs of patients in various age groups. Those with extensive lesions suggestive of cerebral vascular event, space-occupying lesions, lesions suggestive of demyelinating disease, or

encephalitis were not included in this study. Therefore, there is a need for further research to evaluate their effects.

## Conclusion

It is important to evaluate MRI findings with a practical tool in daily clinical practice. Our scale seems to be sensitive enough to detect WMH and atrophy with good interrater reliability in all parameters. This study shows an

excellent correlation in VA, WMH, and total scores. Besides, the MVMRS provides us with a reliable evaluation of atrophy and WMH, and we think that the total score of MVMRS will also be used as guide in our clinical practice.

ACKNOWLEDGEMENT – The authors thank *Ahmet Dirican* for the support provided in the statistical analyses.

CONFLICT OF INTEREST – None.

FINANCIAL DISCLOSURE – None.

## References

1. Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT, Elster AD, Jungreis CA, Leary DHO, et al. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: Data from the cardiovascular health study. *Radiology* 1997;202:33-9. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.1.8988189>
2. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
3. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-22. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1318>
4. Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, et al. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke* 1997;28:1614-23. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.8.1614>
5. Visser PJ, Verhey FRJ, Hofman PAM, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:491-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.4.491>
6. van der Flier WM, Barkhof F, Scheltens P. Shifting paradigms in dementia. Toward stratification of diagnosis and treatment using MRI. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1097:215-24. <https://doi.org/10.1196/annals.1379.013>
7. Boyle PA, Yu L, Fleischman DA, Leurgans S, Yang J, Wilson RS, et al. White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:791-800. <https://doi.org/10.1002/acn3.343>
8. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc* 2015;4:001140. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001140>
9. Silbert LC, Nelson C, Howieson DB, Moore MM, Kaye JA. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. *Neurology* 2008;71:108-13. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316799.86917.37>
10. Taylor ANW, Kambeitz-Ilanovic L, Gesierich B, Simon-Vermot L, Franzmeier N, Caballero MAA, et al. Tract-specific white matter hyperintensities disrupt neural network function in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2017;13:225-35. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2358>
11. Kandemir Yilmaz M, Yalciner ZB, Cinar S, Unay D. Evaluating the vascular risk factors using modified visual MRI rating scale in patients with memory decline. *Under-evaluation at Clinical Neuroscience (Idegyógyászati Szemle)*
12. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wajuh LO, Inzitari D, del Ser T, et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual-rating scales. European task force on age-related white matter changes. *Eur Neurol* 1998;39:80-9. <https://doi.org/10.1159/000007921>
13. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993;114:7-12. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90041-v](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90041-v)
14. Whitwell JL, Peterson RC, Negash S, Weigand SD, Kantarci K, Ivnik RJ, et al. Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64:1130-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1130>
15. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
16. Yalciner BZ, Kandemir M, Taskale S, Tepe SM, Unay D. Modified visual magnetic resonance rating scale for evaluation of patients with forgetfulness. *Can J Neurol Sci* 2019;46:71-8. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.333>
17. Koikkalainen JR, Rhodiuss-Meester HFM, Frederiksen KS, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automatically computed rating scales from MRI for patients with cognitive disorders. *Eur Radiol* 2019;29:4937-47. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06067-1>



EREDETI  
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

# Impact of the type of hematopoietic stem-cell transplant on quality of life and psychopathology

Henrietta JANICSÁK<sup>1</sup> , Tamás MASSZI<sup>2</sup> , Péter REMÉNYI<sup>3</sup> ,  
Gabor S. UNGVARI<sup>4</sup> , Gábor GAZDAG<sup>2</sup> <sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychiatric Rehabilitation, Jahn Ferenc South Pest Hospital, Budapest, Hungary<sup>2</sup>Department of Internal Medicine and Hematology, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary<sup>3</sup>Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, South Pest Central Hospital and National Institute of Hematology and Infectious Diseases, Budapest, Hungary<sup>4</sup>Section of Psychiatry, University of Notre Dame, Fremantle, Australia; Division of Psychiatry, School of Medicine, University of Western Australia, Crawley, Australia  English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0025> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A haematopoeticus őssejt-transzplantáció hatása az életminőségre és a pszichés tünetekre

Janicsák H, MA; Masszi T, MD, PhD; Reményi P, MD, PhD; Ungvari GS, MD, PhD; Gazdag G, MD, PhD

### Correspondent:

Gábor GAZDAG, MD, PhD,  
Department of Psychiatry  
and Psychiatric Rehabilitation,  
Jahn Ferenc South Pest  
Hospital, 1204 Budapest,  
Köves u. 4. Hungary.  
E-mail: [gazdag@lamb.hu](mailto:gazdag@lamb.hu);  
mobile: 0636209606252  
<https://orcid.org/0000-0002-6914-8041>

### Érkezett:

2022. október 13.

### Elfogadva:

2022. december 7.

**Background and purpose** – Despite the decrease in transplant-related mortality, patients who receive hematopoietic stem-cell transplants often suffer from short- and long-term morbidities, poorer quality of life, and psychosocial functioning deficits. Several studies have compared the quality of life and affective symptoms of patients after undergoing autologous and allogeneic hematopoietic stem-cell transplants. Some studies have reported similar or greater quality of life impairments in allogeneic hematopoietic stem-cell recipients, but the findings have been inconsistent. Our purpose was to examine the influence of the type of hematopoietic stem-cell transplantation on the quality of life and affective symptoms of patients.

**Methods** – The study sample comprised 121 patients with various hematological diseases who underwent hematopoietic stem-cell transplantation at St. István and St. László Hospitals, Budapest. The study had a cross-sectional design. Quality of life was evaluated using the Hungarian version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Bone Marrow Transplant scale (FACT-BMT). Anxiety and depressive symptoms were assessed using Spielberger's State and Trait

**Háttér és cél** – Az őssejt-transzplantációval összefüggő mortalitás folyamatos csökkenése ellenére a rövid és hosszú távú komorbiditás aránya továbbra is magas, ami jelentős negatív hatást gyakorol a betegek életminőségére, és növeli a pszichés tünetek kialakulásának kockázatát. Számos, ellentmondó eredményeket tartalmazó kutatás irányult az allogén és autológ őssejt-átültetésen átesett betegek életminőségének és affektív tüneteinek kapcsolatára. A kutatások nagyobb hányada hasonló vagy rosszabb életminőséget detektált az allogén őssejt-transzplantáción átesett betegeknél. Jelen vizsgálatunk célja az autológ és az allogén őssejt-transzplantáción átesett betegek életminőségének és affektív tüneteinek vizsgálata. Feltételezzük, hogy a transzplantáció típusa hatással van a betegek életminőségére és affektív reakcióira.

**Módszerek** – Keresztmetszeti kutatásunkban az életminőség vizsgálatára a Functional Assessment of Cancer Therapy–Bone Marrow Transplant Scale (FACT-BMT) magyar változatát, a depresszió mérésére a Beck depresszió-kérdőívet (BDI), a szorongás vizsgálatára a Spielberger-féle Állapot és Vonás kérdőívet (STAI) használtuk. Az autológ

Anxiety Inventory (STAI) and the Beck Depression Inventory (BDI), respectively. Basic sociodemographic and clinical variables were also recorded. Comparisons between autologous and allogeneic recipients were analyzed using a *t*-test when the variables were normally distributed and a Mann-Whitney *U* test otherwise. A stepwise multiple linear regression analysis was performed to identify the risk factors that contributed to the quality of life and the affective symptoms in each group.

**Results** – Quality of life ( $p=0.83$ ) and affective symptoms ( $p_{BDI}=0.24$ ;  $p_{SSTAI}=0.63$ ) were similar between the autologous and allogeneic transplant groups. The BDI scores of allogeneic transplant patients indicated mild depression, but their STAI scores were similar to those of the general population. Allogeneic transplant patients with symptoms of graft-versus-host disease (GVHD) experienced more severe clinical conditions ( $p=0.01$ ), poorer functional status ( $p<0.01$ ) and received more immunosuppressive treatment ( $p<0.01$ ) than those without graft versus host disease. Patients suffering from graft versus host disease experienced more severe depression ( $p=0.01$ ), and constant anxiety ( $p=0.03$ ) than those without graft versus host disease. Quality of life was affected by depressive and anxiety symptoms and psychiatric comorbidity in both the allogeneic and autologous groups.

**Conclusion** – Graft versus host disease-related severe somatic complaints seemed to influence the allogeneic transplant patients' quality of life by inducing depressive and anxiety symptoms.

**Keywords:** quality of life, psychopathology, anxiety, depression, hematopoietic stem-cell transplantation

és allogén őssejt-transzplantáción átesett betegek összehasonlításához normáeloszlású változók esetében *t*-próbát, ettől eltérő eloszlás esetén Mann-Whitney-féle *U*-próbát alkalmaztunk. Az életminőség és az affektív tünetképzés rizikófaktorainak azonosításához regresszióanalízist (stepwise módszer) végeztünk. Emellett a szociodemográfiai és klinikai adatok is rögzítésre kerültek. A vizsgálati minta 121, különböző hematológiai betegségben szenvedő, és az Egyesített Szent István és Szent László Kórházban őssejt-transzplantáción átesett betegből állt.

**Eredmények** – Az autológ és az allogén őssejt-átültetésen átesett csoport életminőségében ( $p = 0,83$ ) és affektív tüneteiben ( $p_{BDI} = 0,24$ ;  $p_{SSTAI} = 0,63$ ) nem találtunk szignifikáns különbséget. Az allogén betegek enyhe depressziós tüneteket mutattak, de szorongásszintjük nem tért el az átlagtól. Azok az allogén betegek, akiknél graft versus host betegség (GVHD) tünete alakult ki, szorongóbbnak ( $p = 0,03$ ) és depressziósbabbnak ( $p = 0,01$ ) érezték magukat, mint azok az allogén transzplantáción átesett betegek, akiknél nem alakult ki ilyen szövődmény. Ezek a betegek több transzplantációval összefüggő szomatikus panaszról számoltak be ( $p = 0,01$ ), nagyobb arányban részesültek immunszuppresszív kezelésben ( $p < 0,01$ ) és egészségi állapotuk is rosszabb volt ( $p < 0,01$ ). Az életminőséget befolyásoló rizikófaktoroként mindkét csoportban az affektív tünetek és a pszichiátriai komorbiditás emelkedett ki.

**Következtetés** – Vizsgálati eredményeink szerint a graft versus host betegséggel összefüggő szomatikus panaszok talaján megjelenő depressziós és szorongásos tünetek az allogén betegeknél az életminőség romlásához vezetnek.

**Kulcsszavak:** életminőség, pszichés tünetek, szorongás, depresszió, haematopoieticus őssejt-transzplantáció

**B**one-marrow transplantation (BMT), specifically hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment for a variety of malignant hematological diseases. Despite recent advances in this field, transplant-related severe medical complications, including graft-versus-host disease (GVHD) and mortality, remain serious and well-documented concerns<sup>1-4</sup>. As more sophisticated procedures have been developed and mortality rates have decreased over recent decades, attention has shifted to the psychosocial challenges associated

with transplantation. Several studies have investigated psychological symptoms and quality of life (QOL) associated with HSCT<sup>5-9</sup>, but the studies were heterogeneous in terms of designs, patient populations, control groups, assessment tools, and time frames, thus yielded inconsistent findings. Studies on predictors have also yielded conflicting results regarding the impacts of socio-demographic factors, clinical variables (e.g., hematological disease type, transplant type, reduced intensity conditioning, and GVHD), and psychopathology on QOL follow-



ing HSCT<sup>9-12</sup>. The conditioning regimen and transplant type have been reported to significantly impact the QOL and psychological symptoms of patients who have undergone HSCT<sup>13, 14</sup>. In studies comparing allogeneic HSCT and autologous HSCT recipients, similar or greater QOL impairments were observed in allogeneic HSCT recipients, and different recovery trajectories between the two groups were reported<sup>15-17</sup>. Conclusions drawn from the literature are limited by the heterogeneity of study samples, such as differences in age and pre-transplant comorbidities, higher rates of relapse in autologous transplant recipients, and the presence of GVHD symptoms in allogeneic transplant recipients. Numerous investigations have compared affective symptoms between patients undergoing allogeneic and autologous transplants, but the methodological diversity of these studies has also precluded drawing consistent conclusions<sup>14, 18, 19</sup>.

Post-transplant psychological morbidities, including depressive and anxiety symptoms, have been identified as major predictors of post-transplant QOL<sup>11, 20</sup>. Most studies have reported moderate to severe depressive and anxiety symptoms in a large proportion of HSCT recipients<sup>21, 22</sup>. A recent study that examined comorbidities in long-term survivors after allogeneic HSCT reported depression and anxiety among the most frequent comorbidities<sup>23</sup>. Interest in the relationship between clinically relevant depressive and anxiety symptoms and QOL is growing<sup>24</sup>. The most explored psychiatric conditions are major depressive disorder, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder<sup>25-27</sup>. Affective symptoms interfere with treatment adherence, adversely affect survival, and decrease patients' perceptions of QOL<sup>9, 20</sup>. Several studies have reported that GVHD is negatively correlated with QOL and psychopathology<sup>5, 12, 28</sup>. Patients with GVHD have a significantly impaired QOL, primarily in terms of physical and functional well-being<sup>5, 17, 29, 30</sup>. The severity of chronic GVHD (cGVHD) has an independent negative association with QOL<sup>30-32</sup>; even mild cGVHD symptoms can decrease QOL below population norms<sup>30</sup>. A recent prospective study that examined the associations between psychosocial factors and QOL in cGVHD patients found clinically significant depressive and anxiety symptoms in approximately one-third of patients at different time points after HSCT. The HSCT symptom burden predicted depression symptoms, a poorer functional status predicted anxiety symptoms, and both were associated with QOL<sup>33</sup>. Patients with cGVHD and high levels of depression and anxiety constitute a highly vulnerable population for poor functioning, impaired QOL, and HSCT-related mortality<sup>34</sup>.

The aim of this study was to compare the QOL and depressive and anxiety symptoms of patients after undergoing autologous or allogeneic HSCT to explore whether the HSCT type impacts on these aspects.

Our main hypotheses were that allogeneic transplant patients would have lower QOL scores than their autologous counterparts and that the QOL predictors would differ between the two patient groups. We predicted that severe clinical complications, such as acute/chronic GVHD and related poor health status, would be associated with poorer QOL after HSCT, and that allogeneic transplant patients would have more severe depressive and anxiety symptoms than their autologous counterparts.

## Materials and methods

### Participants

The study population comprised patients who were more than 18 years old with various hematological diseases, including acute and chronic lymphoid leukemia, acute and chronic myeloid leukemia, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and multiple myeloma, who underwent HSCT at the Bone Marrow Transplantation Unit, St. László Hospital (BMTU-SLH), Budapest, Hungary, between January 1, 1994 and December 31, 2008 and attended follow-ups at the outpatient service of the BMTU-SLH outpatient services. This cross-sectional study was conducted from March 2009 to May 2010. All outpatients at the BMTU-SLH were invited to participate by a research staff member. Participants were asked to complete the questionnaires while waiting for their routine follow-up examination.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of St. László Hospital. All participants signed a consent form before entering the study.

### Assessment instruments

The participants' basic sociodemographic data were collected using a self-reported questionnaire designed for this study with the following items: age, marital status, education, employment, place of living, type of accommodation, average monthly income, car ownership, and debt.

Clinical information, including the type and date of diagnosis and HSCT, type and severity of GVHD, disease status rated on a 3-point scale, treatment details, and the Clinical Global Impression (CGI) score (rated on a 7-point scale), was obtained from participants' medical records or evaluated by their hematologists (CGI and disease status). Data on prior HSCT and psychiatric and medical history were also collected.

The Hungarian version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Bone Marrow Transplant Scale (FACT-BMT) was used to rate the participants' QOL. The FACT-BMT is a 46-item questionnaire comprising five domains: physical, functional, emotional, and social well-being and BMT-specific complaints. The FACT-

**Table 1.** Sociodemographic characteristics of participants undergoing HSCT

		Autologous HSCT (n=58)	Allogeneic HSCT (n=63)	Comparison of autologous and allogeneic HSCT
Age		50.1±13.6 years	39.95±11.2 years	$U=1040$ $p<0.01$
Gender	Men	29 patients (50%)	31 patients (41%)	$\chi^2=0.00$ $p=0.93$
Marital status	Married	39 patients (68.4%)	41 patients (65.1%)	$P_{\text{fish}}=7.21$ $p=0.12$
	Partnership	4 patients (7%)	1 patient (1.6%)	
	Divorced	5 patients (8.8%)	4 patients (6.3%)	
	Widowed	4 patients (7%)	2 patients (3.2%)	
	Single	5 patients (8.8%)	15 patients (23.8%)	
Education	Primary	5 patients (8.8%)	9 patients (14.3%)	$\chi^2=14.47$ $p<0.01$
	Vocational	4 patients (7%)	19 patients (30.2%)	
	Secondary	23 patients (40.4%)	22 patients (34.9%)	
	Tertiary	25 patients (43.9%)	13 patients (20.6%)	
Employment	Employed	26 patients (47.3%)	21 patients (33.3%)	$\chi^2=2.38$ $p=0.12$
	Unemployed	29 patients (52.7%)	42 patients (66.7%)	
Housing	Rented apartment	7 patients (12.3%)	4 patients (6.3%)	$\chi^2=9.87$ $p=0.04$ $V=0.28$ $p=0.04$
	Own apartment	23 patients (40.4%)	23 patients (36.5%)	
	Own house	25 patients (43.9%)	25 patients (39.7%)	
	Council rental	1 patient (1.8%)	0%	
	With relatives	1 patient (1.8%)	11 patients (17.5%)	
Monthly income (per person in the family/household)*	Below HUF100,000 (US\$450)	30 patients (53.6%)	46 patients (74.2%)	$P_{\text{fish}}=6.72$ $p=0.08$
	HUF100,001–150,000 (US\$450–670)	18 patients (32.1%)	10 patients (16.1%)	
	HUF150,001–200,000 (US\$670–900)	5 patients (8.9%)	2 patients (3.2%)	
	Above HUF200,000 (US\$900)	3 patients (5.4%)	4 patients (6.5%)	
Car ownership	Yes	48 patients (84.2%)	48 patients (80%)	$\chi^2=0.35$ $p=0.55$
Debts	No	22 patients (47.8%)	16 patients (29.6%)	$\chi^2=5.42$ $p=0.24$
	House	11 patients (23.9%)	13 patients (24.1%)	
	Car	5 patients (10.9%)	13 patients (24.1%)	
	Commercial credit	2 patients (4.3%)	5 patients (9.5%)	
	More than one type	6 patients (13%)	7 patients (13%)	

\*date of currency exchange is 2012

BMT has good psychometric characteristics (Cronbach's  $\alpha = 0.89\text{--}0.94$  for the entire test)<sup>35–37</sup>. Items were evaluated on a 5-point Likert scale, and higher scores reflect better QOL in each dimension. The overall QOL score was calculated by summing up the item scores.

Depressive and anxiety symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI) and Spielberger's State and Trait Anxiety Inventory (SSTAI), respectively. The BDI is a 21-item self-administered questionnaire. Each BDI item has four possible statements describing increasing symptom severity. Higher total scores indicate more severe depressive symptoms and syndrome (mild depression: 10–18; moderate depression: 19–25; severe depression: above 25)<sup>38, 39</sup>. The SSTAI has “state” and “trait” scales, each with 20 items. The “state” scale is used to determine the current level of anxiety, whereas the “trait” scale is used to detect the person's “anxiety proneness”. Each question is rated on a 4-point Likert scale, amounting to maximum scores of 80 on each scale<sup>40</sup>.

## Statistical analysis

Demographic and medical variables and FACT-BMT, BDI, and SSTAI scores are presented as means and standard deviations or percentages, as appropriate. Correlations between the FACT-BMT, BDI, and SSTAI scores were analyzed using Pearson's rho test when both variables were normally distributed and Spearman's rank test when this criterion was not met. Comparisons between autologous and allogeneic groups were analyzed using a *t*-test when variables were normally distributed and a Mann–Whitney *U* test otherwise. Comparisons between groups with nominal variables were analyzed using Pearson's chi-square test when the expected cell counts were not less than five and Fisher's exact test or Cramer's *V* otherwise. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test for normal distribution.

A stepwise multiple linear regression analysis was conducted to identify factors that independently contributed to the total FACT-BMT, BDI, and SSTAI scores in each group, which were the dependent variables. The independent variables were age, illness duration, medical or psychiatric comorbidities, time elapsed since HSCT, presence of acute or chronic GVHD, current treatment, stage of recovery, and the CGI score.

## Results

Of the 258 HSCT patients who attended follow-ups at BMTU–SLH outpatient services during the study period, 208 (81%) were invited to participate in the study; 87 (23%) declined to participate, while 121 patients entered the study, constituting 32% of the eligible patient

population ( $n=378$ ) who had undergone HSCT. Reasons for non-participation included poor physical condition, impaired vision, lack of time, and a negative attitude toward psychological testing. The sociodemographic and disease-specific characteristics of the patient population are summarized in **Tables 1, 2** and **3**. Allogeneic patients were significantly younger than autologous patients. The time elapsed since HSCT was significantly longer in the allogeneic group, and more patients in this group considered themselves to be recovered or in remission. Patients who underwent allogeneic HSCT also received more immunosuppressive treatment related to acute and chronic GVHD symptoms than patients who underwent autologous HSCT.

The mean FACT-BMT score in the autologous cohort was  $142.55 \pm 25.50$ , with domain-specific scores of  $20.91 \pm 5.39$ ,  $17.55 \pm 5.82$ ,  $21.47 \pm 4.21$ ,  $19.14 \pm 3.76$ , and  $63.48 \pm 15.44$  for physical, functional, social, and emotional well-being and BMT-specific complaints, respectively. The mean FACT-BMT score in the allogeneic cohort was  $142.13 \pm 28.70$ , with domain-specific scores of  $20.56 \pm 5.89$ ,  $17.24 \pm 7.21$ ,  $21.41 \pm 5.06$ ,  $18.94 \pm 4.90$ , and  $63.98 \pm 11.72$  for physical, functional, social, and emotional well-being and BMT-specific complaints, respectively. The mean hematologic disease-related QOL scores in the autologous and allogeneic cohorts were  $77.64 \pm 17.16$  and  $77.90 \pm 18.71$ , respectively.

The mean BDI scores in the autologous and allogeneic cohorts were  $8.96 \pm 5.50$  and  $11.05 \pm 8.22$ , respectively, and the mean SSTAI scores were  $80.72 \pm 18.25$  and  $81.96 \pm 21.24$ , respectively. The mean scores on the SSTAI Trait and State subscales were  $41.11 \pm 8.55$  and  $39.79 \pm 11.24$ , respectively, for the autologous cohort and  $42.76 \pm 10.78$  and  $39.54 \pm 12.00$ , respectively, for the allogeneic cohort. The BDI scores did not indicate depression in the autologous cohort and indicated only mild depression in the allogeneic cohort. Furthermore, the SSTAI scores in both cohorts corresponded to the anxiety level found in the general population<sup>40</sup>.

No significant differences in the mean FACT-BMT ( $p = 0.83$ ), BDI ( $p = 0.24$ ), and SSTAI scores ( $p = 0.69$ ) were detected between the two groups.

The comparison of allogeneic patients with and without GVHD symptoms revealed significant differences in the CGI ( $p < 0.01$ ) and BDI ( $p = 0.01$ ) scores. The SSTAI Trait Anxiety scores were significantly different ( $p = 0.04$ ) between patients with and without GVHD. Among the domains surveyed in FACT-BMT, a significant difference in BMT-specific items ( $p < 0.01$ ), in FACT-GP scale ( $p < 0.05$ ) and in total FACT-BMT ( $p < 0.05$ ) scores was detected between the GVHD groups. No significant differences in sociodemographic and medical variables between patients with and without GVHD were found, excepting

**Table 2.** Medical conditions related to the underlying hematological disease and treatment

		Autologous transplant patients (n=58)	Allogeneic transplant patients (n=63)	Comparison of autologous and allogeneic HSCT
Diagnoses	Acute lymphoid leukemia	1 patient (1.8%)	6 patients (9.5%)	
	Acute myeloid leukemia	5 patients (8.8%)	28 patients (44.4%)	
	Chronic lymphoid leukemia	1 patient (1.8%)	2 patients (3.2%)	
	Chronic myeloid leukemia	0%	7 patients (11.1%)	
	Hodgkin disease	10 patients (17.5%)	3 patients (4.8%)	
	Non-Hodgkin lymphoma	11 patients (19.3%)	5 patients (7.9%)	
	Myeloma multiplex	25 patients (43.9%)	4 patients (6.3%)	
	Other	5 patients (6.9%)	8 patients (12.8%)	
Bone marrow transplantation type*	Autologous	58 patients		
	Allogeneic related	36 patients		
	Allogeneic unrelated	23 patients		
Time elapsed since transplant (months)	22±36 (1–126)	28.87±38.68 (1–123)	U=2251.5 p=0.01	
Duration of illness (months)	44±47 (4–224)	51.6±46.4 (6–228)	U=2039.5 p=0.2	
Graft-versus-host disease	Acute	9 patients (14.3%)		
	Chronic	25 patients (39.7%)		
Phase of recovery**	Complete remission	45 patients (77.6%)	25 patients (42.4%)	25.7 p<0.01 V=0.46 p<0.01
	Recovered	4 patients (6.9%)	29 patients (49.1%)	
	Active disease	9 patients (15.5%)	5 patients (8.5%)	
Immunosuppressive treatment		7 patients (12.1%)	23 patients (38.3%)	$\chi^2=10.73$ p<0.01 V=0.30 p<0.01
Medical comorbidity		19 patients (36.5%)	16 patients (27.6%)	$P_{\text{fish}}=2.22$ p=0.26
Psychiatric comorbidity		1 patient (1.9%)	2 patients (3.4%)	$P_{\text{fish}}=1.35$ p=0.79

\*type of transplant was missing in four cases in the allogeneic HSCT group

\*\*phase of recovery data were missing in four cases in the allogeneic HSCT group

the immunosuppressive treatments. Allogeneic patients with GVHD symptoms received more immunosuppressive treatment than those without GVHD (**Table 4**). Comparisons between autologous and allogeneic patients without GVHD did not reveal significant differences in the FACT-BMT ( $p = 0.17$ ), BDI ( $p = 0.77$ ) and SSTAI ( $p = 0.25$ ) scores. Comparisons between autologous and allogeneic patients with GVHD showed sig-

nificant differences in the CGI ( $p < 0.01$ ) and BDI ( $p < 0.05$ ) scores.

The stepwise multiple regression analysis revealed that psychiatric comorbidity, depression, and anxiety were significant contributors to QOL impairment in both the autologous and allogeneic groups. Poor QOL was independently associated with depression and anxiety in both groups. The contributors to depression were psy-

**Table 3.** Sociodemographic characteristics of participants undergoing allogeneic HSCT

		Allogeneic HSCT with GVHD (n=25)	Allogeneic HSCT without GVHD (n=38)	Comparison of allogeneic HSCT with GVHD and without GVHD
Age		38.56±10.06 years	40.86±12.03 years	t=-1.01 p=0.31
Gender	Men	12 patients (48%)	19 patients (50%)	χ <sup>2</sup> =0.02 p=0.88
Marital status	Married	16 patients (64%)	25 patients (65.8%)	P <sub>fish</sub> =1.38 p=0.97
	Partnership		1 patients (2.6%)	
	Divorced	2 patients (8%)	2 patients (5.3%)	
	Widowed	1 patients (4%)	1 patients (2.6%)	
	Single	6 patients (24%)	9 patients (23.7%)	
Education	Primary	1 patient (4%)	8 patients (21.1%)	χ <sup>2</sup> =4.97 p=0.17
	Vocational	6 patients (24%)	13 patients (34.2%)	
	Secondary	13 patients (52%)	9 patients (23.7%)	
	Tertiary	5 patients (20%)	8 patients (21.1%)	
Employment	Employed	8 patients (32%)	13 patients (34.2%)	χ <sup>2</sup> =0.00 p=1.00
	Unemployed	17 patients (68%)	25 patients (65.8%)	
Housing	Rented apartment	8 patients (32%)	4 patients (10.5%)	P <sub>fish</sub> =3.74 p=0.28
	Own apartment	11 patients (44%)	15 patients (39.5%)	
	Own house		14 patients (36.8%)	
	Council rental			
	With relatives	24% (6 patients)	13.2% (5 patients)	
Monthly income (per person in the family/household)*	Below HUF100,000 (US\$450)	62.5% (15 patients)	81.6% (31 patients)	P <sub>fish</sub> =5.33 p=0.10
	HUF 100,001–150,000 (US\$450–670)	16.7% (4 patients)	6 patients (15.8%)	
	HUF 150,001–200,000 (US\$670–900)	2 patients (8.3%)		
	Above HUF 200,000 (US\$900)	3 patients (12.5%)	1 patients (2.6%)	
Car ownership	Yes	19 patients (82.6%)	29 patients (78.4%)	χ <sup>2</sup> =0.42 p=0.51
Debts	No	3 patients (15.8%)	13 patients (37.1%)	χ <sup>2</sup> =6.78 p=0.14
	House	7 patients (36.8%)	6 patients (17.1%)	
	Car	6 patients (31.6%)	7 patients (20%)	
	Commercial credit		5 patients (14.3%)	
	More than one type	3 patients (15.8%)	4 patients (11.4%)	

\*date of currency exchange is 2012

chiatric comorbidity, anxiety, and CGI in the allogeneic group and anxiety in the autologous group. Functional deficit was independently associated with depressive

symptoms in the allogeneic sample. The significant results of the multiple regression analysis are presented in **Table 5.**

**Table 4.** Medical conditions related to the underlying hematological disease and treatment in allogeneic HSCT

		Allogeneic HSCT with GVHD (n=25)	Allogeneic HSCT without GVHD (n=38)	Comparison of allogeneic HSCT with GVHD and without GVHD
Diagnoses	Acute lymphoid leukemia	3 patients (12%)	4 patients (10.5%)	
	Acute myeloid leukemia	9 patients (36%)	17 patients (44.7%)	
	Chronic lymphoid leukemia	1 patient (4%)	1 patient (2.6%)	
	Chronic myeloid leukemia	1 patient (4%)	6 patients (15.8%)	
	Hodgkin disease	1 patient (4%)	2 patients (5.3%)	
	Non-Hodgkin lymphoma	3 patients (12%)	2 patients (5.3%)	
	Myeloma multiplex	2 patients (8%)	2 patients (5.3%)	
	Other	5 patients (20%)	4 patients (10.4%)	
Bone marrow transplantation type*				
	Allogeneic related	9 patients (36%)	23 patients (60.5%)	
	Allogeneic unrelated	13 patients (52%)	14 patients (36.8%)	
Time elapsed since transplant (months)		27 (2-136)	30.1 (6-144)	U=533 p=0.51
Duration of illness (months)		52.44 (6-228)	51.15 (1-130)	U=467.5 p=0.79
Graft-versus-host disease	Acute	7 patients (28%)		
	Chronic	25 patients (100%)		
Phase of recovery**	Complete remission	10 patients (40%)	15 patients (44.1%)	$P_{\text{fish}}=1.37$ p=0.47
	Recovered	14 patients (56%)	15 patients (44.1%)	
	Active disease	1 patients (4%)	4 patients (11.8%)	
Immunosuppressive treatment		17 patients (68%)	6 patients (17.1%)	$\chi^2=14.20$ p=0.00 $V=0.48$ p=0.00
Medical comorbidity		7 patients (30.4%)	9 patients (25.7%)	$\chi^2=0.00$ p=0.95
Psychiatric comorbidity		1 patient (4.3%)	1 patients (2.9%)	$\chi^2=0.04$ p=0.84

\*type of transplant was missing in 3 cases in the allogeneic HSCT with GVHD and one case in the allogeneic HSCT without GVHD

\*\*phase of recovery data were missing in four cases in the allogeneic HSCT without GVHD

## Discussion

This cross-sectional study found no direct impacts of the transplant type on the QOL or affective symptoms of patients. The main finding of the current study was that allogeneic transplant recipients with GVHD symptoms had a significantly poorer somatic status and more somatic complaints associated with transplantation and

received more immunosuppressive treatments, impairing their QOL. Our results also indicated more severe depression with higher constant anxiety levels in patients with GVHD than those without GVHD, suggesting that GVHD significantly impacts the affective symptoms of allogeneic transplant patients through functional deficits and “somatic burden”. Our results confirmed the reported association between impaired QOL, symptom



**Table 5.** Variables independently associated with QOL and psychopathology (stepwise multiple regression analysis)

	FACT-BMT				BDI			
	Autologous		Allogeneic		Autologous		Allogeneic	
	beta	t(p)	beta	t(p)	beta	t(p)	beta	t(p)
Psychiatric comorbidity	0.3	4.61 (p<0.001)	-0.38	-3.79 (p<0.001)			-0.44	-5.37 (p<0.001)
Clinical Global Impression							0.23	3.38 (p=0.002)
Beck Depression Inventory	-0.56	-5.62 (p<0.001)	-0.71	-5.04 (p<0.001)				
Spielberger Anxiety Inventory			-0.42	-3.51 (p=0.01)	0.89	8.6 (p<0.001)	0.55	6.86 (p<0.001)
Spielberger Anxiety Inventory "State" scale	-0.31	-3.1 (p=0.004)						

burden, and functional deficits derived from GVHD and affective symptoms in allogeneic recipients experiencing GVHD<sup>5, 8, 18, 31, 33</sup>. In earlier studies, depressive and anxiety symptoms were identified as significant risk factors for QOL deterioration after HSCT, indicating that depressed patients perceived their QOL to be poorer<sup>20, 24</sup>. The present study confirmed this relationship in both allogeneic and autologous transplant patients, demonstrating that negative perceptions of QOL are independent of the transplant type. This negative perception among patients experiencing severe and enduring somatic symptoms caused by GVHD could increase the likelihood of depressive symptoms and, in turn, may influence different aspects of QOL. Comparisons between autologous and allogeneic patients with and without GVHD symptoms also allude to this association. Our findings indicate similar QOL and psychosocial functioning in autologous and allogeneic transplant patients without GVHD symptoms. Allogeneic transplant patients with GVHD symptoms had more depressive symptoms than autologous patients. Furthermore, allogeneic transplant patients with GVHD symptoms had worse QOL than those without GVHD symptoms. A longitudinal study is warranted to explore this association in depth.

These findings are consistent with the conclusion summarized in a previous paper<sup>34</sup>, showing that allogeneic patients with GVHD and depressive and anxiety symptoms constitute a highly vulnerable population for poor functioning, impaired QOL, and HCST-related mortality.

This study has methodological limitations that should be acknowledged. The main limitation was its cross-sectional design, which precluded investigation of the causality of associations between the risk factors in the trajectory of recovery. The sample size was also relatively small in view of the number and variety of clinical conditions that necessitate HSCT. As a clinical population, the study sample showed heterogeneity in certain aspects (age, psychosocial factors, medical variables), but these differences did not influence the results. Additionally, some data were missing for a few patients.

ACKNOWLEDGEMENTS – The authors are indebted to the patients who participated in the study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS – This study was Gazdag G.'s and Janicsák H.'s idea; Janicsák H. performed data collection, Janicsák H. contributed 80%, Gazdag G. 20% of the literature search, analysis, interpretation and the preparation of the first draft; Masszi T., Reményi P. and Ungvari G. S. reviewed, commented on and corrected the manuscript; all authors approved the final version of the text.

CONFLICT-OF-INTEREST STATEMENT – All authors declare no conflicts of interest concerning this article.

STROBE STATEMENT – The authors have read the STROBE Statement – checklist of items, and the manuscript was prepared and revised accordingly.

## Irodalom

1. Lim DH, Lee J, Lee HG, Park BB, Peck KR, Oh WS et al. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *J Korean Med Sci* 2006;21:406-11. <https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.3.406>
2. Syrjala, KL, Langer, SL, Abrams, JR, Storer B, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol*, 2005;6596-606. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.12.674>



3. *Inamoto Y, Lee SJ.* Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica* 2017;102:614-25. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.150250>
4. *Majhail NS.* Long term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10:220-7. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009>
5. *Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, Shaw BE, Jim HSL, Syrjala KL et al.* Patients reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2018;103:1535-41. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.192930>
6. *Mosher CE, Redd, HW, Rini, MC, Burkhalter, JE, DuHamel, KN.* Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology* 2009;18:113-27. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0958-y>
7. *Pidala J, Anasetti C, Jim H.* Health-related quality of life following hematopoietic cell transplantation: Patient education, evaluation, and intervention. *Br J Haematol* 2010;148:373-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07992.x>
8. *Sun CL, Francisco L, Baker KS, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S.* Adverse psychological outcomes in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor study (BMTSS). *Blood* 2011;118:4723-31. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348730>
9. *Amonoo HL, Massey CN, Freedman ME, El-Jawahri A, Vitagliano HL, Pirl WF et al.* Psychological considerations in hematopoietic stem cell transplantation. *Psychosomatics* 2019;60:331-42. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2019.02.004>
10. *Janicsák H, Ungvari GS, Gazdag G.* Psychosocial aspects of hematopoietic stem cell transplantation. *World Journal of Transplant* 2021;11:263-76. <https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i7.263>
11. *Brice L, Gilroy N, Dyer G, Kabir M, Greenwood M, Larsen S et al.* Predictors of quality of life in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors. *Journal of Psychosocial Oncology* 2021;39:534-52. <https://doi.org/10.1080/07347332.2020.1870644>
12. *Cheon J, Lee YJ, Jo JC, Kweon K, Koh S, Min YJ et al.* Late complications and quality of life assessment for survivors receiving allogeneic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer* 2021;29:975-86. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05572-0>
13. *Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, Padhiye NS, Neumann J, Gning I et al.* Symptom and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pain and Symptom Management* 2012;44:168-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.08.011>
14. *Altmairer EM, Ewell M, Mcquellon R, Geller N, Carter SL, Henslee-Downey J et al.* The effect of unrelated donor marrow transplantation on health-related quality of life: A report of the unrelated marrow transplantation trial (T-cell depletion trial). *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:648-55. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.01.003>
15. *Marques da Costa Marcellos A, Szczepanic AP, Mattos Machado CA, Dias Santos PN, Bittencourt Guimaraes PR, Puchalski Kalinin L.* Hematopoietic stem cell transplantation and quality of life during the first year of treatment. *Rev Latino-Am. Enfermagem* 2018;26:3065. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2474.3065>
16. *Wong FL, Francisco L, Togawa K, Bosworth A, Gonzales M, Hanby C et al.* Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality of life concerns. *Blood* 2010;115:2508-19. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225631>
17. *Xie W, Zhang X, Wang J, Zhang J, Liu J, Wang B et al.* Evaluation of quality of life and its influencing factors after transplantation of leukemia patients based on SF-36 score: a cohort study. *Qual Life Res.* 2020;29:1809-16. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02444-2>
18. *Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer B, Sanders JE, Flowers ME et al.* Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA* 2004;291:2335-43. <https://doi.org/10.1001/jama.291.19.2335>
19. *Watson M, Buck G, Wheatley K, Homewodd JR, Goldstone AH, Rees JKH et al.* Adverse impact of bone marrow transplantation of quality of life in acute myeloid leukaemia patients analysis of the UK Medical research Council AML 10 Trial. *European Journal of Cancer* 2004;40:971-8. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00628-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00628-2)
20. *Janicsák H, Masszi T, Reményi P, Ungvari GS, Gazdag G.* Quality of life and its socio-demographic and psychological determinants after bone marrow transplantation. *Eur J Haematol.* 2013;91:135-40. <https://doi.org/10.1111/ejh.12126>
21. *Polomeni A, Moreno E, Scholz-Kindermann F.* Psychological morbidity and support. In: *Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N.* The EBMT Handbook, 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. p. 221-7. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_30)
22. *Amonoo HL, Brown LA, Scheu CF, Harnedy LE, Pirl WF, El-Jawahri A et al.* Beyond depression, anxiety and post-traumatic stress disorder symptoms: Qualitative study of negative emotional experiences in hematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer Care* 2020;13263. <https://doi.org/10.1111/ecc.13263>
23. *Seneviratne AK, Wright C, Lam W, Lipton JH, Michelis FV.* Comorbidity profile of adult survivors at 20 years following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur Haematol.* 2021;106:241-9. <https://doi.org/10.1111/ejh.13542>
24. *El-Jawahri A, Vandusen H, Traeger L, Fishbein JN, Keenan T, Gallagher ER et al.* Quality of life and mood predicts post-traumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2016;122:806-12. <https://doi.org/10.1002/cncr.29818>
25. *Fenech AL, Benschoten OV, Jagielo AD, Ufere NN, Topping CEW, Clay M et al.* Post-traumatic stress symptoms in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021;27:341.e1-341.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.01.011>
26. *Esser P, Kuba K, Scherwath A, Schirmer L, Schulz-Kindermann F, Dinkel A et al.* Posttraumatic stress disorder symptomatology in the course of allogeneic HSCT: a prospective study. *J Cancer Surviv* 2017;11:203-10. <https://doi.org/10.1007/s11764-016-0579-7>
27. *Nakamura ZM, Nash RP, Quillen LJ, Richardson DR, McCall RC, Park EM.* Psychiatric care in hematopoietic stem cell transplantation. *Psychosomatics* 2019;60:227-7. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2019.01.005>
28. *Wolff D, Herzberg PY, Hermann A, Pavletic SZ, Heussner P, Mumm F et al.* Post-transplant multimorbidity index and quality of life in patients with chronic graft versus host disease – results from a joint evaluation of a prospective German multicenter validation trial and a cohort from the National Institutes of Health. *Bone Marrow Transplantation* 2021;56:243-56. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01017-8>
29. *De Palo J, Chai X, Lee SJ, Cutler CS, Treister N.* Assessing the relationship between oral chronic graft-versus-host disease and global measures of quality of life. *Oral Oncol* 2015;51:944-9. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.07.009>
30. *Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H et al.* Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation according to affected organ and severity of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1749-58. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.06.011>
31. *Fiuza-Luces C, Simpson RJ, Ramirez M, Lucia A, Berger NA.* Physical function and quality of life in patients with chronic graft-versus-host disease: A summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trial in patients. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:13-26. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.195>
32. *Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H et al.* Resolved versus active chronic graft-versus-host disease: Impact on post-transplantation quality of life. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1851-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.016>
33. *Jacobs JM, Fishman S, Sommer R, Sereno I, Fenech A, Jankowsky AL et al.* Coping and modifiable psychosocial factors are associated with mood and quality of life in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2234-42. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.06.024>
34. *El-Jawahri A, Pidala J, Khera N, Wood WA, Arora M, Carpenter PA et al.* Impact of psychological distress on quality of life, functional








- status and survival in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:2285-92. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.020>
35. *McQuellon RP, Russel GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A et al.* Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) Scale. *Bone Marrow Transplantation* 1997;19:357-68. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700672>
36. *Soudy H, Maghfoor I, Elhassan TAM, Abdullah E, Rauf SM, Zahrani AA et al.* Translation and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) version 4 quality of life instrument into arabic language. *Health and Quality of life Outcomes* 2018;16:47. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0861-7>
37. *Yoo H, Lee K, Lee J, Eremenco S, Choi S, Kim H et al.* Korean translation and validity of FACT-BMT version 4 and the quality of life in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Qual Life Res* 2006;15:559-64. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-1769-3>
38. *Beck AT, Steer RA, Brown GK.* Manual for the Beck Depression Inventory-II. TX. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
39. *Beck AT, Ward CH, Mendelsohn M, Mock J, Erbaugh J.* An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961;4:561-71.
40. *Sipos K, Sipos M.* The development and validation of the Hungarian form of the STAI. In Spielberger CD, Diazguerrero. *Cross-Cultural Anxiety 2*. Washington-London: Hemisphere Publishing Corporation Spielberger; 1978. p. 51-61.



EREDETI  
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

# Clinical features of cervical dystonia patients classified by the COL-CAP concept and treated with ultrasound-guided botulinum neurotoxin

Máté SZABÓ , Dániel DO KIEM , Gabriella GÁRDIÁN ,  
László SZPISJAK , András SALAMON , Péter KLIVÉNYI ,  
Dénes ZÁDORI 

Department of Neurology, Szent-Györgyi Albert Clinical Centre, Szent-Györgyi Albert Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged

 | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0037> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## Ultrahang-vezérelt botulinum neurotoxin terápiában részesülő COL-CAP módszer szerint klasszifikált cervicális dystoniás betegek klinikai jellemzői

Szabó M, MD; Do Kiem D; Gárdián G, MD, PhD;  
Szpisjak L, MD, PhD; Salamon A, MD, PhD;  
Klivényi P, MD, PhD, DSc; Zádori D, MD, PhD

**Háttér és cél** – A cervicális dystonia (CD) a leggyakoribb fokális dystonia, amelynek esetén az érintett izmok azonosítása, az izmonkénti botulinum neurotoxin A- (BoNT-A-) dózis meghatározása és a precíz injekció kivitelezése egyaránt kihívást jelenthet. A jelen tanulmány célja, hogy a lokális centrum-adatokat a nemzetközi adatokkal összehasonlítva azonosítani tudjuk a különbségek hátterében álló populációbeli és metodikai faktorokat, ezáltal javítani tudjuk a CD-ben szenvedő magyar betegek ellátását.

**Módszerek** – Elvégeztük az összes olyan CD-s beteg retrospektív keresztmetszeti adatfeldolgozását, aki a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján 2021. augusztus 11. és szeptember 21. között BoNT-A-oltásban részesült. A collum-caput (COL-CAP) módszerrel meghatározott érintett izmok gyakorisága és az ultrahang- (UH-) vezérelt módon alkalmazott BoNT-A-oltások paramétereinek meghatározására kerültek, majd összehasonlítottuk ezeket a nemzetközi adatokkal.

**Eredmények** – Ötvennyolc beteget (19 férfi és 39 nő) vontunk be a tanulmányba, átlagéletkoruk 58,4 (± SD 13,6, terjedelem 24–81) év volt. A CD leggyakoribb fő altípusa a torticaput (29,3%) volt. Tremor a betegek 24,1%-át érintette. A leggyakrabban oltott izmok a trapezius (az összes eset 56,9%-a), a levator scapulae (51,7%), a splenius capitis (48,3%), a sternocleidomastoidus (32,8%) és a semispinalis capitis (22,4%) voltak. A bete-

### Correspondent:

Dénes ZÁDORI MD, PhD,  
Department of Neurology,  
Szent-Györgyi Albert Clinical  
Centre, Szent-Györgyi Albert  
Faculty of Medicine, University  
of Szeged, Semmelweis street 6,  
H-6725 Szeged.  
Phone: +36 62 545348,  
fax: +36 62 545597,  
e-mail:  
zadori.denes@med.u-szeged.hu  
<https://www.orcid.org/0000-0003-0749-7980>

### Érkezett:

2022. július 5.

### Elfogadva:

2022. november 1.

**Background and purpose** – Cervical dystonia (CD) is the most common form of focal dystonias, where the identification of the involved muscles, the determination of the optimal botulinum neurotoxin A (BoNT-A) dose per muscle injection, and precise targeting may be challenging. The aim of the current study is to compare local centre data with international data, enabling the identification of population and methodological factors behind the differences, thereby further improvement of the care of Hungarian patients with CD.

**Methods** – The data of all consecutive CD patients, who were injected with BoNT-A at the botulinum neurotoxin outpatient clinic at the Department of Neurology, University of Szeged between 11 August and 21 September 2021, were retrospectively collected and analysed in a cross-sectional manner. The frequency of the involved muscles, determined by the application of the collum-caput (COL-CAP) concept, and the parameters for the BoNT-A formulations, injected via ultrasound (US)-guidance, were calculated and compared with available international data.

**Results** – In the current study, 58 patients (19 males and 39 females) were involved with mean age of 58.4 (± SD 13.6, range 24–81) years. The most common subtype was torticaput (29.3%). Tremor affected 24.1% of patients. The most injected muscles were

trapezius (56.9% of all cases), followed by the levator scapulae (51.7%), splenius capitis (48.3%), sternocleidomastoid (32.8%), and semispinalis capitis (22.4%). The injected mean doses per patient were  $117 \pm \text{SD } 38.5$  (range: 50-180) units for onaBoNT-A,  $118 \pm \text{SD } 29.8$  (range: 80-180) units for incoBoNT-A, and  $405 \pm \text{SD } 162$  (range: 100-750 units) for aboBoNT-A.

**Conclusion** – Although there were several similarities between the results of the current and the multicentre studies, all were carried out using the COL-CAP concept and US-guided BoNT-A injections, authors should pay attention to better distinction of tortiforms and the more frequent injection of especially the obliquus capitis inferior, mainly in cases with no-no tremor.

**Keywords:** cervical dystonia, botulinum neurotoxin, ultrasound, COL-CAP

genként átlagosan injektált dózis onaBoNT-A esetén  $117 \pm \text{SD } 38,5$  egység (terjedelem: 50–180) volt, incoBoNT-A esetén  $118 \pm \text{SD } 29,8$  egység (terjedelem: 80–180) és aboBoNT-A esetén  $405 \pm \text{SD } 162$  egység (terjedelem: 100–750).

**Következtetés** – Bár a jelenlegi és a multicentrikus tanulmány (mindkettő a COL-CAP koncepciót és UH-vezérelt oltást használt) eredményei között számos hasonlóság adódott, a szerzőknek a jövőben kiemelt figyelmet kell fordítaniuk a tortiformák minél precízebb differenciálására, valamint leginkább az obliquus capitis inferior oltásának gyakoribb alkalmazására, főként a no-no tremorral társuló esetekben.

**Kulcsszavak:** cervicalis dystonia, botulinum neurotoxin, ultrahang, COL-CAP módszer

**D**ystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both<sup>1</sup>. Dystonic movements are typically patterned and twisting and may be tremulous. According to body distribution, the most common type is focal dystonia, where only one body region is affected<sup>2</sup>. Cervical dystonia (CD), where the abnormal condition affects the head and neck region, accounts for approximately two thirds of focal dystonias, with an estimated prevalence of 5-50/100.000<sup>2-4</sup>. In addition to the abnormal postures and movements, including tremor as well, the related pain can accompany to the decreased quality of life as well<sup>5</sup>. The pattern of CD is usually complex, making difficult the identification of dystonic muscles.

The collum-caput (COL-CAP) concept was introduced by Reichel et al. in 2009 to simplify the recognition of the basic patterns (latero-, ante-, retro- and torticollis; latero-, ante-, retro- and torticaput; lateral shift – the combination of laterocaput to one side and laterocollis to the other side – and sagittal shift – the combination of antecaput and retrocollis or antecollis and retrocaput)<sup>6</sup>. When the affected muscle exerts its major action above the second cervical vertebra, it results in abnormal position of the head, whereas when it is located between the second and seventh cervical vertebrae, it causes the abnormal position of the neck. According to these basic rules, the application of the COL-CAP concept makes considerably easier the selection of muscles to be treated. However,

the situation is more complex when dystonic tremor is present. As rule of thumb, based on the dominating pattern of tremor (i.e., no-no or yes-yes) the obliquus capitis inferior (OCI), the sternocleidomastoid, and the splenius capitis may be primarily considered.

The gold standard treatment of CD is botulinum neurotoxin (BoNT)<sup>7, 8</sup>. BoNT acts at cholinergic nerve terminals and inhibits the release of acetylcholine, causing a neuromuscular blocking effect<sup>9</sup>. Primarily A serotypes, including onabotulinumtoxin-A (onaBoNT-A), abobotulinumtoxin-A (aboBoNT-A), and incobotulinumtoxin-A (incoBoNT-A) are applied. These are all demonstrated to be effective on the long term in the treatment of CD with an acceptable side-effect profile<sup>10</sup>. If the dystonic muscles are selected appropriately, the next challenge is the application of the right dose of preparation. Several suggested dose ranges have been published<sup>8, 11, 12</sup>. As a general principle, it is recommended to start the injection with the mostly involved 2-3 muscles using lower doses of the ranges<sup>8</sup>.

To improve targeting and to avoid side-effects, device-aided BoNT delivery is widely applied and recommended, especially in complex cases<sup>13-15</sup>. Although electromyography (EMG)-guided injections, utilizing the verification of dystonic activity, may optimize the muscle selection process, the ultrasound (US)-guided technique enables the real-time visualisation of the injection, thereby ensuring not only precise targeting, but the avoidance of unwanted structures, such as vessels and

nerves. Available atlases may make easier the standardization of the process<sup>16</sup>. Expert opinions suggest the use of US mainly in the deeply located muscles, but targeting superficial muscles may also be considerably improved by this method<sup>17-19</sup>.

Considering the facts detailed above, US-guided (optionally supplemented with EMG recordings) BoNT injections into muscles, selected based on the COL-CAP concept, may be the gold standard method. However, only one multi-centre study reported detailed findings via that technique so far<sup>12,20</sup>. Accordingly, the aim of the current study is to obtain local centre data to analyse and compare with international data, enabling the identification of differences deriving from the characteristics of patient populations and from methodological issues as well. Especially the latter may help in the implementation of further improvements in the care of our CD patients with their possible extension to the whole Hungarian CD population.

## Methods

The data of all consecutive CD patients, who were injected with BoNT-A at the botulinum toxin outpatient clinic at the Department of Neurology, University of Szeged between 11 August and 21 September 2021, were retrospectively collected. All CD patients, included in this retrospective cross-sectional study, were diagnosed by movement disorder specialists following the rational exclusion of possible secondary causes. The pattern of CD was determined by the COL-CAP concept with the identification of components and thereby the probably involved muscles as well. The BoNT-A (ona-, abo-, incoBoNT-A) formulations were applied according to the respective summary of product characteristics following their reconstitution in 2 ml of sterile 0.9 w/v% sodium chloride solution with US-guidance in all patients by physicians trained in its use. In addition to the description of basic demographics, the proportion of tremor and other isolated or combined primary components of CD, the frequency of the involved muscles, and the descriptive statistical parameters for the injected BoNT-A formulations were calculated and compared with available data of an international study<sup>12, 20</sup>. All statistical calculations were performed with the freely available R software (R Development Core Team, <https://www.r-project.org/>). First, we checked the distribution of data populations with the Shapiro-Wilk test. As the distribution proved to be non-Gaussian in most subdatasets of the applied BoNT-A doses separated according to the injected muscles, or the case number was considerably low, these data were presented as median (and range), but the mean values were also given for better comparison with data of an international study<sup>12, 20</sup>, keeping in mind that

median values describes the middle of data better. All the other subdatasets showed Gaussian distribution and they were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD), giving the range as well. In addition to the descriptive statistics detailed above, Fisher's exact test for count data with simulated p-value (based on 2000 replicates) with row-wise post hoc test and with p-value adjustment with the Bonferroni method was applied for the comparison of the frequencies of components determined by the COL-CAP concept and the frequencies of injected muscles in the current and the international study<sup>12, 20</sup>. Furthermore, for association studies regarding COL-CAP components, tremor, and injected muscles, the 'cooccur' function from the 'cooccur' R package was utilized. The obtained p-values for negative or positive associations were adjusted with the Bonferroni method as well. Then the Cramer's V coefficient was determined for those associations which remained significant. The null hypothesis was rejected when the adjusted p-values were  $< 0.05$ .

The ethical permission number for this retrospective analysis is 44/2016.

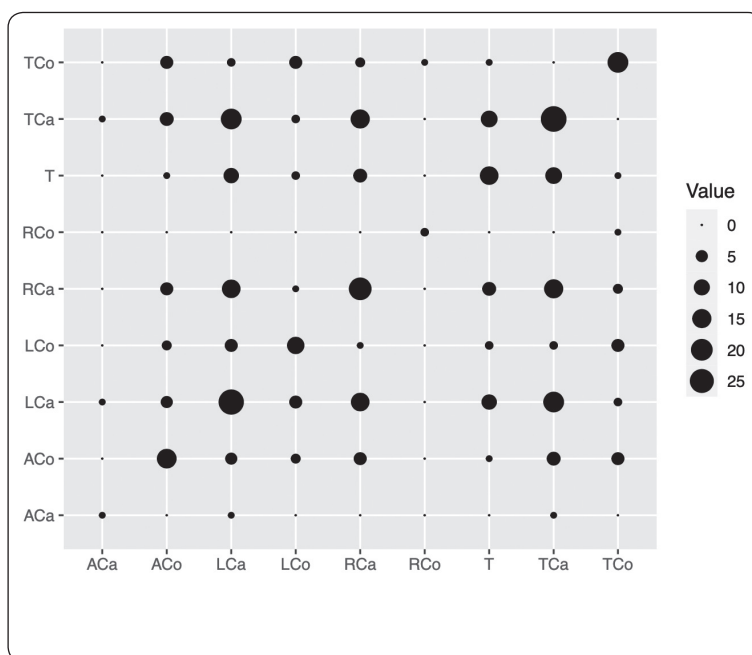
## Results

In the current study, 58 patients (19 males and 39 females) were involved with mean age of 58.4 ( $\pm$  SD 13.6, range 24-81) years. The most common components in CD were torticaput and laterocaput (48.3% of all cases, each; mean  $13^\circ \pm$  SD 6.2 $^\circ$ , range 5-25 $^\circ$ , left-sided in 53.6% of cases; mean  $14.4^\circ \pm$  SD 9.04 $^\circ$ , range 5-50 $^\circ$ , right-sided in 57.1% of cases, respectively), retrocaput (37.9%; mean  $14.5^\circ \pm$  SD 5.29 $^\circ$ , range 7.5-25 $^\circ$ ), torticollis (31%; mean  $32.8^\circ \pm$  SD 19.1 $^\circ$ , range 5-75 $^\circ$ , right-sided in 66.6% of cases), antecollis (26%; mean  $17.1^\circ \pm$  SD 8.53 $^\circ$ , range 5-40 $^\circ$ ), and laterocollis (20.7%; mean  $12.2^\circ \pm$  SD 5.07 $^\circ$ , range 5-20 $^\circ$ , right-sided in 58.3% of cases) according to the COL-CAP concept, neglecting shift forms here. All the other components were present in less than 10% of CD patients (**Figure 1**). Meaningful positive associations were revealed between torticaput and laterocaput, and torticaput and retrocaput (64.3% and 53.6% co-occurrences, not significant following p-value adjustment; **Figure 2**). Meaningful negative associations were revealed between laterocollis and retrocaput, laterocollis and torticaput, torticollis and retrocaput, torticollis and laterocaput, and torticollis and torticaput (**Figure 2**). However, only the latter two remained significant following p-value adjustment ( $p = 0.002$  and  $p < 0.001$ , Cramer's V values of 0.462 and 0.634, respectively). If we determine the distribution of main types, putting shift forms into the list as well, the most common form remains torticaput (29.3%), followed by torticollis (25.9%) and laterocaput (13.8%; **Table 1**). All the other main subtypes, including lateral (8.62%) and sagittal shift (5.17%), occurred



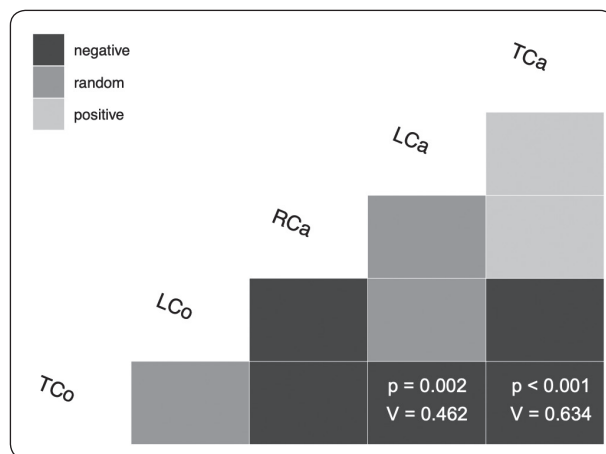
in less than 10% of CD patients. Regarding the comparison of frequencies of main types in the current and international studies, the difference was remained significant only for torticollis following p-value adjustment ( $p = 0.01$ ). Combined forms were predominant, involving  $2.02 (\pm SD 0.76)$  distinct forms on average, not counting the components of shift forms separately, and excluding tremors. Using shift forms instead of components, 27.6% of the patients had only one subtype, 43.1% of patients had two subtypes, whereas 29.3% of patients had three subtypes. The combination of the three most common forms (torticaput, laterocaput and retrocaput) was detected in 17.2% of all cases. If shift forms were separated into their components, pure forms were detected only in 22.4%. Tremor affected 24.1% of patients (no-no tremor: 20.7%, yes-yes tremor: 3.4%). No-no tremor occurred most along with torticaput, laterocaput and retrocaput (75%, 58% and 50% of no-no tremor cases, respectively), whereas 32.1% of torticaput cases were associated with no-no tremor. Meaningful associations were found between no-no tremor and torticaput and laterocaput, but none of them remained significant following p-value adjustment with the Bonferroni method.

In the current study, 11 patients were injected with onaBoNT-A ( $117 \pm SD 38.5$ , range: 50-180 units), 16 patients with incoBoNT-A ( $118 \pm SD 29.8$ , range: 80-180 units), and 31 patients with aboBoNT-A ( $405 \pm SD 162$ , range: 100-750 units; **Table 2**). The retrospectively calculated dose conversion ratios for onaBoNT-A:incoBoNT-A:aboBoNT-A (without cross-treatments) were 1:1:3.46. On average,  $3.6 (\pm SD 1.24)$  muscles were injected per patient. The most injected muscle was the trapezius (56.9% of all cases), followed by the levator scapulae (51.7%), splenius capitis (48.3%), sternocleidomastoid (32.8%), and semispinalis capitis (22.4%; **Table 2**). The frequency of each other injected muscle was less than 20%. Regarding the comparison of frequencies of injected muscles in the current and international studies, the difference was remained significant only for OCI and longissimus capitis following p-value adjustment ( $p < 0.001$  and  $p = 0.047$ , respectively). Considering the dose conversion ratios calculated above, the highest dose (400 units of aboBoNT-A) was injected into the trapezius muscle, whereas the lowest dose (10 units of onaBoNT-A) was injected into the OCI. Regarding the most injected muscles in the three most frequent main subtypes, in torticaput as a main subtype, the sternocleidomastoid (still significant positive association following p-value adjust-



**Figure 1.** The counts and associations of COL-CAP components with each other and tremor

ACa: antecaput, ACo: antecollis, LCa: laterocaput, LCo: laterocollis, RCa: retrocaput, RCo: retrocollis, T: tremor, TCa: torticaput, TCo: torticollis



**Figure 2.** Meaningful associations of COL-CAP components. Only negative associations between torticollis and laterocaput, and between torticollis and torticaput remained significant following p-value adjustment with the Bonferroni method, and these p-values with corresponding Cramer's V association coefficients are indicated in the figure

LCa: laterocaput, LCo: laterocollis, RCa: retrocaput, TCa: torticaput, TCo: torticollis

ment,  $p < 0.001$ , Cramer's  $V = 0.559$ ) and trapezius in 76.5%, whereas the splenius capitis in 58.8% of cases was injected. In torticollis as a main subtype, the levator

scapulae was injected in 73.3% of cases. In laterocaput as a main subtype, the trapezius in 87.5%, whereas the levator scapulae and the semispinalis capitis in 50% of cases were injected. All the other muscles were injected in less than 50% of cases with the three main subtypes.

## Discussion

The efficacy of BoNT-A treatment strongly depends on correct muscle and dose selection<sup>21, 22</sup>. Accordingly, the COL-CAP concept, where the muscle selection is guided by the presenting primary subtypes of CD, may considerably help in the component analysis of even complex patterns<sup>23</sup>. Although the original COL-CAP concept does not deal with tremor, recent studies may help in muscle selection in CD cases with tremor<sup>24-26</sup>.

The current study demonstrated several similarities and some differences with the results of the multicentre study applying the COL-CAP concept<sup>12, 20</sup>. The demographic parameters (age, gender distribution) were almost the same. The multicentre study did not give the prevalence of each form in the whole patient population; it presented only the distribution of main subtypes. If the forms are not distinguished having primary, secondary, etc., roles, torticaput and laterocaput affect the patients in the same extent (48.3% each), followed by retrocaput and torticollis. If only the main subtypes are considered, torticaput remained the most common in both studies (29.3% in the current vs. 49% in the multicentre study). However, the second most common was torticollis in the current study (25.9% vs. 8.8%), followed by laterocaput (13.8% vs. 16.7%) and retrocaput (8.68% vs. 4.6%). Accordingly, the major difference is that torticaput is underrepresented (but it is still the most frequent form in all contexts), whereas torticollis is significantly overrepresented in the current study. If we put caput and collis torti-forms together, it results in almost the same percentages, i.e., 55.2% in the current and 57.8% in the multicentre study, both higher than demonstrated in the CD PROBE study (47.5%) without applying the COL-CAP concept<sup>27</sup>. So, the difference may derive from the different approach of distinction between caput and collis tortiforms as major subtypes. If the degree of alteration is taken into consideration as well during the distinction process (not presented in the multicentre study), caput forms demonstrated mean degree of alterations from the baseline position between 5-15° (torticaput: 13°), whereas collis forms in between 10-50° (torticollis being the highest with 32.8°). This difference between torticaput and torticollis may be explained by that torticollis may have more potential rotational centres (amongst the second and seventh cervical vertebrae) compared to torticaput. Therefore, as a general principle, the degree of alterations from the baseline larger than 30° should rather raise the suspicion of collis forms as major components,

especially when distinguishing between torticaput/-collis and retrocaput/-collis, considering the results of the current study. Another aid during the distinction process between torticaput and torticollis is whether the laryngeal prominence remains in the midline, or not, respectively, which approach was applied in the current study as well. In 23.7% of cases with either dominant torticaput or torticollis, the two alterations were diagnosed together in the multicentre study, whereas this potential combination was not detected in the current study, i.e., there was a strongly significant negative association. The presence of further additional subtypes makes this differentiation difficult, and without the help of EMG, the identification of the torticaput component in addition to torticollis is considerably challenging. Although this may result in the loss of some percentage of torticaput dominant cases, the accompanying predominance of antecollis and laterocollis in our patients with torticollis as the main subtype may further strengthen the neck as site of major involvement. Hence, most of the difference between the studies regarding torti-forms may result from different patient population characteristics as well. Both latero-forms (altogether 15.5% vs. 26.5%) were underrepresented and both retro-forms were overrepresented (altogether 12.1% vs. 7.5%) in the current study compared to the multicentre one, but this may rather result from the characteristics of patient populations than diagnostic issues. The frequency of shift forms was similar in both studies (13.8% vs. 14.7% following correction in the multicentre study). Torticaput was most combined with laterocaput and retrocaput in both studies. The average number of distinct forms was lower in the current study (80.5% of the multicentre one), but the authors of the latter one highlighted the diagnostic error in shift detection, which may explain this difference in some extent, as the components of the shift forms were not counted separately in the current study. The proportion of patients having only one subtype was higher in the current study (27.6% vs. 16.3%). If the components of shift forms are counted separately, the frequency of pure forms decreases to 22.4%. The proportion of patients with two or three subtypes was similar in both studies (43.1% vs. 40.2% and 29.3% vs. 24.5%, respectively), and no patient was diagnosed with more than three subtypes in the present study.

The average number of injected muscles was also lower in the current study (85.7% of the multicentre one), probably explained by the higher frequency of pure forms yielding fewer complex cases. Regarding muscle selection for injections in torticaput as a main subtype, sternocleidomastoid, trapezius, and splenius capitis muscles were the most frequently injected ones in both studies (76.5% vs. 84%, 76.5% vs. 60.7%, and 58.8% vs. 88%, respectively). However, there were some differences in the second and third most common subtypes of the current study. The most injected muscle in torticollis as a

**Table 1.** Frequency of the main types according to the Collum-Caput (COL-CAP) concept and comparison with international

Antecaput	Antecollis		Laterocaput		Laterocollis		Retrocaput		Retrocollis		
0%	<i>1.6%</i>	<i>3.45%</i>	<i>2.6%</i>	<i>13.8%</i>	<i>16.7%</i>	<i>1.72%</i>	<i>9.8%</i>	<i>8.62%</i>	<i>4.6%</i>	<i>3.45%</i>	<i>2.9%</i>

The parameters of the multicentre study are presented in italic. \*\*p < 0.01.

**Table 2.** Doses and case number distribution regarding the applied botulinum toxins and comparison with international data<sup>12</sup>

AboBoNT-A	Trap		LS		Scap		SCM		SsCap		SsCer	
Mean	<i>234</i>	<i>123</i>	<i>152</i>	<i>136</i>	<i>182</i>	<i>140</i>	<i>61.1</i>	<i>118</i>	<i>138</i>	<i>111</i>	<i>100</i>	<i>102</i>
SD	<i>108</i>	<i>47.7</i>	<i>75</i>	<i>50.8</i>	<i>82.1</i>	<i>47.5</i>	<i>18.2</i>	<i>40.1</i>	<i>46.3</i>	<i>63.4</i>	<i>57.7</i>	<i>73.9</i>
Median	<i>250</i>	<i>n.a.</i>	<i>138</i>	<i>n.a.</i>	<i>200</i>	<i>n.a.</i>	<i>50.0</i>	<i>n.a.</i>	<i>138</i>	<i>n.a.</i>	<i>100</i>	<i>n.a.</i>
MAX	<i>400</i>	<i>250</i>	<i>300</i>	<i>250</i>	<i>300</i>	<i>400</i>	<i>100</i>	<i>200</i>	<i>200</i>	<i>380</i>	<i>200</i>	<i>400</i>
MIN	<i>50</i>	<i>40</i>	<i>50</i>	<i>40</i>	<i>50</i>	<i>25</i>	<i>50</i>	<i>40</i>	<i>75</i>	<i>40</i>	<i>50</i>	<i>10</i>
N	<i>19</i>	<i>74</i>	<i>16</i>	<i>59</i>	<i>15</i>	<i>82</i>	<i>9</i>	<i>77</i>	<i>8</i>	<i>45</i>	<i>7</i>	<i>28</i>
IncoBoNT-A	Trap		LS		Scap		SCM		SsCap		SsCer	
Mean	<i>53.6</i>	<i>33.0</i>	<i>52.9</i>	<i>39.0</i>	<i>48.6</i>	<i>36.8</i>	<i>25</i>	<i>34.7</i>	<i>45</i>	<i>30.7</i>	<i>63.3</i>	<i>31.3</i>
SD	<i>23.4</i>	<i>13.3</i>	<i>24.3</i>	<i>17.9</i>	<i>20.4</i>	<i>21.2</i>	<i>8.36</i>	<i>15.2</i>	<i>7.07</i>	<i>15.2</i>	<i>11.6</i>	<i>14.3</i>
Median	<i>50</i>	<i>n.a.</i>	<i>60</i>	<i>n.a.</i>	<i>50</i>	<i>n.a.</i>	<i>20</i>	<i>n.a.</i>	<i>45</i>	<i>n.a.</i>	<i>70</i>	<i>n.a.</i>
MAX	<i>100</i>	<i>60</i>	<i>80</i>	<i>80</i>	<i>90</i>	<i>100</i>	<i>40</i>	<i>70</i>	<i>50</i>	<i>70</i>	<i>70</i>	<i>50</i>
MIN	<i>30</i>	<i>10</i>	<i>20</i>	<i>10</i>	<i>30</i>	<i>10</i>	<i>20</i>	<i>15</i>	<i>40</i>	<i>10</i>	<i>50</i>	<i>10</i>
N	<i>11</i>	<i>35</i>	<i>7</i>	<i>34</i>	<i>7</i>	<i>43</i>	<i>6</i>	<i>43</i>	<i>2</i>	<i>15</i>	<i>3</i>	<i>8</i>
OnaBoNT-A	Trap		LS		Scap		SCM		SsCap		SsCer	
Mean	<i>40</i>	<i>29.2</i>	<i>51.4</i>	<i>32.8</i>	<i>61.7</i>	<i>49.2</i>	<i>25</i>	<i>40.8</i>	<i>70</i>	<i>19.7</i>	<i>100</i>	<i>18</i>
SD	<i>20</i>	<i>13.2</i>	<i>13.5</i>	<i>12.3</i>	<i>26.4</i>	<i>26.0</i>	<i>5.77</i>	<i>15.5</i>	<i>17.3</i>	<i>13.2</i>	<i>0</i>	<i>8.50</i>
Median	<i>40</i>	<i>n.a.</i>	<i>50</i>	<i>n.a.</i>	<i>65</i>	<i>n.a.</i>	<i>25</i>	<i>n.a.</i>	<i>80</i>	<i>n.a.</i>	<i>100</i>	<i>n.a.</i>
MAX	<i>60</i>	<i>100</i>	<i>70</i>	<i>70</i>	<i>100</i>	<i>130</i>	<i>30</i>	<i>80</i>	<i>80</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>40</i>
MIN	<i>20</i>	<i>10</i>	<i>40</i>	<i>10</i>	<i>20</i>	<i>10</i>	<i>20</i>	<i>7.5</i>	<i>50</i>	<i>7.5</i>	<i>100</i>	<i>5</i>
N	<i>3</i>	<i>73</i>	<i>7</i>	<i>59</i>	<i>6</i>	<i>134</i>	<i>4</i>	<i>125</i>	<i>3</i>	<i>59</i>	<i>1</i>	<i>37</i>
Total	Trap		LS		Scap		SCM		SsCap		SsCer	
N	<i>33</i>	<i>182</i>	<i>30</i>	<i>152</i>	<i>28</i>	<i>259</i>	<i>19</i>	<i>245</i>	<i>13</i>	<i>119</i>	<i>11</i>	<i>73</i>
Proportion (%)	<i>56.9</i>	<i>59.7</i>	<i>51.7</i>	<i>49.8</i>	<i>48.3</i>	<i>84.9</i>	<i>32.8</i>	<i>80.3</i>	<i>22.4</i>	<i>39.0</i>	<i>19</i>	<i>23.9</i>

AboBoNT-A: abobotulinumtoxin-A, IncoBoNT-A: incobotulinumtoxin-A, LS: levator scapulae, Long: longissimus capitis, MAX: maximum, MIN: inferior, OnaBoNT-A: onabotulinumtoxin-A, Scap: splenius capitis, SCM: sternocleidomastoid, SD: standard deviation, Scer: splenius cervicis, scalene, Trap: trapezius. The parameters of the multicentre study are presented in italic. \*p < 0.05, \*\*\*p < 0.001.

main subtype was levator scapulae in the current study, whereas splenius capitis in the multicentre study. In case of laterocaput as a main subtype, trapezius was the most injected followed by levator scapulae in the current study, whereas splenius capitis was the most injected muscle in

the multicentre study, followed by levator scapulae and trapezius. Dystonic activity of levator scapulae is capable of causing alterations in caput and collum levels as well, in light of the origin of its fibres. The major difference regarding the frequency of injected muscles in the two

data<sup>20</sup>

Torticaput		Torticollis**		Shift (Lateral + Saggital)		
29.3%	49%	25.9%	8.8%	8.62%	+ 5.17%	3.9%

Scer	SM	OCI	Long				
150	75.4	150	87.5	0	117	0	87.3
0	47.5	0	36.8	0	43.6	0	35.7
150	n.a.	150	n.a.	0	n.a.	0	n.a.
150	200	150	175	0	200	0	160
150	25	150	20	0	40	0	25
3	11	1	18	0	44	0	15

Scer	SM	OCI	Long				
43.3	65	20	28.8	0	31.7	0	27
20.8	49.5	0	16.5	0	20.9	0	10.6
50	n.a.	20	n.a.	0	n.a.	0	n.a.
60	100	20	50	0	90	0	40
20	30	20	10	0	5	0	10
3	2	1	4	0	23	0	10

Scer	SM	OCI	Long				
0	13.3	20	24.3	10	20.6	0	20.5
0	4.80	0	5.80	0	11.4	0	9.90
0	n.a.	20	n.a.	10	n.a.	0	n.a.
0	20	20	30	10	50	0	40
0	5	20	10	10	7.5	0	5
0	9	1	14	1	45	0	27

Scer	SM	OCI***	Long*				
6	22	3	36	1	112	0	52
10.3	7.21	5.17	11.8	1.72	36.7	0	17.1

minimum, N: case number, n.a.: not available, OCI: obliquus capitis  
SsCap: semispinalis capitis, SsCer: semispinalis cervicis, SM: middle

studies was the higher proportion of splenius capitis in the multicentre study (48.3% vs. 84.9%). Furthermore, the proportion of sternocleidomastoid injection was also higher in the multicentre study (32.8% vs. 80.3%). The injection proportion of the other two out of five most in-

jected muscles were similar in the two studies; trapezius: 56.9% vs. 59.7%, levator scapulae: 51.7% vs. 49.8%. Regarding the fifth most injected muscle in both studies, the frequency of the injection of semispinalis capitis was merely the half in the current study compared to the multicentre one (22.4% vs. 39%). The difference in main subtype frequencies detailed above may only partially explain the considerably larger proportion of splenius capitis and sternocleidomastoid injections in the multicentre study. Another study involving 200 consecutive CD cases not classified according to the COL-CAP concept, but with similar demographic parameters to the current and multicentre studies, demonstrated that trapezius muscle was the most commonly injected one similar to the current work, followed by splenius capitis, sternocleidomastoid and levator scapulae, but for historical reasons, they included some nuchal paravertebral muscles as well to the trapezius group<sup>11</sup>. Some parts of differences in the proportion of the injected muscles may be explained by different tremor frequencies in the current and multicentre studies (24.1% vs. 55.6%), most commonly occurring along with the presence of torticaput (75% vs. 57.3% of cases), and less commonly observed with collis forms<sup>25</sup>. Tremor is an important accompanying feature of varying, but usually substantial proportion (14-86.6%) of CD cases<sup>25</sup>. Historically, the most frequently injected muscles in dystonic head tremor are splenius capitis and sternocleidomastoid, without appropriate evidence<sup>28</sup>. Only if distribution of muscle injections were taken into account, bilateral splenius capitis, sternocleidomastoid, OCI and trapezius injections were significantly more frequent in patients with dystonic head tremor compared to those without it<sup>25</sup>.

The application of EMG may considerably help in the identification of affected muscles in dystonic head tremor. Schramm et al. assessed the involvement of only splenius capitis and OCI in 35 CD patients with dystonic no-no head tremor<sup>24</sup>. They demonstrated that burst-like tremor activity was present in bilateral OCI in 71.4%, in unilateral splenius capitis in 51.4%, whereas in unilateral OCI in 28.5%, and in bilateral splenius capitis in only 5.7% of cases. A recent single-photon emission computed tomography study demonstrated that in no-no dystonic head tremor, the most involved muscle was OCI (78.3%, in 52.2% of cases with bilateral involvement) and sternocleidomastoid (78.3%, in 47.8% of cases with bilateral involvement), followed by splenius capitis (69.6%, in 26% of cases with bilateral involvement)<sup>26</sup>. In line with the results of the above EMG and imaging studies, the injection frequency of OCI was significantly higher in the multicentre study compared to the current one, both studies lacking the use of EMG in most cases. Although the authors of the current study regularly apply OCI injection as well (but at low frequency yet), only one OCI injection was documented in the current cross-sec-

tional analyses, which may underrepresent the average 3–4 OCI injection cases per session. Although the injection of OCI would be desirable in a substantial number of cases with torticaput and/or no-no tremor, it needs great expertise even under US control<sup>26</sup>. Great care should be taken during the injection of this deeply located muscle, as it is small and the greater occipital nerve, the vertebral artery, and the cerebrospinal fluid space are close. Therefore, if the needle is not handled appropriately, the adjacent structures may be erroneously injected or damaged. The frequency of longissimus capitis injection was also significantly lower in the current study compared to the multicentre one.

The mean total doses for treatment sessions were lower in the current study (onaBoNT-A: 73.4%, incoBoNT-A: 68.1%, aboBoNT-A: 62.1% of the multicentre study). Furthermore, the study mentioned above from a reference centre with a minimum of economic or legal restriction regarding BoNT-A therapy applied onaBoNT-A and incoBoNT-A at a mean dose of 262.6 unit<sup>11</sup>. Their patients were injected based on only palpation and anatomical landmarks, without guidance techniques. It is important as precision injection may considerably decrease the effective dose<sup>12</sup>. However, except sternocleidomastoid, where the current study applied lower doses, another long-term open study in the pre-COL-CAP era with aboBoNT-A by *Bentivoglio et al.* demonstrated similar mean doses and ranges for trapezius, scalenus medius, splenius capitis and levator scapulae<sup>29</sup>. Nevertheless, almost all the applied injections in the current study were within the range given by the experts<sup>8</sup>. Regarding the applied doses in the most injected five muscles, trapezius was injected with considerably higher, and sternocleidomastoid was injected with considerably lower doses in the current study compared to the multicentre one. The

other three muscles were injected with similar doses. Approximately half of the difference could be explained by the lower average number of injected muscles in the current study, and the higher frequency of sternocleidomastoid injection in the multicentre study may also explain some percentage of the remaining difference. The retrospectively calculated dose conversion ratios (without cross-treatments) for the above three products were similar, i.e., 1:1:3.46 in the current study, and 1:1.08:4.09 in the multicentre study. Regarding aboBoNT-A, they are both higher than the recommended 1:1:3 or 1:1:2.5, based on data obtained from previous studies<sup>10</sup>. However, there was not a seemingly higher frequency of adverse events in the aboBoNT-A group.

In conclusion, there were several similarities between the results of the current and the multicentre studies, both carried out using the COL-CAP concept and US-guided BoNT-A injections in all patients. Based on the results of the current study, the impressions of the authors are that further improvements are needed in muscle identification mainly in complex torti-forms, which could be most easily implemented by the utilization of EMG in that patient population, and furthermore, with improving expertise, the injection of longissimus capitis, and especially OCI should be more commonly applied, that latter particularly in patients with no-no tremor. Although the muscles for injections can be well selected based on the COL-CAP concept and guiding techniques, the determination of the ideal dose per muscle needs individual dose titration within the predefined, usually wide ranges.

ACKNOWLEDGEMENT – András Salamon was supported by the ‘National Talent Programme’ (NTP-NFTÖ-21-B-0100).

## Irodalom

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-73. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
2. Ortiz R, Scheperjans F, Mertsalmi T, Pekkonen E. The prevalence of adult-onset isolated dystonia in Finland 2007-2016. *PLoS One* 2018;13:e0207729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207729>
3. *Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group*. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000;247:787-92. <https://doi.org/10.1007/s004150070094>
4. Le KD, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003;61:1294-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000090463.05980.59>
5. Klingelhofer L, Kaiser M, Sauerbier A, Untucht R, Wienecke M, Mammadova K, et al. Emotional well-being and pain could be a greater determinant of quality of life compared to motor severity in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128:305-14. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02274-z>
6. Reichel G, Stenner A, Jahn A. [The phenomenology of cervical dystonia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:272-7. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109416>
7. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011;18:5-18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x>
8. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, Duzynski W, Khatkova S, Marti MJ, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol* 2015;262:2201-13. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7703-x>
9. Ovsepian SV, O’Leary VB, Ayzvazyan NM, Al-Sabi A, Ntziachristos V, Dolly JO. Neurobiology and therapeutic applications of neurotoxins targeting transmitter release. *Pharmacol Ther* 2019;193:135-55. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.08.016>
10. Contarino MF, Van Den Dool J, Balash Y, Bhatia K, Giladi N, Koelman JH, et al. Clinical practice: Evidence-based recommendations for the treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Front Neurol* 2017;8:35. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00035>






11. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128:321-35. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02312-4>
12. Jost WH, Drużdż A, Pandey S, Biering-Sørensen B, Kreisler A, Tatu L, et al. Dose per muscle in cervical dystonia: pooled data from seven movement disorder centres. *Neurol Neurochir Pol* 2021;55:174-8. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0005>
13. Wu C, Xue F, Chang W, Lian Y, Zheng Y, Xie N, et al. Botulinum toxin type A with or without needle electromyographic guidance in patients with cervical dystonia. *Springerplus* 2016;5:1292. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2967-x>
14. Kaymak B, Kara M, Gürçay E, Özçakar L. Sonographic Guide for botulinum toxin injections of the neck muscles in cervical dystonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2018;29:105-23. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.08.009>
15. Fietzek UM, Nene D, Schramm A, Appel-Cresswell S, Košťalka Z, Walter U, et al. The role of ultrasound for the personalized botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Toxins (Basel)* 2021;13:365. <https://doi.org/10.3390/toxins13050365>
16. Zádori D, Gárdián G. Atlas of the ultrasound-guided botulinum toxin injection of cervical dystonia. 2020. <https://eta.bibl.u-szeged.hu/id/eprint/4217>
17. Schramm A, Bäumer T, Fietzek U, Heitmann S, Walter U, Jost WH. Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122:1457-63. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1356-2>
18. Ko YD, Yun SI, Ryoo D, Chung ME, Park J. Accuracy of ultrasound-guided and non-guided botulinum toxin injection into neck muscles involved in cervical dystonia: A cadaveric study. *Ann Rehabil Med* 2020;44:370-7. <https://doi.org/10.5535/arm.19211>
19. Kreisler A, Gerrebout C, Defebvre L, Demondion X. Accuracy of non-guided versus ultrasound-guided injections in cervical muscles: a cadaver study. *J Neurol* 2021;268:1894-902. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10365-w>
20. Jost WH, Tatu L, Pandey S, Slawek J, Drużdż A, Biering-Sørensen B, et al. Frequency of different subtypes of cervical dystonia: a prospective multicenter study according to Col-Cap concept. *J Neural Transm (Vienna)* 2020;127:45-50. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02116-7>
21. Tyślerowicz M, Kiedrzyńska W, Adamkiewicz B, Jost WH, Slawek J. Cervical dystonia - improving the effectiveness of botulinum toxin therapy. *Neurol Neurochir Pol* 2020;54:232-42. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0021>
22. Slawek J, Jost WH. Botulinum neurotoxin in cervical dystonia revisited - recent advances and unanswered questions. *Neurol Neurochir Pol* 2021;55:125-32. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0029>
23. Jost WH, Tatu L. Selection of muscles for botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Mov Disord Clin Pract* 2015;2:224-6. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12172>
24. Schramm A, Huber D, Möbius M, Münchau A, Kohl Z, Bäumer T. Involvement of obliquus capitis inferior muscle in dystonic head tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;44:119-23. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2017.07.034>
25. Pandey S, Kreisler A, Drużdż A, Biering-Sørensen B, Slawek J, Tatu L, et al. Tremor in idiopathic cervical dystonia - Possible implications for botulinum toxin treatment considering the Col-Cap classification. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2020;10:13. <https://doi.org/10.5334/tohm.63>
26. Su J, Hu Y, Djibo IM, Chen S, Pan Y, Zhang X, et al. Pivotal role of obliquus capitis inferior in torticollis revealed by single-photon emission computed tomography. *J Neural Transm (Vienna)* 2022;129:311-7. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02469-6>
27. Jankovic J, Adler CH, Charles D, Comella C, Stacy M, Schwartz M, et al. Primary results from the cervical dystonia patient registry for observation of onabotulinumtoxinA efficacy (CD PROBE). *J Neurol Sci* 2015;349:84-93. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.030>
28. Hefter H, Kupsch A, Müngersdorf M, Paus S, Stenner A, Jost W, et al. A botulinum toxin A treatment algorithm for de novo management of torticollis and laterocollis. *BMJ Open* 2011;1:e000196. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000196>
29. Bentivoglio AR, Bagella CF, Albanese A. Botulinum toxin treatment in movement disorders. In: *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. 6th ed. Wolters Kluwer; 2015:480-95.



EREDETI  
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE


# A műtéti felkészítés hatásának vizsgálata gerincműtétet követően

SÜTŐ Judit<sup>1</sup> , KLEKNER Álmos<sup>2</sup> , NAGY János<sup>3</sup> ,  
SZEMÁN-NAGY Anita<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Pszichológiai Intézet, Debrecen

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Debrecen

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Intézet, Debrecen

 Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0046> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## Levelező szerző

(correspondent):

SÜTŐ Judit, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Pszichológiai Intézet, Személyiséglélektani Tanszék; 4002 Debrecen, Egyetem tér 1. Telefon: +36207753883, e-mail: [sumedjster@gmail.com](mailto:sumedjster@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0002-3364-9602>

## Érkezett:

2021. augusztus 19.

## Elfogadva:

2021. november 25.

**Háttér és cél** – Interdiszciplináris kutatások igazolják, hogy a betegek sebészeti beavatkozással kapcsolatos félelmei és szorongásai meghatározó szerepet játszanak a műtét utáni felépülés sikerességében. A pszichoedukáció olyan professzionális információátadó módszer, melynek célja a betegek betegségükkel és az azzal való megküzdéssel kapcsolatos ismereteinek bővítése, a betegséghez kapcsolódó problémák érzelmi feldolgozása. Amennyiben a betegek a műtétet követően kompetensnek érzik magukat a saját gyógyulási folyamatukban, kevesebb fájdalmat élnek át, hamarabb válnak önellátóvá, és csökken a klinikán eltöltött ápolási napok száma.

**Módszerek** – Kutatásunk során azt vizsgáltuk, hogy a gerincműtétet megelőző pszichoedukáció milyen mértékben befolyásolja a gerincműtétet követő időszak gyógyszerigényét (fájdalomcsillapító-fogyasztás).

**Eredmények** – Megállapítottuk, hogy a betegoktatásban részesülő vizsgálati csoport műtét utáni gyógyszerigénye szignifikánsan kisebb, mint a kontrollcsoporté.

**Következtetés** – Eredményeink alátámasztják, hogy a sebészeti betegellátás részét képező pszichoedukáció elősegíti a betegek minél hamarabbi mobilizációját, testi-lelki jólétének helyreállítását, ezáltal a pszichológus mindennapi jelenléte a sebészeti osztályon hozzájárul a betegellátás költséghatékony kivitelezéséhez.

**Kulcsszavak:** gerincműtét, pszichoedukáció, mentális jóllét, költséghatékony sebészet

## The effect of surgical psychoeducation on the outcome of spinal surgery

Sütő J; Klekner Á, DSc; Nagy J; Szemán-Nagy A, PhD

**Background and purpose** – Interdisciplinary researches demonstrate that patients' fears and anxieties about surgery play a key role in the success of postoperative recovery. Psychoeducation is a professional information transfer method that aims to increase patients' knowledge about their disease, and how to cope with it, and to emotionally process the problems associated with the disease. If patients feel competent in their own healing process after surgery, they will experience less pain and become self-sufficient sooner, thereby the number of nursing days spent in the clinic reduces.

**Methods** – In this study the effect of psychoeducation before spinal surgery on the use of postoperative analgetics was investigated.

**Results** – The drug consumption of the study group who had been previously administered patient education is significantly reduced in comparison the control group.

**Conclusion** – Cooperation of a psychologist in surgical therapy promotes early recovery of patients in physical and mental well-being and reduces the costs of rehabilitation as well.

**Keywords:** spinal surgery, psychoeducation, mental well-being, cost-effective surgical care

Az invazív terápiás beavatkozás közismerten kiemelkedő stresszhelyzet a betegek számára, akik a fekvőosztályra kerülve számtalan szokatlan helyzettel találkoznak, ami további jelentős feszültségnövekedéssel járhat. Alapbetegségükön túl gondot okozhat számukra a bizonytalanság érzése, a megszokottól eltérő tárgyi és személyi környezet vagy a mások általi megítélés fenyegetettsége<sup>1,2</sup>.

A betegek műtéti ellátásában a legfrissebb irányelvek a multidiszciplináris kezelést tartják a leghatékonyabbnak, melynek egyik alappillére a betegek pszichés vezetése, felvilágosítása (edukáció) képezi. A pszichoedukáció kis és közepes határfokkal javítja a fizikai funkcionalitást, az általános egészségi állapotot, továbbá csökkenti a fájdalomtüneteket<sup>3-6</sup>. A műtétet követő időszak megélése a fájdalom szempontjából is könnyebbé válik, a beteg hamarabb nyeri vissza önálló képességét, hamarabb kezdi meg a gyógyulás mobilizációs fázisát, és szubjektíve is jobb testi állapotról számol be, mint azok, akik a műtétet követően a fájdalom miatt még napokig ágynyugalomra kényszerülnek<sup>7</sup>. A pszichoedukáció hatékonyságát a krónikus fájdalom kezelésében elsőként a Stanford Egyetemen vizsgálták: a *LeFort* és munkatársai által kidolgozott pszichoedukációs program hatékonyságát egy randomizált, kontrollált tanulmány segítségével határozták meg. A vizsgálat arra az eredményre jutott, hogy a résztvevők kisebb mértékű fájdalomról, fokozott életerőről és javuló mentális egészségről számoltak be a pszichoedukációt követően. A betegek a mindennapi élettevékenységeikben aktívabban vettek részt, kevésbé függtek a környezetüktől, és életükkel is elégedettebbek voltak azokhoz képest, akik a pszichoedukációs programban nem vettek részt<sup>8</sup>. Ezekből az eredményekből sejthető, hogy azok a terápiák, amelyek az etiológia különálló elemeire koncentrálnak, korlátozott hatékonysággal bírnak. Ezzel szemben komplex kezelési móddal a fájdalomcsökkenés, az életminőség-javulás és a költség-hatékonyság szempontjából is rendkívül meggyőző kezelési eredmények érhetők el<sup>3,4,9</sup>.

A vizsgálat során arra voltunk kíváncsiak, hogy a műtét előtt álló betegek pszichoedukációs foglalkozáson való részvétele milyen módon befolyásolja a betegek posztoperatív gyógyszerfogyasztását, fájdalomcsillapító-igényét összehasonlítva azokkal a betegekkel, akik a műtétet megelőzően pszichoedukációs foglalkozáson nem vettek részt. Feltételeztük, hogy a beavatkozás előtti pszichológiai felkészítés jelentős szerepet játszik a páciens állapotának javulásában. Feltételezésünk szerint a gerincműtét előtt álló, pszichoedukációban részt vevő betegek a gerincműtétet követően kevesebb fájdalomcsillapítót igényelnek, mint a pszichoedukációban nem részesülő kontrolleszort.

Tanulmányunkban vizsgáltuk továbbá, hogy a sebészeti beavatkozástól való szorongás műtét előtti mértéke

milyen mértékben függ össze a műtétet követő gyógyszerfogyasztás mértékével.

Tanulmányunk figyelemfelhívás is, mellyel hangsúlyozni szeretnénk, hogy a gerincsebészeti ellátásban a pszichológusi munka a minőségi betegellátás jelentős sarokkövét képezheti.

## A vizsgálat módszere

A kutatás vizsgálati és kontrolleszortját a Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinika ambulanciájáról gerincműtéti indikációval távozó, az adott életkori tartományba eső – 35 és 65 éves kor közötti –, véletlenszerűen kiválasztott betegek alkották. Az adott életkori tartományba eső betegek véletlenszerű kiválasztását – a betegek érkezési sorrendjében – az idegsebészeti ambulancián dolgozó idegsebészek végezték. A vizsgálati és kontrolleszortba egyaránt 15 fő került beválogatásra, akiknél egyszintű ágyéki porckorongsérvműtétet terveztek.

A vizsgálatból való kizáró tényezők a következők voltak: cukorbetegség, illetve egynél több gerincműtét az anamnézisben. A cukorbetegség önmagában okozója lehet idegi eredetű fájdalomnak, ami az éppen kialakult, gyöki kompresszióból adódó idegfájdalomhoz hozzáadódva a beteg nagyobb mértékű gyógyszerfogyasztását idézheti elő. Továbbá a többszörös gerincműtéten átesett betegek jó eséllyel a korábbi műtéti terület heges gyógyulása miatt nagyobb horderejű és nehezen visszakövethető etiológiájú fájdalommal kísérve néznek szembe a soron következő műtéttel, így várhatóan több fájdalomcsillapítót fogyasztanak, mint az első alkalommal operáltak<sup>10</sup>.

A vizsgálati csoportba tartozó betegeket a műtétet megelőző aneszteziológiai ambulancián történő kivizsgálás alkalmával személyes beszélgetés keretén belül pszichoedukációban részesítettük. Mielőtt a pszichoedukációt elkezdtük, az arra vállalkozó betegek kitöltötték a „Sebészeti beavatkozástól való félelem kérdőív”-et, az információs megküzdési stílust felmérő, 3 kijelentést tartalmazó kérdőívet és a demográfiai kérdőívet.

### A sebészeti beavatkozástól való félelem kérdőív

Interdiszciplináris kutatás igazolja, hogy a betegek sebészeti beavatkozásokkal kapcsolatos félelme és szorongása meghatározó szerepet játszik a műtét utáni felépülés sikerességében<sup>11</sup>. A műtétet megelőző szorongás ugyanis olyan negatív és megterhelő érzelmi állapotot hoz létre, ami hátráltatja a beteget a regenerálódás folyamatában. A kérdőív 10 kérdésből áll (**1. táblázat**), és 10 fokú Likert-skálán értékelhető (0: Egyáltalán nem félek, 9: Nagyon félek) A kérdőívben meghatározott K-értékek

**1. táblázat.** *A Sebészeti Beavatkozástól Való Félelem Kérdőív magyar változata; a kérdőív kérdései. (A betegek számára a kérdőív kitöltése előtt átadott üzenet: A kérdőív segítségével szeretnénk felmérni, hogy milyen félelmei vannak az Ön előtt álló sebészeti beavatkozással kapcsolatban)*

1. Félek a műtétől.
2. Félek az érzéstelenítéstől.
3. Félek a műtét utáni fájdalomtól.
4. Félek a műtét utáni kellemetlen mellékhatásoktól (mint például a hányinger).
5. Félek, hogy a műtét miatt romlani fog az egészségem.
6. Félek, hogy a műtét nem sikerül.
7. Félek a kórházi tartózkodástól.
8. Aggódom a családom miatt.
9. Félek, hogy nem fogok teljesen felépülni a műtét után.
10. Félek a műtétet követő hosszú rehabilitációtól.

szempontjából a csoportok közötti különbség meghatározását T-próbával teszteltük.

### A beteg információs megküzdési (Information coping style) stílusát felmérő kérdőív

A megküzdés vagy coping fogalma kognitív és viselkedéses erőfeszítéseket, cselekvéseket foglal magába, amelyek segítségével az egyén képes kezelni, csökkenteni és megszüntetni az erőforrásait igénybe vevő, külső és/vagy belső konfliktusokat<sup>12</sup>.

Az információs megküzdési stílusról való tájékozódás azért fontos a pszichoedukáció megtartása előtt, mert azok, akik hajlamosak egyetérteni a kérdőív kijelentéseivel, információkeresők, és számukra előnyösebb, ha specifikusabb és pontosabb információt kapnak. Azok azonban, akik nem értenek egyet a kérdőív állításaival – ők az információkerülő páciensek –, előnyösebb, ha csak általános jellegű tájékoztatásban részesülnek. Az információkeresők számára az általános szabály, hogy minél több információt kapnak, annál jobb, ezzel ellentétben az információkerülő páciensek a részletes információkra negatívan reagálhatnak. A kérdőívben igen-nem választ vártunk a betegről azzal kapcsolatban, hogy egyetért-e vagy sem a következő három kijelentéssel: 1. Ha könyvekből, folyóiratokból és televíziós programokból tájékozódhatok egészségügyi állapotommal és a műtéti lehetőségekkel kapcsolatosan, akkor kényelmesebben érzem magam, magabiztosabb leszek, és úgy érzem, hogy kontrollálom az eseményeket. 2. Szeretek részletes információt kapni az állapotomról. 3. A részletes egészségügyi információ nem okoz számomra problémát. Azok esetében, akik a három állítással nem értettek egyet, előnyösebb volt, ha általános jellegű információkban részesültek.

### Demográfiai kérdőív

A demográfiai kérdőívben tájékozódunk a beteg neméről, életkoráról és korábbi műtéteinek a számáról. Amennyiben a beteg életkora meghaladta a 65 évet vagy nem érte el a 35 évet, a vizsgálati és kontrollcsoportból kizárásra került. Amennyiben a demográfiai kérdőívben a beteg egynél több gerincműtéten való részvételére fény derült, az szintén a vizsgálatból való kizárást eredményezte.

### A pszichoedukáció

A pszichoedukációt és a betegek felmérését is pszichológusjelölt végezte, klinikai szakpszichológus felügyelete mellett.

A pszichoedukáció során kitérünk a műtétet megelőző, a betegre vonatkozó várható teendőkre, az étkezési megszorításokra, ruhaviselési szabályokra, tisztálkodási ajánlásokra, a gyógyszerigénylés módjára, a konkrét műtét körüli beavatkozásokra, a műtét utáni mobilizáció időzítésére, módjára stb. A pszichoedukáció keretein belül a beteget megismertetjük az ellátás helyszínével, a klinikai osztállyal, a műtő, a váró és a nővérpult képeivel, így az ellátási körülmények részletes bemutatásával és előre végiggondolásával mérséklődik az ismeretlentől való félelem és a testhatárátlépéssel járó beavatkozástól való szorongás.

A kontrollesoport tagjai a „Sebészeti beavatkozástól való félelem kérdőív”-et és a demográfiai kérdőívet töltik ki, de pszichoedukációban nem részesülnek.

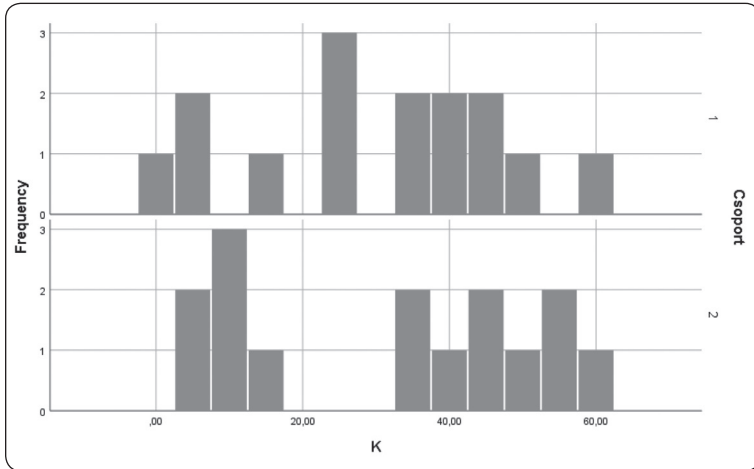
### A fájdalomcsillapító-fogyasztás meghatározása

A műtétet követő nap fájdalomcsillapítása egy kétlépcsős protokoll alapján történik. Amennyiben a beteg fájdalomról panaszokodik, először diclofenacinfúziót kap. Ezt követően, ha fájdalma egy órán belül nem enyhül, vénásan kaphat még egy noraminofenazon-ampullát, ami szükség esetén ismételhető. Miután a műtét megtörtént, a klinikai tartózkodás alatti gyógyszerfogyasztás mértékét a lázlapon vezetett adatokból határoztuk meg, és a statisztikai elemzéshez Mann–Whitney-próbát alkalmaztunk.

### Eredmények

A betegek adatainak statisztikai elemzéséhez az SPSS programot használtuk.

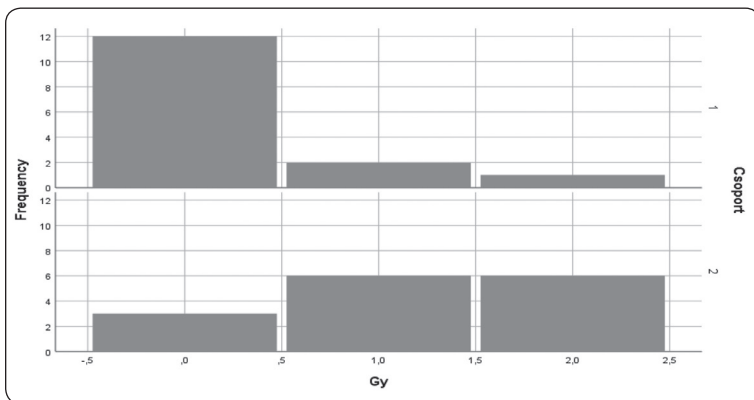
A betegek műtétet követő nap gyógyszerfogyasztás szempontjából három kategóriába sorolhatók: voltak, akik egyáltalán nem kértek gyógyszert (0), míg mások vagy csak Diclofenac-infúziót kaptak (1), vagy az infúziót



**1. ábra.** A gyógyszerfogyasztás mértékének és a betegek „Sebészeti beavatkozásoktól való félelem kérdőívben” elért eredményeinek megoszlása a vizsgálati és a kontrollcsoportban. Frequency = a gyógyszerfogyasztás mértéke; K = a kérdőívben szereplő kérdésekre adott pontszám (0-100); 1 = vizsgálati csoport; 2 = kontrollcsoport. Az oszlopok az egyes betegek értékeit jelentik

**2. táblázat.** A vizsgálati és a kontrollcsoport műtét előtti K-értékei (K-érték: a sebészeti kérdőív kérdéseire adott válaszok pontszámai)

	Csoport	N	Átlag	Standard deviáció	Standard átlagos hiba
K	1	15	29,33	17,28	4,46
K	2	15	32,00	20,35	5,25



**2. ábra.** A vizsgálati és a kontrollcsoport gyógyszerigénye. 1 = vizsgálati csoport (a diagram felső sora); 2 = kontrollcsoport (a diagram alsó sora); Frequency = a betegek száma; Gy = gyógyszerfogyasztás; 0 = nem kért fájdalomcsillapítót; 1,0 = diclofenacinfúziót igénylő betegek; 2,0 = diclofenac és noraminofenazon hatóanyag-tartalmú gyógyszert igénylő betegek

még ki kellett egészíteni noraminofenazon hatóanyag-tartalmú gyógyszerrel is (2).

Ahogy az **1. ábrán** látható, a vizsgálati és a kontrollcsoportba egyaránt kerültek alacsony és magas K-értéket mutató betegek is (K-érték: a sebészeti beavatkozástól való félelem kérdőív kérdéseire adott válaszok pontszámai). A diagram felső részén a pszichoedukációt kapott csoport tagjainak eredményei, az alsó részben pedig a pszichoedukációt nem kaptak eredményei láthatók. Amint azt az elvégzett T-próba bizonyítja, a két csoport statisztikai összehasonlítása során a K-értékekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, ugyanis az egyik csoportban a K-érték átlaga 29,3, a másik csoportban pedig 32,0 volt ( $p = 0,7$ ) (**2. táblázat**).

Az eredmények azt mutatják, hogy a vizsgálati és a kontrollcsoport műtét előtti pszichés paramétereiben nem volt szignifikáns különbség. Ezért feltételezhetjük, hogy a két csoport műtét utáni gyógyszerfogyasztásában tapasztalható eltérést nem a preoperatív szorongásban esetleg fennálló különbség, hanem a pszichoedukációban való részesülés okozza.

A pszichoedukációban részesült és a pszichoedukációban nem részesült csoport fájdalomcsillapító-igényének különbsége

Átlagot számolva a gyógyszerfogyasztás értékeiből [(nem fogyasztott (0), csak diclofenactartalmú infúziót (1), diclofenactartalmú infúziót és noraminofenazon hatóanyag-tartalmú gyógyszert is fogyasztott (2)] elmondhatjuk, hogy a pszichoedukációban részesült csoport tagjai jellemzően nem kértek műtét után fájdalomcsillapítót (medián = 0,00), míg a nem pszichoedukált csoport tagjai jellemzően igényeltek fájdalomcsillapítót a műtétet követő napon (medián = 1,00).

A **2. ábráról** leolvasható, hogy a vizsgálati csoport tagjai – akik részesültek pszichoedukációban (a diagram felső sora) – inkább nem kértek gyógyszert a műtétet követő napon (15-ből mindössze 3-an kértek), ugyanakkor a kontrollcsoport tagjai – akik nem részesültek pszichoedukációban (a diagram alsó sora) – nagyobb



számban igényeltek fájdalomcsillapítót a műtétet követő napon (15-ből 12-en, Mann–Whitney-próbával  $p = 0,001$ ).

## Megbeszélés

Kutatásunk vizsgálati csoportjában a betegek a műtétet megelőzően pszichoedukációs programban vettek részt, melynek keretein belül kitértünk a klinika mint ellátó hely bemutatására, továbbá a betegek részletes tájékoztatást kaptak a műtétet megelőző nap, a műtét napja és a műtétet követő nap történéseivel kapcsolatban, és minden felmerülő kérdésekre választ kaptak. A vizsgálat kontrollcsoportjába tartozó betegek pszichoedukációs programban nem vettek részt. Hipotézisünket, ami szerint a műtétet megelőző pszichoedukációs programban való részvétel csökkenti a műtétet követő napon a fájdalomcsillapító fogyasztását, eredményeink alátámasztották.

Vizsgáltuk továbbá a betegek műtét előtti pszichés állapota és a pszichoedukációtól függő műtét utáni gyógyszerfogyasztás összefüggéseit. Ebben a tekintetben nem mutatkozott különbség a vizsgálati és a kontrollcsoport között, hiszen a két csoportnak a műtét előtti szorongást értékelő kérdőívben elért pontszáma nem különbözött szignifikánsan egymástól. Tehát elmondhatjuk, hogy a beteg pszichés bemeneti státuszától függetlenül, a beteg információs megküzdési stílusát figyelembe vevő, műtét-

tel megelőző pszichoedukációnak jó hatása van a műtétet követő gyógyszerfogyasztás mértékére. Megállapítottuk, hogy a pszichoedukációban részesülők – akár szorongtak, akár nem – kevesebb gyógyszert igényeltek, mint a pszichoedukációban nem részesült csoport tagjai.

## Következtetések

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a sebészeti betegellátás részét képező pszichológusi munka kiemelkedő jelentőségű lehet. Amennyiben a betegek műtétet követően kompetensnek érzik magukat saját gyógyulási folyamatukban, kevesebb fájdalmat élnek át, aminek következtében hamarabb válhatnak önellátóvá. Ezt a folyamatot erősítheti tovább a betegek pszichés gondozásának eredményeképpen mérséklődött gyógyszerfogyasztás is.

Eredményeink alapján a gerincbetegek műtét előtti, pszichológus bevonásával történő pszichoedukációja minden idegsebészeti és gerincsebészeti osztályon a rutin terápiás protokoll részeként ajánlható.

ÉRDEKELLENÉT – A szerzők kijelentik, hogy a tanulmány kapcsán semmilyen összeférhetlenség nem áll fenn.

TÁMOGATÁSI FORRÁSOK – Dr. Klekner Álmot támogatta a nemzeti agykutatási program: 2017-1.2.1-NKP-2017-00002 „National Brain Research Program NAP 2.0”.

## Irodalom

1. Császár-Nagy N. Pszichológiai munka a gerincgyógyászatban. *Gerincgyógyászati Szemle* 2015;5:46-52.
2. Bagdi P. Pszichoedukáció a gerincgyógyászatban. *Gerincgyógyászati Szemle* 2016;5:20-26.
3. Gatchel RJ, Okifuji A. Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *J Pain* 2006;7:779-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.08.005>
4. Thomsen A, Sorensen J, Sjogren P. Chronic non-malignant pain patients and health economic consequences. *European Journal of Pain* 2002;6:341. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00023-X](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00023-X)
5. Du S, Xiao YC. Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2011;85:299-310. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.02.021>
6. McGillion MH, Watt-Watson J, Stevens B. Randomized controlled trial of a psychoeducation program for the self-management of chronic cardiac pain. *Journal of Pain* 2008;36:126-40. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.09.015>
7. Block A. A gerincsebészet pszichológiája. Budapest: Hydelight Event and Communication; 2018.
8. LeFort SM, Gray-Donald K, Rowat KM, Jeans ME. Randomized controlled trial of a community-based psychoeducation program for the self-management of chronic pain. *Journal of Pain* 1998;74:297-306. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00190-5)
9. Deardorff WW, Reeves JL. *Preparing for surgery: A mind-body approach to enhance healing and recovery*. Oakland CA: New Harbinger Publications; 1997.
10. Chi H, Kim C, Kee C, Sukyoun S, Bo R, Choi M, et al. The relationship between diabetes and the reoperation rate after lumbar spinal surgery: a nationwide cohort study. *The Spine Journal* 2015;15:866-74. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.01.029>
11. Ali A, Altun D, Oguz BH. The effect of preoperative anxiety on postoperative analgesia and anesthesia recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth* 2014;28:222-7. <https://doi.org/10.1007/s00540-013-1712-7>
12. Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior* 1980;21:21939. <https://doi.org/10.2307/2136617>

EREDETI  
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

# Evaluation of pre- and post-transplant electroencephalographic examination in hematopoietic stem cell transplant patients

Figen YAVLAL<sup>1</sup> , Belma DOĞAN GÜNGEN<sup>2</sup> , Yeşim GÜZEY ARAS<sup>3</sup> , Yusuf ÇELİK<sup>4</sup> <sup>1</sup>Medicana International Istanbul Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Turkey<sup>2</sup>Istinye University Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul, Turkey<sup>3</sup>Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Neurology, Sakarya, Turkey<sup>4</sup>Biruni University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Istanbul, Turkey | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0051> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A transzplantáció előtti és utáni elektroencefalográfiás vizsgálatok értékelése haematopoieticus őssejttranszplantált betegeknel

Yavlal F, MD; Doğan Güngen B, MD; Güzey Aras Y, MD; Çelik Y, MD

**Háttér és cél** – A haematopoieticus őssejt-transzplantáció (HSCT) számos rosszindulatú és nem rosszindulatú betegség egyik leg-hatékonyabb kezelési módszere. Ebben a vizsgálatban az volt a célunk, hogy korai stádiumban kimutassuk az elektroencefalográfiás (EEG-) anomáliákat az allogén és autológ HSCT-n átesett betegeknel, akiknél potenciálisan életveszélyes, nem konvulzív görcsrohamok kezelésére lehet szükség.

**Módszerek** – A vizsgálatot 53 beteg bevonásával végeztük. Feljegyeztük a betegek életkorát, a nemüket, a HSCT típusát (allogén vagy autológ), valamint a HSCT előtt és után alkalmazott kezelési rendet. Minden betegnél kétszer végeztünk EEG-monitorozást, egyszer a kórházi kezelés első napján, majd egy héttel a kondicionáló kezelések megkezdése és a HSCT elvégzése után.

**Eredmények** – A transzplantáció előtti EEG-leleteket vizsgálva 34 (64,2%) betegnél volt normális az EEG, 19 (35,8%) betegnél pedig kóros. A transzplantációt követően 27 (50,9%) betegnél volt normális az EEG, 16 (30,2%) betegnél alaptevékenységi zavar, 6 (11,3%) betegnél fokális anomália, 4 (7,5%) betegnél pedig generalizált anomália volt megfigyelhető az EEG-n. Az allogén csoportban a transzplantáció utáni EEG-anomáliák aránya szignifikánsan magasabb volt, mint az autológ csoportban ( $p < 0,05$ ).

**Következtetés** – Fontos figyelembe venni az epilepsziás rohamok lehetőségét a HSCT-kezelt betegek klinikai követése során. Az

### Correspondent:

Dr. Figen YAVLAL, Medicana International Istanbul Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Turkey.  
Phone number: 00905327722866,  
e-mail: figenyavlal@hotmail.com  
<https://www.orcid.org/000000026710511X>

### Érkezett:

2022. október 28.

### Elfogadva:

2022. december 19.

**Background and purpose** – Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most effective treatment methods for many malignant and non-malignant diseases. In this study, we aimed to detect electroencephalographic (EEG) anomalies at an early stage in patients who underwent allogeneic and autologous HSCT and required the management of potentially life-threatening non-convulsive seizures.

**Methods** – The study was conducted with 53 patients. The age, gender, HSCT type (allogeneic or autologous), and treatment regimens applied before and after HSCT were recorded. All patients underwent EEG monitoring twice, once on the first day of hospitalization and again one week after conditioning regimens began and HSCT was performed.

**Results** – When the pre-transplant EEG findings were examined, 34 (64.2%) patients had normal EEGs and 19 (35.8%) had abnormal EEGs. After transplantation, 27 (50.9%) had normal EEG findings, 16 (30.2%) had a basic activity disorder, 6 (11.3%) had a focal anomaly, and 4 (7.5%) had a generalised anomaly. In the allogeneic group, the anomaly rate in post-transplant EEGs was significantly higher than that in the autologous group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion** – It is important to consider the likelihood of epileptic seizures in the clinical follow-up of HSCT patients. EEG monitoring is crucial for the early diagnosis and treat-

ment of such non-convulsive clinical manifestations.

**Keywords:** haematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimens, EEG, epileptic anomaly

EEG-monitorozás kulcsfontosságú az ilyen nem konvulzív klinikai megnyilvánulások korai diagnosztizálásában és kezelésében.

**Kulcsszavak:** haematopoeticus őssejt-transzplantáció, kondicionáló kezelések, EEG, epilepsziás anomália

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most effective treatments for many malignant and non-malignant diseases, such as haematological malignancies, some solid tumours, and immunodeficiency diseases<sup>1</sup>. In the last decade, there has been a significant increase in the number of patients undergoing HSCT, while the annual number is currently approximately 50,000<sup>1</sup>. There are two different types of HSCT: autologous and allogeneic<sup>2–4</sup>. Although the success rate of HSCT treatment is gradually increasing, the conditioning regimens consisting of intensive chemotherapy and/or radiotherapy given to these patients for 7–10 days before and after transplantation to prevent acute or chronic graft versus host disease cause many side effects<sup>5,6</sup>. Epileptic seizures, which are the most common side effects and can lead to significant neurological complications, including consciousness-related, motor, and sensory symptoms, affect the success of transplantation<sup>7</sup>. The incidence of epileptic seizures in patients undergoing HSCT is approximately 5–7%<sup>8,9</sup>. Seizures that occur during the transplant process are considered a side effect of the drugs used in conditioning regimens. Additionally, studies have shown that these epileptic seizures are related to dose and duration of drug administration<sup>10</sup>.

In recent years, high success rates have been achieved with the use of melphalan in patients who have undergone autologous transplantation, but the neurotoxic effect of this drug has not been fully determined<sup>11</sup>. The epileptic seizure complication is generally studied in allogeneic HSCT groups, but similar research on autologous HSCT is quite limited in the literature. When these studies were examined, it was found that epileptic seizures after HSCT were analysed only based on clinical records and that these patients had not undergone a careful semiological and electroencephalographic (EEG) evaluation.

In this study, we aimed to detect EEG anomalies, which may occur after intensive chemotherapy regimens given for 7–10 days before and after transplantation, at an early stage in patients who have undergone allogeneic and autologous HSCT. Additionally, it was our goal to emphasise the importance of EEG monitoring for early diagnosis and management of related non-convulsive seizures that may be life-threatening.

Approval of the Biruni University NonPharmaceutical Clinical Research Ethics Committee was received on 16.02.2022 with the number 2015-KAEK-60-22-07.

## Materials and methods

Patients at a private bone marrow transplantation centre from January 2021 to May 2022 who were evaluated and found to be suitable for HSCT treatment were included in the study. Of the 63 patients, 9 patients with a history of epilepsy or psychiatric illness, who were taking anti-seizure or psychiatric medication, had an infection, or experienced electrolyte disorders before and after transplantation were excluded from the study. Additionally, a single patient who died due to drug side effects during the conditioning regimen was omitted from the study. As a result, the study was conducted with 53 patients. The age, gender, educational status, drugs used, HSCT type (allogeneic or autologous), and treatment regimens applied before and after HSCT were recorded. Following the protocol of the transplantation centre as part of the conditioning regimen, drugs such as busulfan, fludarabine, and N90 were started on the day of hospitalization in allogeneic transplantation patients and administered for five days. As anti-seizure therapy for patients undergoing allogeneic transplantation, levetiracetam was started as an oral therapy at a dose of 2x500 mg 12 hours before busulfan. It was continued until 24 hours after the end of the last dose of busulfan. After a five-day preparatory regimen, HSCT was performed on the seventh day of hospitalization. The autologous group was treated with melphalan for two days after admission to the hospital according to the protocol of the transplantation centre, and HSCT was performed on the fourth day of admission. Busulfan was used in only one of the patients who underwent autologous transplantation. As anti-seizure therapy for this patient, levetiracetam was started as an oral therapy at a dose of 2x500 mg 12 hours before the busulfan. In other autologous transplant patients, prophylactic anti-seizure medication was not used since busulfan was not present in the conditioning regimens.

All patients underwent EEG monitoring twice, once on the first day of hospitalization and again one week

**Table 1.** Demographic data, educational status, drugs used, and EEG findings of the patients

		Min-Max		Median	Mean±SD	
Age		17.0	- 74.0	44.0	43.6	± 15.1
Gender	Male				36	67.9%
	Female				17	32.1%
Educational Status	Primary school				9	17.0%
	Secondary school				14	26.4%
	High School				21	39.6%
	University				9	17.0%
Drugs used	MELPH+MTX				3	5.7%
	FLU+BU+CTX				28	52.8%
	MELPH				18	34.0%
	BU+ARA-C				1	1.9%
	FLU+BU+CTX+MELPH				2	3.8%
	FLU+BU+CTX+MTX				1	1.9%
Pre-transplant EEG	Normaly				34	64.2%
	Basic Activity Disorder				13	24.5%
	Focal Anomaly				4	7.5%
	Generalized Anomaly				2	3.8%
Post-transplant EEG	Normaly				27	50.9%
	Basic Activity Disorder				16	30.2%
	Focal Anomaly				6	11.3%
	Generalized Anomaly				4	7.5%
Transplant Status	Autologous				21	39.6%
	Allogenic				32	60.3%

MELPH: melphalan, MTX: mitoxantrone, FLU: fludarabine, BU: busulfan, CTX: cyclophosphamide, ARA-C: cytarabine

after the conditioning regimens were started and HSCT was performed. EEG monitoring was undertaken by placing electrodes according to the 10–20 system on the scalp with a 32-channel EEG device in a quiet and dim environment. Hyperventilation and photic stimulation were performed in all patients.

The EEGs were examined and recorded by two neurophysiologists. According to the EEG examination, patients were classified as normal, as having basic activity disorders, as having focal anomalies, and as having generalised anomalies. Patients were then divided into two groups: allogeneic and autologous HSCT patients. The demographic data and pre- and post-transplant EEG characteristics of both groups were compared.

### Statistical method

Mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency, and ratio values were used in the descriptive

statistics of the data. The distribution of the variables was measured by the Kolmogorov–Smirnov test. The Mann–Whitney U test was used in the analysis of the quantitative independent data. In the analysis of the qualitative independent data, the chi-square test was employed, and when chi-square test conditions were not met, the Fisher test was used. McNemar’s test was employed in the analysis of the qualitative dependent data. Finally, the SPSS 28.0 program was used in the analyses. P-values less than 0.05 were considered significant.

### Results

The mean age of the 53 patients who underwent HSCT was 43.6±15.1 years; 17 (32%) were female and 36 (68%) were male. When the pre-transplant EEG findings were examined, 34 (64.2%) patients had normal EEGs, 13 (24.5%) had a basic activity disorder, 4 (7.5%) had a focal anomaly, and 2 (3.8%) had a generalised anomaly. Af-

**Table 2.** Comparison of demographic data, drugs used, and EEG findings of the autologous and allogeneic groups

		Autologous		Allogenic		<i>p</i>		
		Mean±SD	Median	Mean±SD	Median			
Age		50.3 ±	14.0	52.0	39.2 ±	14.4	36.0	0.007 <sup>m</sup>
Gender	Male	15	71.4%	21	65.6%			0.658 $\chi^2$
	Female	6	28.6%	11	34.4%			
Educational Status	Primary school	5	23.8%	4	12.5%			0.058 $\chi^2$
	Secondary school	2	9.5%	12	37.5%			
	High School	8	38.1%	13	40.6%			
	University	6	28.6%	3	9.4%			
<i>Drugs used</i>								
MELPH+MTX		3	14.3%	0	0.0%			0.057 $\chi^2$
FLU+BU+CTX		1	4.8%	27	84.4%			0.000 $\chi^2$
MELPH		17	81.0%	1	3.1%			0.000 $\chi^2$
BU+ARA-C		0	0.0%	1	3.1%			1.000 $\chi^2$
FLU+BU+CTX+MELPH		0	0.0%	2	6.3%			0.512 $\chi^2$
FLU+BU+CTX+MTX		0	0.0%	1	3.1%			1.000 $\chi^2$
<i>EEG Result</i>								
<i>Pre-transplant EEG</i>								
Normal		18	85.7%	20	62.5%			0.757 $\chi^2$
Basic Activity Disorder		1	4.8%	9	28.1%			
Focal Anomaly		2	9.5%	1	3.1%			
Generalized Anomaly		0	0.0%	2	6.3%			
<i>Post-transplant EEG</i>								
Normal		14	66.7%	9	28.1%			0.000 $\chi^2$
Basic Activity Disorder		4	19.0%	15	46.9%			
Focal Anomaly		3	14.3%	4	12.5%			
Generalized Anomaly		0	0.0%	4	12.5%			
Intra-Group Change p		0.125 <sup>N</sup>		0.013 <sup>N</sup>				

<sup>m</sup>Mann-Whitney u test /  $\chi^2$ : Chi-square test (Fisher test) N: MC: Neman test

MELPH: melphalan, MTX: mitoxantrone, FLU: fludarabin, BU: busulfan, CTX: cyclophosphamide, ARA-C: cytarabine

ter transplantation, 27 (50.9%) had normal EEG findings, 16 (30.2%) had a basic activity disorder, 6 (11.3%) had a focal anomaly, and 4 (7.5%) had a generalised anomaly. Of the patients, 21 (39.6%) were in the autologous HSCT group and 32 (60.3%) were in the allogeneic HSCT group. Demographic data, educational status, drugs used, and EEG findings of the patients are shown in **Table 1**.

There was no significant ( $p>0.05$ ) difference between gender and educational status of the patients in the autologous and allogeneic groups. But there was signifi-

cant difference between the age of the patients in the two groups.

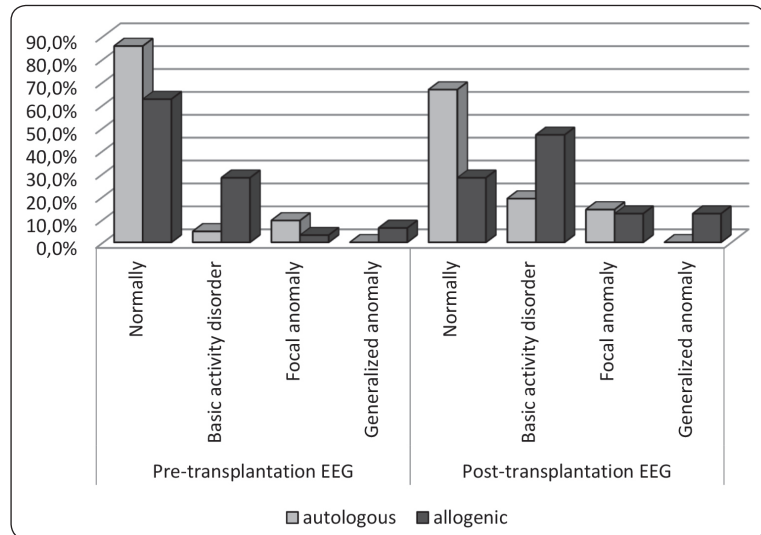
In addition, no significant difference ( $p>0.05$ ) was found between the autologous and allogeneic groups in the pre-transplant basal EEGs. However, in the allogeneic group, the rate of an anomaly in the post-transplant EEGs was significantly higher than that in the autologous group ( $p<0.05$ ). While the incidence of EEG anomalies after transplantation increased compared to the incidence before the transplantation in the autologous group, this



increase was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). There was both a statistically significant increase in post-transplant EEG anomalies ( $p < 0.05$ ) in the allogeneic group and a significant decrease in normal EEGs after transplantation. The most common anomaly in pre-transplant EEGs was a basic activity disorder; the incidence of this type of anomaly was also higher in post-transplant EEGs (Table 2). In the allogeneic group, there was a significant increase in the rates of epileptic anomalies (ground activity disorder, as well as focal and generalised anomalies) detected in EEGs after transplantation compared to before transplantation (Table 2, Figure 1). Busulfan was used as a conditioning regimen in one of the autologous transplantation patients, and while the pre-transplant EEG of this patient was normal, there was a focal anomaly in the post-transplant EEG (Figure 1).

## Discussion

In this study, the basal EEG monitoring of patients before allogeneic and autologous HSCT and the EEG monitoring performed after HSCT following the appropriate conditioning regimen were evaluated to compare both groups in terms of EEG anomalies. It filled several gaps in the literature as there is no extant study focusing on seizures after allogeneic and autologous HSCT or suggesting a diagnostic and therapeutic approach in such cases. In addition, the epileptic seizure complication is generally evaluated in allogeneic HSCT groups; however, studies on autologous HSCT are quite limited in the literature. Approximately 30–60% of patients undergoing HSCT or solid organ transplantation have complications of the central nervous system<sup>10</sup>. Among these complications, epileptic seizures are common. Zivkovic et al. found the incidence of seizures to be approximately 7–27% in solid organ transplant recipients and approximately 5–7% in HSCT recipients<sup>8</sup>. In another study, seizures were seen in 10.7% of all patients after HSCT and in 73.6% of patients with neurological complications<sup>8,12</sup>. In their study of allogeneic HSCT recipients, Zhang et al. reported that intracranial haemorrhage was the most common neurological complication, with 7% of patients having seizures after transplantation and 40% of seizures being associated with drug side effects<sup>13</sup>. In our study, although epileptic attacks were not observed in our patients, epileptic anomalies, such as a basic activity disorder, as well as focal and generalised anomalies, were observed in the post-transplant EEGs in 33% of the autologous group and 72% of the allogeneic group.



**Figure 1.** Comparison of EEG findings of the autologous and allogeneic groups

Studies have shown that busulfan used in conditioning regimens in the allogeneic HSCT group may cause epileptic seizures. It has been revealed that the ability of busulfan to lower the seizure threshold develops as a result of its limited binding to plasma protein and its ability to cross the blood–brain barrier (BBB) easily, reaching levels similar to plasma in the CSF, unlike other lipophilic alkylating agents<sup>14</sup>. Therefore, it is common to apply seizure prophylaxis to the conditioning regimens with this alkylating agent in patients undergoing HSCT<sup>15–17</sup>. In our study, prophylactic anti-seizure medication was used only in allogeneic group patients when busulfan was part of the conditioning regimen. The autologous group was not given anti-seizure drug prophylaxis. Only a limited number of studies exist on the evaluation of epileptic seizures by EEG monitoring in patients using busulfan in the HSCT conditioning regimen. In these studies, EEG abnormalities were reported in patients who did not have seizures and the neurotoxic effects of the drug were confirmed<sup>18,19</sup>. In our study, the rate of EEG anomaly after transplantation was higher in the patient group who underwent allogeneic HSCT using busulfan than in those who did not receive this drug. Although EEG anomalies after HSCT are more common in patients treated with busulfan and levetiracetam for prophylaxis, we believe that the latter drug prevents the development of seizures. However, one study suggested that secondary transplantation failure was seen in patients treated with levetiracetam and that this failure may be related to myelodysplastic syndrome due to levetiracetam use<sup>20</sup>. Therefore, there is a need for studies showing that levetiracetam can be used safely, for epileptic seizure prophylaxis, in patients undergoing HSCT. In this regard, we

believe that anti-seizure treatments that do not affect the bone marrow should be used.

While there are many studies on seizures and anti-seizure treatment in patients who have undergone bone marrow transplantation, the number of studies on the autologous group is quite small. Single-agent melphalan at a dose of 200 mg/m<sup>2</sup> is the international standard for the autologous HSCT conditioning regimen<sup>21</sup>. Melphalan, which is administered to autologous HSCT patients, has neurotoxic side effects similar to those of other alkylating drugs that cross the BBB, and these side effects may occur depending on the dose<sup>22</sup>. In our study, it was found that the melphalan dose range used in seven patients with EEG anomalies after transplantation was 180–200 mg/m<sup>2</sup>, and the melphalan dose range was lower in patients with normal EEGs. The decrease in the seizure threshold resulting from melphalan neurotoxicity is also due to the combined administration of melphalan with other drugs. In our study, melphalan was applied to one patient in combination, and monotherapy was applied to all other autologous transplant patients. Prophylactic anti-seizure therapy is not used in autologous patients who are prepared for transplantation with melphalan. Studies have reported very low rates of seizures resulting from high-dose melphalan<sup>23</sup>. In our study, while seizures were not observed in the autologous group patients receiving high doses of melphalan, the rate of EEG anomaly after transplantation was found to have increased compared to that in the pre-transplant period, but the difference was not statistically significant. Although there are no signs and outcomes requiring prophylactic anti-seizure treatment in these patients, the increase in EEG anomaly rate indicates that clinicians need to be more careful. 100.th day polyclinic controls, no epileptic seizure or brain activity disorder was observed in any of our patients with EEG anomalies. We think that this situation is achieved with

the prophylactic anti-seizure treatment that we started during the preparatory regimen phase. In patients whose EEG findings worsened post transplantation, clinical worsening or seizures were observed in neither groups.

## Conclusion

HSCT is a life-saving treatment modality for haematological malignancies, but it has some complications. Epileptic seizures can develop during HSCT that can have a very negative impact on the patient's prognosis. Therefore, it is important to consider epileptic seizures in the clinical follow-up of HSCT patients, and the crucial nature of EEG monitoring should be noted for early diagnosis and treatment of non-convulsive clinical manifestations. In the evaluation of impaired consciousness seen in HSCT patients, first of all, it should be decided whether there is a seizure by analysing the EEG results. Then, the causes and risk factors of the seizure should be determined, and the relevant neurological, laboratory, and imaging examinations should be performed as soon as possible. Although the higher rate of EEG anomalies in the allogeneic group supports the known side effects of busulfan, we believe that high doses of melphalan used in the autologous group may also have caused EEG anomalies; therefore, further research is necessary to support this finding.

DISCLOSURES – No funding/conflicts of interest to declare. DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS – The authors declared a data availability statement and no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. FUNDING – The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## References

1. Krouwer HG, Wijdicks EF. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurologic clinics* 2003;21:319-52. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(02\)00036-1](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(02)00036-1)
2. Jim HSL, Evans B, Jeong JM. Sleep disruption in hematopoietic cell transplantation recipients: prevalence, severity, and clinical management. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20:1465-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.04.010>
3. Janicsák H, Ungvári GS, Gazdag G. Psychosocial aspects of hematopoietic stem cell transplantation. *World Journal of Transplantation* 2021;11:263-76. <https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i7.263>
4. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *British Journal of Hospital Medicine* 2019;80:33-9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.1.33>
5. Pasquini MC, Wang Z, Horowitz MM, Gale RP. Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl* Published online 2010;87:105.
6. Bevens MF, Mitchell SA, Marden ST. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008;16:1243-54. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0420-6>
7. Zhang XH, Xu L, Liu P, Chen DH, Han H, Chen W. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clin Transpl* 2013;27:80-9. <https://doi.org/10.1111/ctr.12000>
8. Zivkovic SA, Abdel-Hamid H. Neurologic manifestations of transplant complications. *Neurol Clin* 2010;28:235-51. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.09.011>
9. Dowling MR, Li S, Dey BR, McAfee SL, Hock HR, Spitzer TR. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:199-206.  
<https://doi.org/10.1038/bmt.2017.239>
10. *Server A, Bargallo N, Floisand Y, Sponheim J, Graus F, Hald JK.* Imaging spectrum of central nervous system complications of hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Neuroradiology* 2017;59:105-26.  
<https://doi.org/10.1007/s00234-017-1804-4>
  11. *Costa LJ, Zhang MJ, Zhong X.* Trends in utilization and outcomes of autologous transplantation as early therapy for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1615-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.08.002>
  12. *Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Gualdi D, Rondelli R, Cottone C.* Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Seizure* 2014;23:140-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.003>
  13. *Zhang XH, Wang QM, Chen H, Chen YH, Han W, Wang FR.* Clinical characteristics and risk factors of Intracranial hemorrhage in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2016;95:1637-43.  
<https://doi.org/10.1007/s00277-016-2767-y>
  14. *Vassal G, Gouyette A, Hartmann O, Pico JL, Lemerle J.* Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24:386-90.  
<https://doi.org/10.1007/BF00257448>
  15. *Eberly AL, Anderson GD, Bubalo JS, McCune JS.* Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacotherapy* 2008;28:1502-10.  
<https://doi.org/10.1592/phco.28.12.1502>
  16. *Chan KW, Mullen CA, Worth LL, Choroszy M, Koontz S, Tran H.* Lorazepam for seizure prophylaxis during high-dose busulfan administration. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:963-5.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703593>
  17. *Caselli D, Rosati A, Faraci M, Podda M, Ripaldi M, Longoni D.* Risk of seizures in children receiving busulphan-containing regimens for stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:282-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.028>
  18. *Kobayashi R, Watanabe N, Iguchi A, Cho Y, Yoshida M, Arioka H.* Electroencephalogram abnormality and high-dose busulfan in conditioning regimens for stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:217-20.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701076>
  19. *La Morgia C, Mondini S, Guarino M, Bonifazi F, Cirignotta F.* Busulfan neurotoxicity and EEG abnormalities: a case report. *Neurol Sci* 2004;25:95-7.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-004-0237-0>
  20. *Peyrl A, Weichert N, Kuhl JS, Ebell W, Driever PH.* Levetiracetam as a possible cause of secondary graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:5-77.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.10.004>
  21. *Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC.* Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1228-63. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02096>
  22. *Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J.* Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010;95:1913-20.  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2010.028027>
  23. *Biran N, Rowley SD, Vesole DH, Zhang S, Donato ML, Richter J, et al.* A phase I/II study of escalating doses of bortezomib in conjunction with high-dose melphalan. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2016;22:2165-71.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.08.017>



**ESETISMERTETÉS**  
**CASE REPORT**

## Isolated IgG4 hypertrophic pachymeningitis with cranial nerve involvement

Péter FARAGÓ<sup>1</sup> , Zsigmond Tamás KINCSES<sup>2</sup> , László KOVÁCS<sup>3</sup> ,  
Tibor HORTOBÁGYI<sup>4</sup> , Katalin DESPOTOV<sup>1</sup> , Bence RADICS<sup>4</sup> ,  
Péter KLIVÉNYI<sup>1</sup> , János TAJTI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged

<sup>2</sup>Department of Radiology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged

<sup>3</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged

<sup>4</sup>Institute of Pathology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged

 English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0058> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**Correspondent:**

Péter FARAGÓ MD, PhD;  
Department of Neurology,  
Albert Szent-Györgyi Clinical  
Center, University of Szeged;  
6725 Szeged, Semmelweis u. 6.  
Telephone number:  
+3662/544986,  
e-mail address:  
farago.peter@med.u-szeged.hu  
<https://www.orcid.org/0000-0002-1094-0237>

**Érkezett:**

2021. október 12.

**Elfogadva:**

2022. január 9.

IgG4-related (IgG4-RD) disease is a relatively newly identified, chronic autoimmune disorder that can affect any organ system. The disease is relatively rare. It has mostly systemic presentation, however it can also appear in isolated form in one single organ. In our report, we demonstrate an elderly male patient's case with IgG4-RD presented in the form of diffuse meningeal inflammation and hypertrophic pachymeningitis with one-sided cranial nerve and intraventricular involvement.

**Keywords:** IgG4 meningitis, autoimmune, cranial nerve

**Izolált IgG4 hypertrophiás pachymeningitis agyideg-érintettséggel**

Faragó P, MD, PhD; Kincses ZsT, MD, PhD; Kovács L, MD, PhD; Hortobágyi T, MD, PhD; Despotov K, MD, PhD; Radics B, MD, PhD; Klivényi P, MD, PhD; Tajti J, MD, PhD

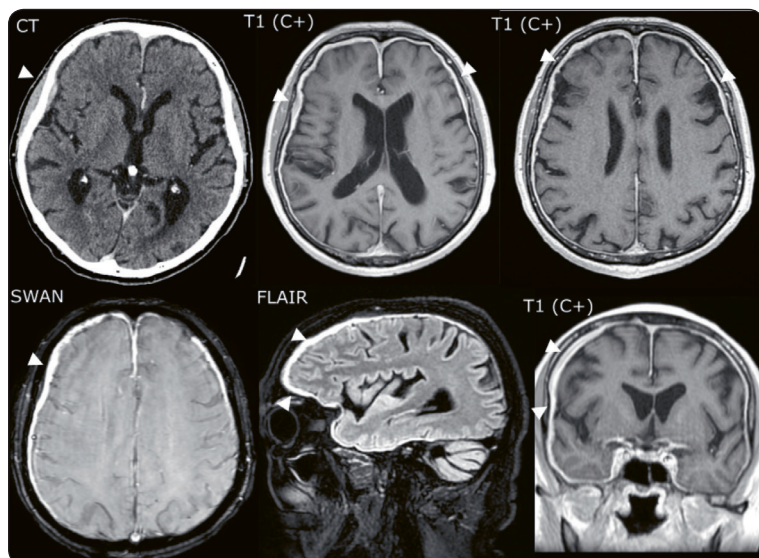
Az IgG4-mediált autoimmun betegség ritka, krónikus kórkép, ami bármelyik szervet érintheti. Általában szisztémás megjelenésű, de izolált, csak egy szervet érintő kórformái is ismertek. Tanulmányunkban egy idős férfi esetéről számolunk be, akinél diffúz kemény-agyhártya-gyulladásoként, valamint egyoldali, agyidegeket és intraventricularis teret is érintő, hypertrophiás pachymeningitisként jelentkezett az IgG4-mediált betegség.

**Kulcsszavak:** IgG4-meningitis, autoimmun meningitis, agyideg

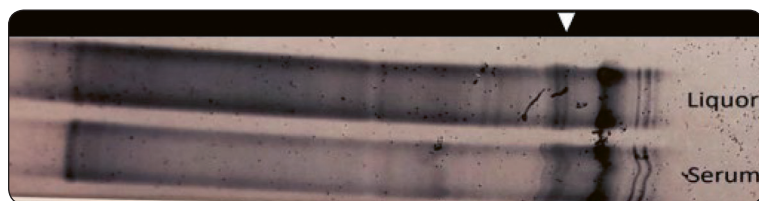
IgG4 related diseases are newly identified, chronic, immun-mediated diseases. They are relatively rare, with an approximately 0.28-1/100.000 incidence in the normal population, which is probably a greatly underestimated number. The diagnosis is based on the anamnesis, physical, laboratory and radiological examinations<sup>1, 2</sup>. The

disease has progressive pathology, although most of the cases show good response to therapy. The first therapy of choice is corticosteroid. Immunosuppressive agents (azathiopirine, rituximab) are also an option at relapsing cases or as long-term therapy alternatives<sup>3</sup>. The disease mostly appears in the elderly population. It could damage





**Figure 1.** The imaging of the patient's intracranial state. Enswallowed meninx was shown in all measured MRI sequences, that also can be seen in the CT scan. MRI also revealed contrast agents enhancement. The arrows depict the localization of the meningeal hypertrophy



**Figure 2.** The electrophoresis of the patient's liquor and serum. The analysis showed oligoclonal gammopathy with an extra fraction. The extra IgG fraction is denoted with the arrow

almost all organs or organ systems<sup>4,5</sup>, however isolated manifestation are also possible<sup>6</sup>, such as pancreatitis, enteritis, gastropathy, inflammation of the salivary gland or retroperitoneal localisation<sup>7</sup>. The diagnosis of the IgG4 related disease is not easy, because of the aspecific symptoms, the rarity and the wide spectrum of differential diagnoses, such as tumors, other autoimmune disorders and infections. Histological examination is mandatory to exclude tumorous process or other seconder diseases.

One type of the isolated forms appears as dural, non-malign, inflammatory infiltration<sup>8</sup>, oedema, called IgG4 mediated hypertrophic pachymeningitis. The isolated pachymeningitis often causes peripheral nerve involvement and seconder hydrocephalus (Magendie and Luschka foraminal infiltration). The majority of the IgG4 antigens can be found in the CNS and the peripheral nerves. In case of neurological manifestations, higher dose of steroid therapy is suggested<sup>9</sup>.

Here we present an elderly male patient with isolated CNS IgG4 autoimmune pachymeningitis.

## Case presentation

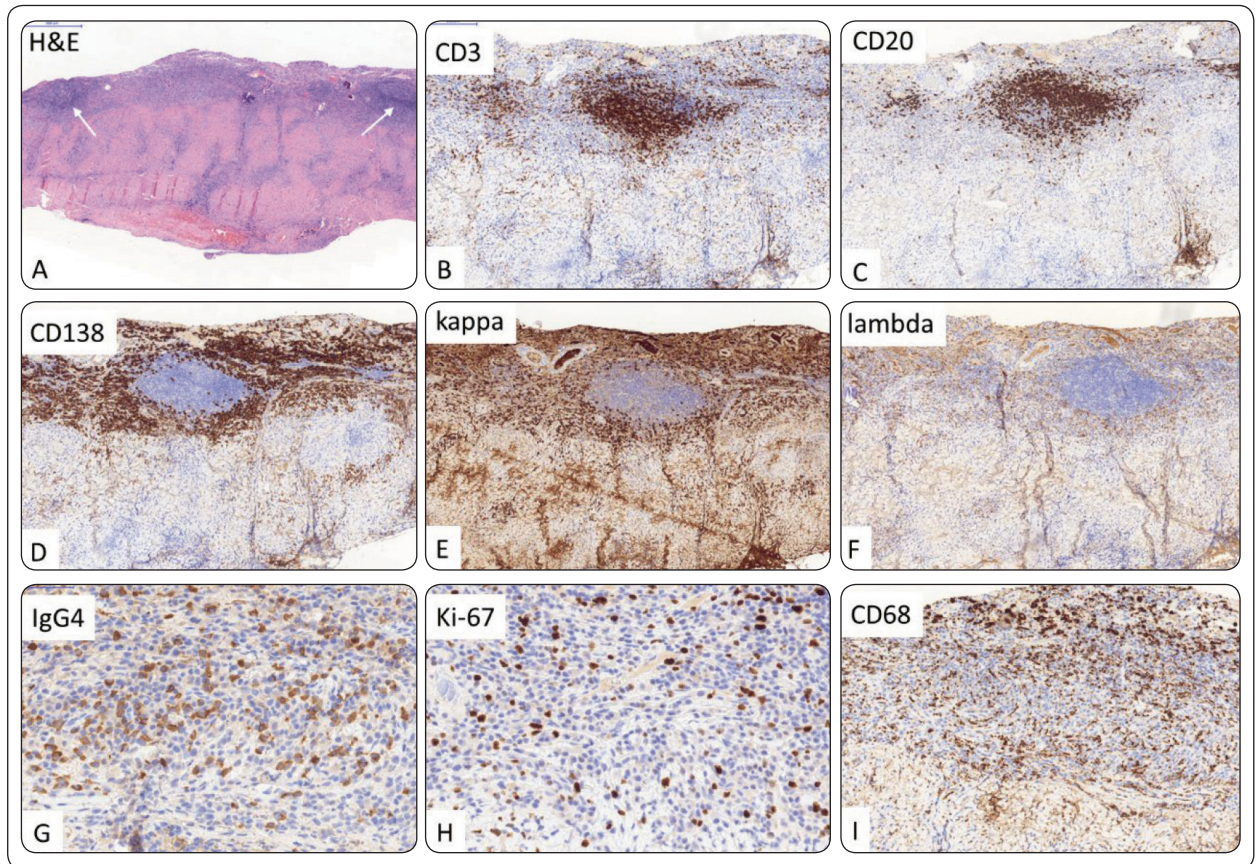
A 79 years old male patient entered our ward. At admission he complained about headache, hearing and visual disturbances. The neurological examination found left hypoglossal paresis and decreased psychomotor speed. During our observation the symptoms intensified, the further decrease of the psychomotor speed and the involvement of all cranial nerves, except for the oculomotor nerve, was detected.

The cranial MRI showed massive, diffuse dural thickening with diffuse contrast enhancement and slightly enlarged ventricles (**Figure 1**). CSF examination represented increased lymphocyte count (30-53 M/L) and increased protein level (1.77 g/l). The CSF-serum glucose ratio was 10:4. Oligoclonal gammopathy was found in the CSF and also in the blood with an extra band in the former (**Figure 2**). Intrathecal IgG synthesis was 60%, the IgG index was 2.16. The cytological analysis of the liquor only revealed reactive cells. There were no tumorcells in the CSF. IgG4 serum level was slightly increased (226 mg/dl; normal range: 10-140 mg/dl), although we have to admit that the assay of IgG4 serum level was not part of our first diagnostic steps. Serum electrophoresis and light chain analysis was also performed as part of the laboratory examinations.

The analysis revealed increased gamma globulin fraction with extra gamma fraction. Kappa (36.4 M/L; normal range: 3.3-19.4) and lambda (41.2 M/L; normal range: 5.7-26.3) light chain levels were also increased.

The decreased glucose level suggested potential infection, but CSF microbiological examination (culture and PCR) found no sign of bacterial or viral infection. Chest CT found no evidence of sarcoidosis or tuberculosis. CSF flow cytometry showed the T-helper:T-suppressor ratio of 2.25. Until this point, during the hospitalization, the patient's condition continuously worsened, the cranial nerve involvement and the dysfunction increased. For differential diagnostic purpose meningeal biopsy was carried out. The histopathological analysis revealed meningeal fibrosis and IgG4 positive plasma cells with immunohistochemical stain (**Figure 3**). After the biopsy, at the place of the intervention, the right frontal region, an intracranial hemorrhage developed.



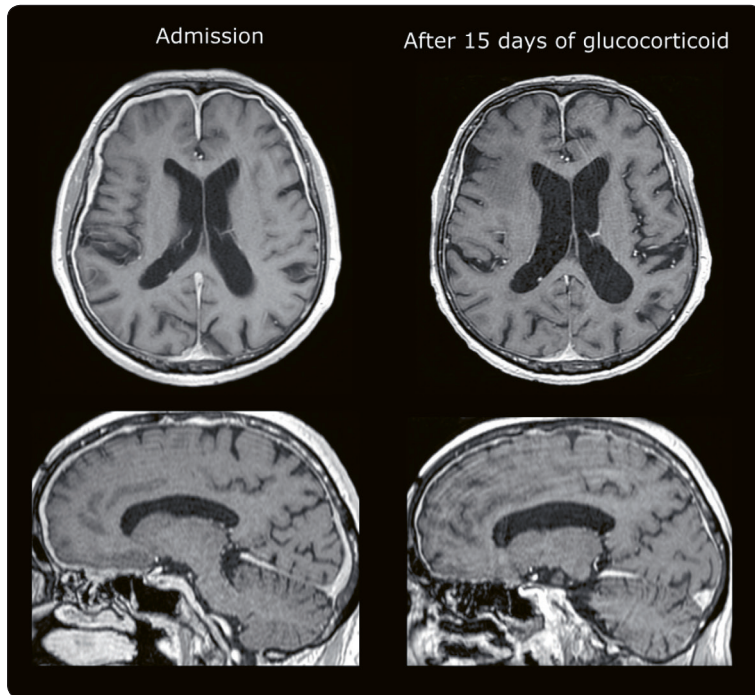


**Figure 3.** Histological sample of the meningitis. The thickened eosinophilic dura displays patchy bluish discoloration due to the accumulation of small blue cells, forming lymphoid follicles (arrows) (A). There are many CD3-positive T-lymphocytes (B), CD20-positive B-cells (C). The numerous CD138-positive plasma cells (D) express both kappa (E) and to lesser extent lambda (F) immunoglobulin light chain markers with high proportion of IgG4 subclass expressing cells (G). The proliferative activity is not brisk (H). Several CD68-positive microglia and macrophages are seen (I). Haematoxylin & eosin stain (A); indirect immunohistochemistry with DAB as chromogen (B-I). Scale bar (upper left corner): 500  $\mu$ m (A), 200  $\mu$ m (B-F), 50  $\mu$ m (G, H), 100  $\mu$ m (I)

Based on the clinical picture, the CT and MRI imaging, the CSF examination and the histopathological findings, the diagnosis of IgG4 related meningitis was made, therefore glucocorticoid treatment was started (32 mg methylprednisolone daily intravenously).

Due to the nature of the IgG4 related diseases, which can involve several organs, further examinations were initiated. Abdominal ultrasound did not reveal signs of autoimmune pancreatitis, retroperitoneal fibrosis or other manifestation of IgG4-related disease. Hypophysis hormone profile revealed no abnormality. IgG4 serum level was measured along with the hypophysis profile and showed slightly increased measures. Parotid or submandibular gland enlargement or thyroid abnormality was not noted during physical examination, and the thyroid function was normal.

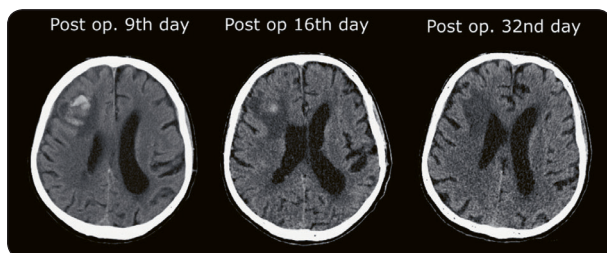
After one week of glucocorticoid therapy the patient's condition showed no significant improvement, therefore for the next two weeks the daily dose of steroid was increased to 125 mg, administered intravenously. The underlying process of the stagnant clinical condition could be either the intracranial hemorrhage, or the ineffective therapy. Control MRI examination found the reduction both of the meningeal thickening and the contrast enhancing (Figure 4). Despite the intracranial state regression, the patient's clinical condition, psychomotor speed, and dizziness not improved. Control CSF showed still higher, but, compared to the first examination decreased lymphocyte number (28-36 M/L), decreasing protein (0.66 g/l) and IgG synthesis (11%). The control IgG index was 0.9. Because of the higher dose of glucocorticoid therapy, the intracranial hemorrhage was also



**Figure 4.** Improvement of intracranial state after glucocorticoid therapy

controlled and CT scans showed slowly improving state (Figure 5).

After approximately two months of hospitalization and steroid treatment the patient's neurological signs improved. The cranial nerve symptoms decreased or disappeared, the psychomotor speed improved.



**Figure 5.** Follow up images of the intracranial hemorrhage

## Discussion

Here we present a case with IgG4 pachymeningitis. Lymphocyte dominance in the cerebrospinal fluid could suggest an autoimmune origin<sup>10</sup>, but the diagnosis of the disease is mostly histopathological<sup>11</sup>. In our case the diagnosis was proven by histological sampling. The level of IgG4 can be increased in malignant or allergic disorders too, but in case of our patient none of them were reported<sup>12</sup>.

An interesting imaging feature of our case is the hydrocephalus, which might be the result of the increased CSF production due to the inflammation or the infiltration of the Magendie and Luschka foramina, causing secondary hydrocephalus. According to our theory, for the identification of the CNS involvement CSF IgG4 level calculation can be a possible option in the future. A previous study revealed increased IgG4 level in the CSF<sup>13</sup>. Although in our study we did not measure the level of the IgG4, the extra CSF IgG fraction after electrophoresis and the increased protein level suggest that

it was also increased.

According to previous studies glucocorticoid is the first choice of treatment in IgG4 related diseases<sup>14</sup>. Several schemes of drug admission were reported before. In case of our patient a higher dose of steroid and intravenous administration was needed.

It is important to note, that the IgG4 meningitis could influence the cognitive condition of the patients. However, in our case there are a couple of alternative underlying causes, such as the intracranial hemorrhage, or the hydrocephalus, originated from the inflammation induced increased CSF production.

ACKNOWLEDGEMENT – We would like to send our special thanks to *Eszter Tóth* MD, PhD, neurologist specialist, medical specialist translator for the English correction and translation.

## References

- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79:77-87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216561>
- Brito-Zeron P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4002. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004002>
- Iaccarino L, Talarico R, Scire CA, et al. IgG4-related diseases: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2018;4:e000787. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000787>
- Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfeld GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics* 2011;31:1379-402. <https://doi.org/10.1148/rg.315105735>










5. *Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4.  
<https://doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>
6. *Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H.* IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. *Radiographics* 2012;32:1945-58.  
<https://doi.org/10.1148/rg.327125032>
7. *Szanto A, Nagy G, Molnar CS, Griger Z, Tarr T, Zeher M.* Description of patients with IgG4-related disease from a Hungarian centre. *Scand J Rheumatol* 2014;43:334-7.  
<https://doi.org/10.3109/03009742.2013.862567>
8. *Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al.* IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:206-16.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31829cce35>
9. *AbdelRazek MA, Venna N, Stone JH.* IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. *Lancet Neurol* 2018;17:183-92.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30471-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30471-4)
10. *Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al.* Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.  
<https://doi.org/10.3109/s10165-011-0571-z>
11. *Baptista B, Casian A, Gunawardena H, D'Cruz D, Rice CM.* Neurological manifestations of IgG4-related disease. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:14.  
<https://doi.org/10.1007/s11940-017-0450-9>
12. *Su Y, Sun W, Wang C, et al.* Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *PLoS One* 2015;10:e0124233.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124233>
13. *Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, et al.* Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. *J Rheumatol* 2013;40:1927-9.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.130678>
14. *Levrant M, Cohen M, Bresch S, et al.* Immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis: A case-oriented review. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e568.  
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000568>





**ESETISMERTETÉS**  
**CASE REPORT**

## Novel heterozygous *STUB1* gene mutation causes SCA48 in a Hungarian patient

László SZPISJAK<sup>1</sup> , András SALAMON<sup>1</sup> , Viola L. NÉMETH<sup>1</sup> ,  
Noémi SZÉPFALUSI<sup>1</sup> , Zoltán MARÓTI<sup>2</sup> , Tibor KALMÁR<sup>2</sup> ,  
Aliz ZIMMERMANN<sup>3</sup> , Dénes ZÁDORI<sup>1</sup> , Péter KLIVÉNYI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>University of Szeged, Department of Neurology, Szeged

<sup>2</sup>University of Szeged, Genetic Diagnostic Laboratory, Department of Pediatrics and Pediatric Health Center, Szeged

<sup>3</sup>University of Szeged, Department of Pediatrics and Pediatric Health Center, Szeged

 | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0063> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

### Újabb *STUB1* génmutáció okozta SCA48 egy magyar páciensnél

Szpisjak L, MD; Salamon A, MD; Németh VL, MD; Szépfalusi N, MD; Maróti Z, MD; Kalmár T, MD; Zimmermann A, MD; Zádori D, MD; Klivényi P, MD, PhD

A spinocerebellaris ataxia 48-as típusa (SCA48) autoszomális domináns módon öröklődő betegség, aminek legjellemzőbb tünetei a járási és végtagataxia, a cerebellaris dysarthria, a kognitív deficit, a pszichiátriai eltérések és a különböző mozgászavarok. Eddig több mint 30 *STUB1* (NM\_005861.4) génmutációt azonosítottak az SCA48 hátterében.

Az esetismertetés célja, hogy bemutassa az első magyar SCA48-as családot, akiknél a kórképet egy új *STUB1* misszensz mutáció (c.788G>C, p.Arg263Pro) okozza. Az esetismertetés részletes leírást ad a neurológiai fenotípusról, a koponya-MR-eltérésekről és a genetikai háttérrel, illetve összehasonlítja ezeket a korábban közölt esetekben megfigyelt jellemzőkkel.

A beteg legfontosabb neurológiai tünetei a járási ataxia, a dysarthria és a kognitív hanyatlás voltak, melyek mellett pszichiátriai tünetek is jelentkeztek: depresszió, anxietás és enyhe impulzivitás. A koponya-MR-vizsgálat posterolaterális túlsúlyú kisagyi és frontális lebenyi kérgi atrophiaát jelzett. A klinikai exomszekvenálás során a fent említett misszensz variáns igazolódott, ami a CHIP protein nagy jelentőségű ubiquitinase funkciójú doménjében található.

Jelen esetismertetés bemutatja az első magyar, új *STUB1* génmutáció okozta SCA48-as beteg jellegzetes neuropszichiátriai tüneteit és koponya-MR-eltéréseit.

#### Correspondent:

Péter KLIVÉNYI, MD, PhD,  
University of Szeged,  
Department of Neurology;  
H-6725 Szeged,  
Semmelweis u. 6.  
E-mail: [klivenyi.peter@med.u-szeged.hu](mailto:klivenyi.peter@med.u-szeged.hu),  
fax: +36/62-545-597.  
<https://www.orcid.org/0000-0002-5389-3266>

#### Érkezett:

2021. augusztus 12.

#### Elfogadva:

2021. október 4.

Spinocerebellar ataxia type 48 (SCA48) is an autosomal dominantly inherited disease characterized by gait and limb ataxia, cerebellar dysarthria, cognitive impairment, psychiatric abnormalities and variable types of movement disorders. To date, more than 30 *STUB1* gene (NM\_005861.4) mutations have been described in the genetic background of SCA48.

The aim of this short report was to demonstrate the first Hungarian SCA48 patient caused by a novel *STUB1* missense mutation (c.788G>C, p.Arg263Pro). The characteristics of detailed neurological phenotype, brain MRI and genetic assessment are presented and compared to previously published cases.

The most important neurological findings of the patient were gait ataxia, dysarthria, cognitive decline and psychiatric problems including depression, anxiety and mild impulsivity. The brain MRI demonstrated cerebellar atrophy with posterolateral predominance and frontal lobe cortical atrophy. Clinical exome sequencing examination identified the above-mentioned missense variant located in the significant ubiquitinase domain of the CHIP protein.

In this paper the first Hungarian SCA48 patient was described with characteristic neuropsychiatric signs and brain MRI abnormalities, due to a novel *STUB1* gene missense mutation.

**Keywords:** hereditary, spinocerebellar ataxia, *STUB1*, SCA48, SCAR16

**Keywords:** hereditaer, spinocerebellaris ataxia, *STUB1*, SCA48, SCAR16

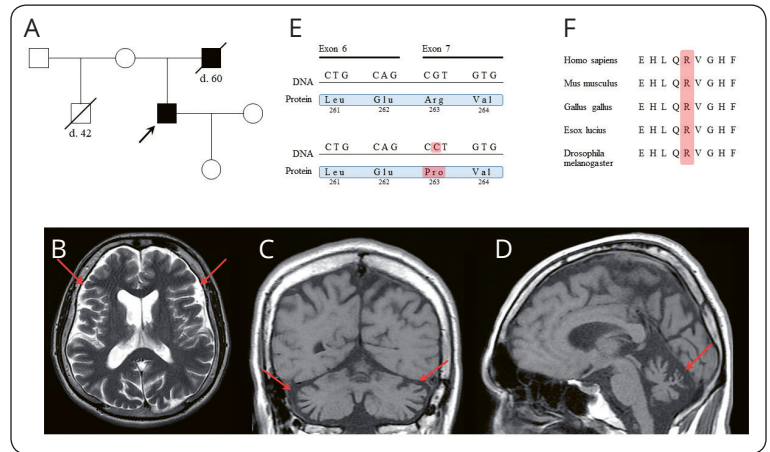
Autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCA), also known as spinocerebellar ataxias (SCA) are a group of progressive neurodegenerative diseases with remarkable clinical and genetic heterogeneity. In the last ten years 20 genes were identified in the background of SCAs. One of these genes was *STUB1* (STIP1 homology and U-box containing protein 1) (chromosome 16p13, NM\_005861.4) encoding a multifunctional E3 ubiquitine ligase (CHIP)<sup>1</sup>. In 2013, *STUB1* was identified as a causative gene of autosomal recessive spinocerebellar ataxia 16 (SCAR16), but in 2018 Genis et al. published that heterozygous mutations of this gene can cause the autosomal dominantly inherited SCA48 as well<sup>1,2</sup>. 28 French, twelve Italian, three Belgian, two North-American, one Spanish, one Turkish, one Dutch, one German and one British SCA48 families have been reported so far<sup>2-9</sup>. Based on these publications, SCA48 is a late-onset, progressive disorder characterized by cerebellar dysfunction, cognitive impairment, psychiatric features, dysphagia, hyperreflexia, urinary tract symptoms and movement disorders including Parkinsonism, chorea, dystonia and rarely tremor. The brain MRI in all SCA48 patients demonstrated vermian and hemispheric cerebellar atrophy which was more pronounced in the posterior areas (lobules VI and VII) of the cerebellum in most of the cases<sup>2-9</sup>. Besides this, T2-weighted imaging (T2WI) hyperintensity of dentate nuclei (DN) was reported in some Italian patients<sup>10</sup>. Moreover, the most recent publication described alterations on DAT-scan imaging in some French families<sup>9</sup>. Neurophysiological examinations did not find any central or peripheral nervous system abnormalities<sup>2,3,5</sup>. Neuropathologic findings revealed definite cerebellar atrophy and cortical shrinkage with variable severity<sup>6,7</sup>. The histopathological assessment denoted Purkinje cell loss, p62-positive neuronal intranuclear inclusions in some cases and tau pathology in one patient<sup>6,7</sup>.

In this paper we describe the clinical and genetic characterization of the first Hungarian SCA48 case with a novel heterozygous *STUB1* gene missense mutation.

## Case presentation

### Clinical findings

The proband is 42 years old male, who was 35 when his gait ataxia appeared as an initial symptom of the



**Figure 1.** (A) Family tree of the Hungarian SCA48 patients. The arrow indicates the proband, the black filled symbols the affected patients, the diagonal bands sign the dead subjects, whereas the number after the letter d. denotes the age at death. (B–D) Skull magnetic resonance imaging (MRI) of the proband. (B) Axial, T2-weighted images, the red arrows indicate frontal lobe atrophy. (C) Coronal, T1-weighted images, the red arrows denote cerebellar atrophy with predominance at the lateral parts of cerebellar hemispheres. (D) Sagittal, T1-weighted images, the red arrow shows cerebellar atrophy which is most prominent in the posterior vermian area. (E) *STUB1* gene mutation of the patients. The upper part of the figure indicates the DNA sequence and wild-type encoded protein, whereas the red highlight of lower part depicts the c.788G>C change and the consequent Arg–Pro substitution of the CHIP protein. (F) The identified amino acid change is located within a highly conserved region of the protein across different species

disease. The first neurological examination was performed 5 years later and revealed marked gait ataxia, upper limb dysmetria, mild lower limb ataxia, cerebellar dysarthria and slightly reduced vibration sense in the legs. One year later he complained swallowing difficulties, mood disturbances and impulsive behavior. Further neurological findings were mildly saccadic smooth pursuit eye movements, increased tendon reflexes of the lower limbs and subtle bradykinesia with missing synkinesis. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) score was 12.5 out of 40 points. Neuropsychological assessment revealed cognitive deficit (Addenbrooke's Cognitive Examination 71/100 points, Mini-Mental State Examination 27/30 points) especially in the executive tests, visuospatial functions, anterograde and working memory capabilities. Psychiatric examination delineated anxiety and depression. Laboratory findings indicated mild hyperlipidemia and hyperuricemia with minimally elevated gamma-glutamyl transferase activity, whereas levels of TSH, alpha-fetoprotein, B12, tocopherol and other routine serum parameters were in the normal range. There was not found any pathological



alteration in the cerebrospinal fluid. Electroencephalography and electroneurography were normal. The psychiatric symptoms of the patients were ameliorated by benzodiazepine and citalopram treatment. However, his cognitive impairment and gait ataxia progressed and he can walk with sticks only.

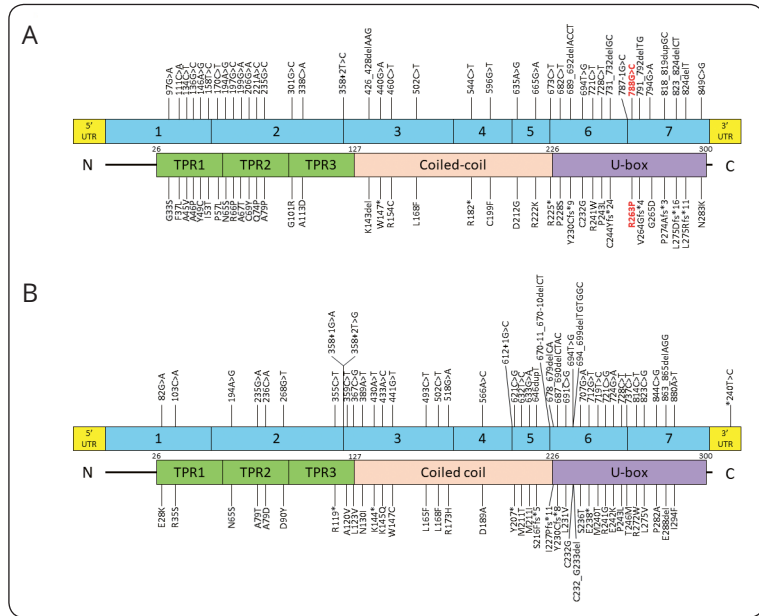
The family tree of the patient is shown in **Figure 1.A**. The father of proband had similar gait problems and cognitive decline, however he had alcohol abuse problems as well and he died at 60 years of age. The mother of the proband did not have similar symptoms. The patient had a maternal half-brother who died at 42 years because of complications of advanced stage type 1 diabetes mellitus, nevertheless he did not have ataxia. The proband has an 11 years old daughter, who showed mild anxiety presumably the proband’s progressive disease, but she does not have ataxia.

### MRI abnormalities

The brain MRI of the proband demonstrated cerebellar atrophy mainly in the posterior vermian and hemispheric areas. Additionally, supratentorial cortical atrophy was observed as well, especially in the frontal lobe. T2WI hyperintensity of the DN was not present (**Figure 1.B–D**).

### Genetic findings

First of all, screening of the most frequent repeat expansion hereditary ataxias, including SCA1, 2, 3, 6 and Friedreich’s ataxia were performed without any pathologically expanded repeat number in these genes. In the next step clinical exome sequencing was implemented. In a search for a causative mutation the Trusight One Expanded Sequencing Panel (Illumina, CA), covering the coding region of 6794 clinically relevant genes was applied using Illumina MiSeq (Illumina, CA). The 150 bp paired reads were aligned by Burrows Wheeler Aligner (BWA v0.7.9a) software. The variants were called by Genome Analysis Toolkit HaplotypeCaller (GATK v3.5) Best Practices; annotated by SnpEff and VariantStudio softwares. Variants were filtered based on severity and frequency against public variant databases including dbSNP, ClinVar, ExAC, EVS and in-house clinical exome database of 150 unrelated Hungarian patients. The clinical exome sequencing identified a heterozygous c.788G>C, p.Arg263Pro missense variant in the *STUB1* gene (**Figure 1.E**). This mutation is not found



**Figure 2.** Identified pathogenic mutations of the *STUB1* gene and the consecutive amino acid changes of the protein. **(A)** The SCA48 causing variants, the red labeled variant is the mutation found in the proband. **(B)** Mutations described in SCAR16 patients

in the gnomAD database (<https://gnomad.broadinstitute.org>) and is predicted to be deleterious by SIFT (0), PolyPhen2 (0.998) and Mutation Taster (0.999) softwares. The presence of the mutation was confirmed by targeted Sanger sequencing, whereas it was not identified in his mother and daughter. The identified arginine-proline change is located in the U-box domain of the protein, whose amino acid sequence is highly conserved across species (**Figure 1.F**).

### Discussion

In this paper we describe the clinical characteristics of the first genetically confirmed Hungarian SCA48 patient caused by a novel heterozygous mutation in the *STUB1* gene. Cerebellar symptoms, cognitive impairment and psychiatric disorders were the most prominent abnormalities of the proband which are consistent with the majority of previously published cases (**Table 1.A and B**)<sup>2-9</sup>. The brain MRI demonstrated the typical cerebellar atrophy with posterolateral predominance, however frontal lobe cortical atrophy was present as well without T2WI hyperintensity of the DN, thus the “crab sign” introduced by *Cocozza et al.* was not observed<sup>10</sup>. The identified *STUB1* gene missense variant results in an Arg–Pro substitution in the C-terminal U-box domain responsible for the ubiquitination activity of the CHIP protein which has an important role in protein quality control and its significance has been proven in

several neurodegenerative disorders including SCA1 and 3<sup>11,12</sup>. To date, more than 70 *STUB1* mutations have been identified in SCA48 and SCAR16, more than two-thirds of them were located in the TPR or U-box domains (**Figure 2**)<sup>1-9, 13-28</sup>. Interestingly, some of them were associated with two modes of inheritance, including p.Asn65Ser, p.Leu168Phe, p.Cys232Gly and p.Pro243Leu. Additionally, there was a female predominance among SCA48 patients published by Roux et al. and Lieto et al.<sup>5,8</sup>. This preponderance of women (66%) is noticeable in all previously described SCA48 patients

as well (**Table 1.A and B**). This observation supports the hypothesis proposed by Roux et al., that *STUB1* gene expression is lower in women than men in the brain, consequently females may be more sensitive to *STUB1* gene haploinsufficiency<sup>8</sup>.

In summary, this paper demonstrates the first SCA48 patient in the Central and Eastern European region due to a novel *STUB1* gene missense mutation. This case report with the data of previously published subjects denotes well that there are no specific clinical features in SCA48 which would differentiate it from other SCAs. Thus next-

**Table 1.A** Clinical phenotype of SCA48 patients published in the literature

Mutation (cDNA)	97G>A	111C>A	134C>T	136G>C	146A>G	158T>C	170C>T	194A>G	199G>A
Mutation (protein)	G33S	F37L	A45V	A46P	Y49C	I53T	P57L	N65S	A67T
Nationality	Italian	North-American susp.	French	European	European	North-American susp.	Italian	European	Italian
Case number	6	3	1	3	10	4	4	5	1
Gender (M/F)	3M, 3F	1M, 2F	1F	3F	2M, 8F	3M, 1F	2M, 2F	5F	1F
Mean age at onset (y) [range]	30.67* [5-50]	40**	47	48.33 [38-60]	47.25 [37-76]	37 (21-60)	45.75 [40-60]	40.8 [27-55]	37
First detected symptoms/signs	At 3/6 GTC 2/6 Dizz 1/6 Dys 1/6 Psy 1/6 Tr 1/6	At, Psy, PCh 1/3 NA 2/3	GD	U 3/3 CI 2/3 Dip 1/3	Ap 1/10 At 1/10 U 4/10 Dys 4/10 CI 5/10 W 1/10 NA 1/10	At: 3/4 CI 3/4	Dys 3/4 U 3/4	U 4/5 Dy 1/5	Dys
Ataxia	++ 2/6 +++ 4/6	P 3/3	P SARA 28 SDFS 3	P 3/3	P 8/10 SARA 7.5-33 SDFS 2-7 NA 2/10	+ 2/4 +++ 1/4 - 1/4***	+ 1/4 P 3/4	P 5/5	++
Dysarthria	+ 3/6 ++ 3/6	P 1/3 NA 2/3	P	NA	P 4/10 - 1/10 NA 5/10	P 3/4 - 1/4	+++ 1/4 P 2/4 NA 1/4	P 1/5 NA 4/5	++
Dysphagia	P 3/6 - 3/6	- 1/3 NA 2/3	P	NA	- 3/10 NA 7/10	-	P 1/4 NA 3/4	NA 5/5	-
Tremor	+ 2/6 - 4/6	P 1/3 (WB) NA 2/3	-	- 3/3	- 6/10 NA 4/10	-	P 1/4	- 5/5	-
Parkinsonism	+ 4/6 ++ 1/6 - 1/6	- 1/3 NA 2/3	-	P 1/3	- 8/10 NA 2/7	-	P 2/4	- 5/5	-
Chorea	+ 2/6 ++ 2/6 - 2/6	- 1/3 NA 2/3	-	P 2/3	P 2/10 - 1/10 NA 7/10	-	- 4/4	- 5/5	+(Ha)
Dystonia	P 3/6 - 3/6	- 1/3 NA 2/3	-	P 1/3 (He)	P 2/10 - 1/10 NA 7/10	-	-4/4	P 1/5	+(Ha)

generation sequencing is the recommended genetic method in this disease group after testing the most common repeat expansion SCAs.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE – Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article (Regional Human Biomedical Research Ethics Committee of the

University of Szeged registration numbers are 150/2014. and 44/2016., respectively). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Regional Human Biomedical Research Ethics Committee of the University of Szeged and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

CONFLICTS OF INTEREST – The authors declare no conflict of interest.

FUNDING – This work was supported by Hungarian Brain research Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002\_VI/4).

197G>C	206G>A	221A>C	235G>C	301G>C	338C>A	358+2 T>C	426_428 delAAG	440G>A	460C>T	502C>T
R66P	C69Y	Q74P	A79P	G101R	A113D	–	K143del	W147*	R154C	L168F
French	European	European	European	European	European	European	European	European	European	European
2	2	1	1	5	2	1	3	1	1	1
2M	1M, 1F	1F	1F	2M, 3F	1M, 1F	1M	1M, 2F	1F	1F	1F
40 [20–60]	59 [44–74]	65	40	35 [25–50]	42 [40–44]	30	39.5 [27–52]	53	30	NA
At 1/2 Myo 1/2	U 2/2 CI 1/2	U, Dys	U, Dys	U 4/5 Dys 1/5	U 1/2 W 1/2	U	U 2/3	U, Dys	U	U
P 2/2 SARA 24–28 SDFS 3	P 2/2 SARA 7.5	P	P	P 5/5 SARA 6.5–12	P 2/2 SARA 12	P	P 3/3 SARA 4.5	P	P	NA
– 1/2 NA 1/2	NA	P	P	P 1/5 NA 4/5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
– 2/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
– 2/2	P 1/2	NA	NA	P 1/5 – 4/5	– 2/2	–	– 3/3	–	–	NA
P 1/2	P 1/2	NA	NA	P 1/5 – 2/5 NA 2/5	– 2/2	–	P 1/3	–	P	NA
– 2/2	–	NA	NA	– 3/5 NA 2/5	P 1/2	–	– 3/3	–	–	NA
– 2/2	–	NA	NA	P 1/5 – 2/5 NA 2/5	– 2/2	–	P 1/3 (Ce)	–	–	NA

## Continuation of Table 1.A

Mutation (cDNA)	97G>A	111C>A	134C>T	136G>C	146A>G	158T>C	170C>T	194A>G	199G>A
Increased tendon reflexes or EPR	+ 3/6 ++ 2/6 - 1/6	- 1/3 NA 2/3	P	NA	P 4/10 - 4/10 NA 2/10	P 4/4	P 3/4	NA	+
Psychiatric disorders	+ 2/6 ++ 3/6 +++ 1/6	P 2/3 NA 1/3	P (Irr)	P 1/3 (Ag)	2/10 (Mu, FS) - 5/10 NA 3/10	ASD 1/4 Alc 1/4	SH 1/4 Ag 1/4	NA	-
Cognitive dysfunction	+ 2/6 ++ 4/6	P 2/3 NA 1/3	P	P 2/3	P 8/10 NA 2/10	P 4/4	+ 1/4 - 2/4 NA 1/4	P 2/5 - 2/5 NA 1/5	MMSE 26/30
Other features	UTS 4/6 GTC 3/6 HL 1/6	GEN 1/3	UTS	Ny 1/3 SSa: 1/3	OMA 2/10 SSa 2/10 Dip 1/10 Pt 1/10 BSP 1/10 Myo 1/10	BSP 3/4 SD 2/4 Myo 1/4	Dip 2/4 Pt 2/4 BSP 1/4 SD 1/4 TA 1/4	HL 1/5 Sc 1/5	AEM, TC, UTC
Cerebellar atrophy on MRI or CT	++ 2/6 +++ 3/6 NA 1/6	++ 1/3 NA 2/3	+++	NA	P 2/10 +++ 1/10 NA 7/10	P 4/4	++ 1/4 NA 3/4	NA	+++
References	3	6	9	8	8, 9	6	5, 8	8	5

**Table 1.B** Second half of the list: Clinical phenotype of SCA48 patients published in the literature

Mutation (cDNA)	544C>T	596G>T 635A>G	665G>A	673C>T	682C>T	689_692 delACCT	694T>G	721C>T
Mutation (protein)	R182*	C199F D212G	R222K	R225*	P228S	Y230Cfs*9	C232G	R241W
Nationality	European	European	European	Italian	Italian	Italian	French	Italian
Case number	1	3	1	1	2	2	2	1
Gender (M/F)	1F	1M, 2F	1M	1F	2M	1M, 1F	1M, 1F	1F
Mean age at onset (y) [range]	65	27 [23–29]	50	50	45 [35–55]	39.5 [31–48]	44 [31–57]	46
First detected symptoms/signs	CI	U 3/3 Dys 2/3	U, Dys	At, Dys	At 2/2	At 2/2 Dys 2/2	At 1/2 CI 1/2	CI, Dys
Ataxia	P	P 3/3	P	++	+++ 2/2	+ 1/2 +++ 1/2	P 2/2 SARA 18 SDFS 2–3	-
Dysarthria	NA	P 2/3	NA	++	++ 2/2	++ 1/2 +++ 1/2	P 1/2 NA 1/2	+

197G>C	206G>A	221A>C	235G>C	301G>C	338C>A	358+2 T>C	426_428 delAAG	440G>A	460C>T	502C>T
P 1/2 - 1/2	-	-	P	NA	P 1/2	P	P 1/3	P	-	NA
Dep 1/2 - 1/2	NA	NA	NA	Ap 1/5	NA	NA	- 3/3	NA	NA	NA
P 1/2	P 2/2	P	P	P 1/5	P 1/2	P	P 1/3 (CCAS)	P	P	P
Ny 1/2 SP 1/2 Myo 1/2	Cat 1/2 SSa 1/2 BSP 1/2 Ny 1/2 Op 1/2	FD	E	BSP 4/5 SSa 2/5 Ny 2/5 Op 2/5 Dip 1/5	Myo 1/2 BSP 1/2 W 1/2	-	BSP 2/3 Ny 1/3	-	SSa	NA
+++ 1/2 NA 1/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
728C>T	731_732 delGC	787- 1G>C	788G>C	791_792 delTG	794G>A	818_819 dupGC	823_824 delCT	824delT	849C>G	
P243L	C244Y fs*24	-	R263P	V264Gfs*4	G265D	P274Afs*3	L275D fs*16	L275R fs*11	N283K	
European	Dutch	European	Hungarian	Italian	European	Italian	Italian Spanish Turkish	European	European	
2	9	1	1	2	2	2	13	1	1	
1M, 1F	NA	1F	1M	1M, 1F	1M, 1F	2F	3M, 10F	1F	1F	
31.5 [30-33]	65.33 (50-72)	27	35	48 [40-56]	63.5 [60-67]	38 [34-42]	49.58 [33-70]	NA	48	
U 2/2 Dys 1/2	Park 1/9 Psy 1/9 NA 7/9	U, Dys	At	At 1/2 Dys 1/2	U, Dys 1/2 At 1/2	At 2/2 Ch 1/2 CI 1/2	Anx 6/13 CI 5/13 CA 4/13 CAS 3/13 Dys 2/13 At 1/13	NA	Dys	
P 2/2	P: 8/9 - 1/9	NA	++	+ 1/2 ++ 1/2	P 2/2 SARA 18.5-24 SDFS 3	+ 2/2	++ 4/13 +++ 3/13 P 3/13 - 3/13	P	P	
P 1/2 NA ½	P 8/9 NA 1/9	NA	++	+ 1/2 ++ 1/2	P 1/2 NA 1/2	+ 2/2	+ 1/13 ++ 3/13 +++ 3/13 P 3/13 - 3/13	NA	P	



## Continuation of Table 1.B

Mutation (cDNA)	544C>T	596G>T 635A>G	665G>A	673C>T	682C>T	689_692 delACCT	694T>G	721C>T
Dysphagia	NA	NA	NA	-	P 2/2	P 1/2 - 1/2	- 2/2	-
Tremor	NA	P 1/3	P	-	+ 1/2 - 1/2	+ 1/2 (He) - 1/2	- 2/2	-
Parkinsonism	NA	- 1/3 NA 2/3	-	-	-	+ 1/2 - 1/2	- 2/2	-
Chorea	NA	- 1/3 NA 2/3	-	-	++ 1/2 - 1/2	+ 1/2 (Or) - 1/2	P 1/2 - 1/2	-
Dystonia	NA	- 1/3 NA 2/3	-	-	-	+ 2/2 (Ce)	P 1/2 - 1/2	-
Increased tendon reflexes	-	P 2/3 - 1/3	P	-	+ 1/2 - 1/2	+ 1/2 - 1/2	- 2/2	-
Psychiatric disorders	NA	NA	NA	+ (Ap)	+ 1/2 ++ 1/2	+ 1/2 (Dep) - 1/2	P 1/2 (Ag)	+ (Ap)
Cognitive dysfunction	P (CCAS)	P 2/3 - 1/3	-	MMSE 27/30	+ 1/2 ++ 1/2	MMSE 16/30 MMSE 27/30	P 2/2	MMSE 28/30
Other features	-	SSa 3/3 Ny 2/3	BSP, SSa	AEM	HL 1/2	BSP 2/2 LTL 1/2 Ny 1/2 UTS 1/2	DAT 2/2 SP 1/2	AEM, AD, HT, Hy
Cerebellar atrophy on MRI or CT	NA	NA		++	+++ 2/2	++ 1/2 +++ 1/2	+++ 2/2	+++
References	8	8		5	3	5	9	5

AEM: abnormal eye movements, AD: Addison's disease, Ag: aggressive behavioral, Alc: alcohol and drug abuse, Anx: anxiety disorder, Ap: apathy, Aph: aphasia, Apr: apraxia, ASD: autism spectrum disorder, At: ataxia, Bl: blepharospasm, Br: bradykinesia, BSP: broken smooth pursuit eye movements, CA: cerebellar atrophy, CAS: cognitive affective syndrome, Cat: cataract, CCAS: cerebellar cognitive affective syndrome, Ce: cervical, Ch: chorea, Ci: cognitive impairment, DAT: DAT-scan abnormality, Del: delusion, Dep: depression, Dip: diplopia, Dizz: dizziness, DM: diabetes mellitus, Dys: dysarthria, E: epilepsy, EPR: extensor plantar, FD: facial dysmorphism, FS: frontal signs, GD: gait difficulty, GBA: generalized brain atrophy, GEN: gaze-evoked nystagmus, GP: gaze palsy, GTC: generalized tonic-clonic seizures, Ha: hands, He: head, HL: hearing loss, HT: Hashimoto's thyroiditis, Hy: hypogonadism, Imp: impulsivity, Irr: irritability, L: limbs, LTL: low testosterone levels, Me: meningioma, MMSE: Mini Mental

728C>T	731_732 delGC	787-1G>C	788G>C	791_792 delTG	794G>A	818_819 dupGC	823_824 delCT	824delT	849C>G
NA	NA	NA	+	-	- 1/2 NA 1/2	P 1/2 - 1/2	P 8/13 - 5/13	NA	NA
- 2/2	NA	-	-	-	P 1/2 - 1/2	-	- 13/13	P	NA
- 2/2	P 3/9 - 5/9 NA 1/9	-	-	+ 2/2	- 2/2	-	+ 1/13 P 3/13 - 9/13	-	NA
- 2/2	P 5/9 - 4/9	-	-	+ 1/2 (He) ++ 1/2 (Or, L)	+ 1/2 - 1/2	+ 1/2 (Ha) ++ 1/2 (He)	++ 1/13 (He, Or) P 2/13 - 9/13	-	NA
P 1/2 - 1/2	NA	-	-	-	- 1/2 NA 1/2	++ 1/2 (Bl, Ce, UL) - 1/2	+ 1/13 (Ce) P 3/13 - 9/13	-	NA
P 1/2 - 1/2	NA	P	+	-	- 2/2	+ 1/2 - 1/2	P 2/13 - 9/13 NA 2/13	-	-
NA	P 5/9 - 4/9	Ap	++ (Anx, Dep, Imp)	++ 1/2 (Ap, Irr) - 1/2	Del 1/2 NA 1/2	++ 1/2 (Anx, Irr) - 1/2	Anx 7/13 OPD 2/13 Dep 1/13 - 5/13	NA	NA
- 2/2	P 9/9	P	P (CCAS)	MMSE 14/30 MMSE 16/30	P 2/2	MMSE 13/30 MMSE 17/30	CCAS 11/13 Apr 3/13 Pal 3/13 Aph 1/13 - 1/13 MMSE 24/30	-	-
-	BSP 4/9 GP 4/9 GBA 4/9	Myo	BSP, Br	BSP 2/2 SSa 1/2 Me 1/2	BSP 1/2 SSa 1/2 Cat 1/2 Ny 1/2 DAT 1/2	BSP 1/2 DM 1/2 UTS 1/2	UTS 7/13 SS: 3/13 Ny 1/13 Str 1/13	-	-
NA	P 6/9 - 2/9 NA 1/9	NA	+++	++ 1/2 NA 1/2	+++ 1/2 NA 1/2	++ 2/2	+ 3/13 ++ 3/13 +++ 1/13 P 1/13 NA 5/13	NA	NA
8	7	8	This study	5	8, 9	5	2, 4, 5	8	8

State Examination, Mu: mutism, Myo: myoclonus, NA: not available, Ny: nystagmus, OMA: oculomotor apraxia, Op: ophthalmoparesis, OPD: organic personality disorder, Or: oral, P: present without grade of severity, Pal: palilalia, Park: parkinsonism, PCh: personality changes, Psy: psychiatric disorders, Pt: ptosis, SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, Sc: scoliosis, SD: saccadic dysmetria, SDFS: spinocerebellar disability functional score, SH: self-harm, SP: saccadic pursuit, SS: short stature, SSa: slow saccades, Str: stroke, TA: tongue atrophy, TC: thyroid cancer, Tr: tremor, U: unsteadiness, UL: upper limbs, UTS: urinary tract symptoms, W: weight loss, WB: wing-beating, +: mild, ++: moderate, +++: severe, -: not present, \*: the first symptom in two patients was GTC at ages 5 and 12, while ataxia appeared at ages 22 and 40 in these subjects, \*\* only one patient's age at onset was available, \*\*\*: in the first 10 years of the disease.

## Irodalom

1. Shi Y, Wang J, Li JD, Ren H, Guan W, He M, et al. Identification of CHIP as a novel causative gene for autosomal recessive cerebellar ataxia. *PLoS One* 2013;8:e81884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081884>
2. Genis D, Ortega-Cubero S, San Nicolás H, Corral J, Gardenyes J, de Jorge L, et al. Heterozygous *STUB1* mutation causes familial ataxia with cognitive affective syndrome (SCA48). *Neurology* 2018;91:e1988-e1998. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006550>
3. De Michele G, Lieto M, Galatolo D, Salvatore E, Coccozza S, Barghigiani M, et al. Spinocerebellar ataxia 48 presenting with ataxia associated with cognitive, psychiatric, and extrapyramidal features: A report of two Italian families. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;65:91-6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.001>
4. Palvadeau R, Kaya-Güleç ZE, Şimşir G, Vural A, Öztıp-Çakmak Ö, Genç G, et al. Cerebellar cognitive-affective syndrome preceding ataxia associated with complex extrapyramidal features in a Turkish SCA48 family. *Neurogenetics* 2020;21:51-8. <https://doi.org/10.1007/s10048-019-00595-0>
5. Lieto M, Riso V, Galatolo D, De Michele G, Rossi S, Barghigiani M, et al. The complex phenotype of spinocerebellar ataxia type 48 in eight unrelated Italian families. *Eur J Neurol* 2020;27:498-505. <https://doi.org/10.1111/ene.14094>
6. Chen DH, Latimer C, Yagi M, Ndugga-Kabuye MK, Heigham E, Jayadev S, et al. Heterozygous *STUB1* missense variants cause ataxia, cognitive decline, and *STUB1* mislocalization. *Neurol Genet* 2020;6:1-13. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000397>
7. Mol MO, van Rooij JGJ, Brusse E, Verkerk AJMH, Melhem S, den Dunnen WFA, et al. Clinical and pathologic phenotype of a large family with heterozygous *STUB1* mutation. *Neurol Genet* 2020;6:e417. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000417>
8. Roux T, Barbier M, Papin M, Davoine CS, Sayah S, Coarelli G, et al. Clinical, neuropathological, and genetic characterization of *STUB1* variants in cerebellar ataxias: a frequent cause of predominant cognitive impairment. *Genet Med* 2020;22:1851-62. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0899-x>
9. Ravel JM, Benkirane M, Calmels N, Marelli C, Ory-Magne F, Ewencyk C, et al. Expanding the clinical spectrum of *STIP1* homology and U-box containing protein 1-associated ataxia. *J Neurol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10348-x>
10. Coccozza S, Pontillo G, De Michele G, Perillo T, Guerriero E, Ugga L, et al. The “crab sign”: an imaging feature of spinocerebellar ataxia type 48. *Neuroradiology* 2020;62:1095-103. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02427-7>
11. De Michele G, Galatolo D, Barghigiani M, Dello Iacovo D, Trovato R, Tessa A, et al. Spinocerebellar ataxia type 48: last but not least. *Neurol Sci* 2020;41:2423-32. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04408-3>
12. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias - from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:613-26. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.92>
13. Pakdaman Y, Sanchez-Guixé M, Kleppe R, Erdal S, Bustad HJ, Bjørkhaug L, et al. In vitro characterization of six *STUB1* variants in spinocerebellar ataxia 16 reveals altered structural properties for the encoded CHIP proteins. *Biosci Rep* 2017;37:BSR20170251. <https://doi.org/10.1042/BSR20170251>
14. Kanack AJ, Newsom OJ, Scaglione KM. Most mutations that cause spinocerebellar ataxia autosomal recessive type 16 (SCAR16) destabilize the protein quality-control E3 ligase CHIP. *J Biol Chem* 2018;293:2735-43. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000477>
15. Madrigal SC, McNeil Z, Sanchez-Hodge R, Shi CH, Patterson C, Scaglione KM, et al. Changes in protein function underlie the disease spectrum in patients with CHIP mutations. *J Biol Chem* 2019;294:19236-45. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011173>
16. Chiu HH, Hsiao CT, Tsai YS, Liao YC, Lee YC, Soong BW. Clinical and genetic characterization of autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 16 (SCAR16) in Taiwan. *Cerebellum* 2020;19:544-9. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01136-4>
17. Bettencourt C, Yebenes JG, Lopez-Sendon JL, Shomroni O, Zhang X, Qian SB, et al. Clinical and neuropathological features of spastic ataxia in a Spanish family with novel compound heterozygous mutations in *STUB1*. *Cerebellum* 2015;14:378-81. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0643-7>
18. Cordoba M, Rodriguez-Quiroga S, Gatto EM, Alurralde A, Kauffman MA. Ataxia plus myoclonus in a 23-year-old patient due to *STUB1* mutations. *Neurology* 2014;83:287-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000600>
19. Coutelier M, Coarelli G, Monin ML, Konop J, Davoine CS, Tesson C, et al. A panel study on patients with dominant cerebellar ataxia highlights the frequency of channelopathies. *Brain* 2017;140:1579-94. <https://doi.org/10.1093/brain/awx081>
20. Depondt C, Donatello S, Simonis N, Rai M, van Heurck R, Abramowicz M, et al. Autosomal recessive cerebellar ataxia of adult onset due to *STUB1* mutations. *Neurology* 2014;82:1749-50. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000416>
21. Gazulla J, Izquierdo-Alvarez S, Sierra-Martinez E, Marta-Moreno ME, Alvarez S. Inaugural cognitive decline, late disease onset and novel *STUB1* variants in SCAR16. *Neurol Sci* 2018;39:2231-3. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3545-5>
22. Hayer SN, Deconick T, Bender B, Smets K, Züchner S, Reich S, et al. *STUB1*/CHIP mutations cause Gordon Holmes syndrome as part of a widespread multisystemic neurodegeneration: evidence from four novel mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:31. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0580-x>
23. Heimdal K, Sanchez-Guixé M, Aukrust I, Bollerslev J, Bruland O, Jablonski GR, et al. *STUB1* mutations in autosomal recessive ataxias - evidence for mutation-specific clinical heterogeneity. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:146. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0146-0>
24. Kawai T, Miyamoto R, Shimatani Y, Orlacchio A, Kaji R. Choreoathetosis, dystonia, and myoclonus in 3 siblings with autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 16. *JAMA Neurol* 2016;73:888-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0647>
25. Olszewska DA, Kinsella JA. Extending the phenotypic spectrum associated with *STUB1* mutations: A case of dystonia. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7:318-24. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12914>
26. Sun M, Johnson AK, Nelakuditi V, Guidugli L, Fischer D, Arndt K, et al. Targeted exome analysis identifies the genetic basis of disease in over 50% of patients with a wide range of ataxia-related phenotypes. *Genet Med* 2019;21:195-206. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0007-7>
27. Synofzik M, Schüle R, Schulze M, Gburek-Augustat J, Schweizer R, Schirmacher A, et al. Phenotype and frequency of *STUB1* mutations: next-generation screenings in Caucasian ataxia and spastic paraplegia cohorts. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:57. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-57>
28. Turkgenç B, Sanlidag B, Eker A, Giray A, Kutuk O, Yacicier C, et al. *STUB1* polyadenylation signal variant AACAAA does not affect polyadenylation but decreases *STUB1* translation causing SCAR16. *Hum Mutat* 2018;39:1344-8. <https://doi.org/10.1002/humu.23601>