

CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2023. július 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Adherencia az iFightDepression® online önségítő programban – Pilot-vizsgálat (English)

Varga Anna, Czeglédi Edit, Erdélyi Kálmán, Gyömbér Szilvia, Szeifert Noémi, Tóth Mónika Ditta, Purebl György

In memoriam Molnár László: szoboravatás a Debreceni Egyetemen (Hungarian)

László Csiba

Az MR-képalkotás jelentősége az akut stroke diagnosztikájában és ellátásában – Az MRI FIRST! Projekt (Hungarian)

Magyar Máté, Tóth Adrienn, Nyilas Nóra Luca, Biró István, Rudas Gábor, Maurovich Horvat Pál, Bereczki Dániel, Barsi Péter

Felső és alsó cervicalis interdependencia értékelése fekvő testhelyzetben készült MR-képalkotáson (English)

Hamza Karabag, Ahmet Celal Iplikçioğlu

Akut neurotraumatológiai betegellátás számszerű alakulása a SARS-CoV-2-pandémia tükrében (English)

Süvegh Dávid, Juhász Ádám, Veres Dániel Sándor, Viola Árpád

A Covid-19 posztakut következményei fiatal felnőtteknél: mentális fáradtság és csökkent kognitív rugalmasság (English)

Sedat Yasin, Erman Altunisik, Yasemin Ekmekyapar Firat

Neurológiai komorbiditások és új mutációk törökországi 1-es típusú neurofibromatosisos esetekben (English)

Ahmet Evlice, Atıl Bişgin, Filiz Koç

A demográfiai és klinikai faktorok hatása a poststroke afázia súlyosságára (Hungarian)

Zakariás Lilla, Vásári Vivien, Lukács Ágnes

Visszatérő neuralgikus amyotrophiás beteg; jobb oldali brachialis plexitis és bal oldali hátsó interossealis neuropathia (English)

Betül Özenc, Kübra Işık, Ersin Tan, Zeki Odabaşı

Adherence to the iFightDepression® online self-help tool for depression – A pilot study (English)

Anna Varga, Edit Czeglédi, Kálmán Erdélyi, Szilvia Gyömbér, Noémi Szeifert, Mónika Ditta Tóth, György Purebl

In memoriam László Molnár: statue unveiling at the University of Debrecen (Hungarian)

László Csiba

The importance of MR imaging in the diagnosis and management of acute stroke (Hungarian)

Máté Magyar, Adrienn Tóth, Nóra Luca Nyilas, István Biró, Gábor Rudas, Pál Maurovich Horvat, Dániel Bereczki, Péter Barsi

Is it possible to evaluate upper and lower cervical interdependency on supine magnetic resonance imaging? (English)

Hamza Karabag, Ahmet Celal Iplikçioğlu

Impact of COVID-19 on neurotrauma cases, mortality rates, and rebound effect: a monocenter retrospective study (English)

Dávid Süvegh, Ádám Juhász, Dániel Sándor Veres, Árpád Viola

Post-acute sequelae of COVID-19 in young adults: Mental fatigue and decreased cognitive flexibility (English)

Sedat Yasin, Erman Altunisik, Yasemin Ekmekyapar Firat

Neurological comorbidities and novel mutations in Turkish cases with neurofibromatosis type 1 (English)

Ahmet Evlice, Atıl Bişgin, Filiz Koç

The effects of demographic and clinical factors on the severity of poststroke aphasia (Hungarian)

Lilla Zakariás, Vivien Vásári, Ágnes Lukács

Patient with recurrent neuralgic amyotrophy; right brachial plexitis and left posterior interosseous neuropathy (English)

Betül Özenc, Kübra Işık, Ersin Tan, Zeki Odabaşı

CLINICAL NEUROSCIENCE

76. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2023. július 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

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)
Vécsai László (Szeged)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET

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



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

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD
Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika/Department of
Neurology, Semmelweis University
Telefon: (36-1) 210-0337; fax: (36-1) 210-1368;
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu>
A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati Szemlében közölt
hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.
Előfizetési díj egyéni előfizetők részére: 10 000 Ft/év
Intézmények részére: 15 000 Ft + áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 16 500 Ft + áfa/év
Csak online előfizetés:
Intézményi 10 000 Ft + áfa/év
Egyéni bruttó 6600 Ft/év
A lap egy példányá bruttó 2200 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú bankszámlá-
ra utalja át az előfizetési díjat.
© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



a LifeTime Media egészségügyi divíziója

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

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

EREDETI KÖZLEMÉNY

- Adherencia az iFightDepression® online önségítő programban – Pilot-vizsgálat (English) 221**
Varga Anna, Czeglédi Edit, Erdélyi Kálmán, Gyömbér Szilvia, Szeifert Noémi, Tóth Mónika Ditta, Purebl György

NEKROLÓG

- In memoriam Molnár László: szoboravatás a Debreceni Egyetemen (Hungarian) 230**
Csiba László

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Az MR-képzés jelentősége az akut stroke diagnosztikájában és ellátásában – Az MRI FIRST! Projekt (Hungarian) 233**
Magyar Máté, Tóth Adrienn, Nyilas Nóra Luca, Biró István, Rudas Gábor, Maurovich Horvat Pál, Bereczki Dániel, Barsi Péter

- Felső és alsó cervicális interdependencia értékelése fekvő testhelyzetben készült MR-képzéssel (English) 245**
Hamza Karabag, Ahmet Celal Iplikçioğlu

- Akut neurotraumatológiai betegellátás számszerű alakulása a SARS-CoV-2-pandémia tükrében (English) 253**
Süvegh Dávid, Juhász Ádám, Veres Dániel Sándor, Viola Árpád

- A Covid-19 posztakut következményei fiatal felnőtteknél: mentális fáradtság és csökkent kognitív rugalmasság (English) 261**
Sedat Yasin, Erman Altunisik, Yasemin Ekmekyapar Firat

- Neurológiai komorbiditások és új mutációk törökországi 1-es típusú neurofibromatosis esetekben (English) 270**
Ahmet Evlice, Atıl Bişgin, Filiz Koç

- A demográfiai és klinikai faktorok hatása a poststroke afázia súlyosságára (Hungarian) 275**
Zakariás Lilla, Vásári Vivien, Lukács Ágnes

ESETISMERTETÉS

- Visszatérő neuralgikus amyotrophiás beteg; jobb oldali brachialis plexitis és bal oldali hátsó interossealis neuropathia (English) 286**
Betül Özenc, Kübra Işık, Ersin Tan, Zeki Odaşçı

ORIGINAL ARTICLE

- Adherence to the iFightDepression® online self-help tool for depression – A pilot study (English) 221**
Anna Varga, Edit Czeglédi, Kálmán Erdélyi, Szilvia Gyömbér, Noémi Szeifert, Mónika Ditta Tóth, György Purebl

NECROLOG

- In memoriam László Molnár: statue unveiling at the University of Debrecen (Hungarian) 230**
László Csiba

ORIGINAL ARTICLES

- The importance of MR imaging in the diagnosis and management of acute stroke (Hungarian) 233**
Máté Magyar, Adrienn Tóth, Nóra Luca Nyilas, István Biró, Gábor Rudas, Pál Maurovich Horvat, Dániel Bereczki, Péter Barsi

- Is it possible to evaluate upper and lower cervical interdependency on supine magnetic resonance imaging? (English) 245**
Hamza Karabag, Ahmet Celal Iplikçioğlu

- Impact of COVID-19 on neurotrauma cases, mortality rates, and rebound effect: a monocenter retrospective study (English) 253**
Dávid Süvegh, Ádám Juhász, Dániel Sándor Veres, Árpád Viola

- Post-acute sequelae of COVID-19 in young adults: Mental fatigue and decreased cognitive flexibility (English) 261**
Sedat Yasin, Erman Altunisik, Yasemin Ekmekyapar Firat

- Neurological comorbidities and novel mutations in Turkish cases with neurofibromatosis type 1 (English) 270**
Ahmet Evlice, Atıl Bişgin, Filiz Koç

- The effects of demographic and clinical factors on the severity of poststroke aphasia (Hungarian) 275**
Lilla Zakariás, Vivien Vásári, Ágnes Lukács

CASE REPORT

- Patient with recurrent neuralgic amyotrophy; right brachial plexitis and left posterior interosseous neuropathy (English) 286**
Betül Özenc, Kübra Işık, Ersin Tan, Zeki Odaşçı



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Richter Gedeon Nyrt. (2. borítóoldal és 220. 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

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Adherence to the iFightDepression® online self-help tool for depression – A pilot study

Anna VARGA¹ , Edit CZEGLÉDI¹ , Kálmán ERDÉLYI² ,
Szilvia GYÖMBÉR³ , Noémi SZEIFERT⁴ , Mónika Ditta TÓTH¹ ,
György PUREBL¹ ¹Semmelweis University, Department of Behavioral Studies, Budapest²National Sports Health Institute, Clinical Psychology and Psychiatry Center, Budapest³Bács-Kiskun County Hospital, Kecskemét⁴Eötvös Loránd University, Department of Clinical Psychology and Addictology, Budapest | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0221> | www.elitmed.hu**Correspondent:**Anna VARGA,
Semmelweis University,
Department of Behavioral
Studies;
1082 Budapest, Üllői út 66/B/II
Telefon: +36709401366,
e-mail: anna.varga@comitel.hu
<https://www.orcid.org/0000-0001-5362-5352>**Érkezett:**

2022. május 12.

Elfogadva:

2022. július 22.

Background and purpose – The aim of the current observational study was to examine the level of adherence of Hungarian patients suffering from depression, using iFightDepression® (iFD®) guided online self-help tool with and without an extra weekly phone call support as well as identifying the predictors of adherence. Our hypotheses were: the additional weekly phone-calls would increase the adherence with the online self-help tool; furthermore, symptoms of depression will significantly decrease in the weekly phone support group.**Methods** – During the 6 weeks of iFD® intervention, patients were divided into two groups: the first, alongside of the treatment as usual (TAU) and iFD®, received a 20-minute weekly phone call support while the other group partook in only the TAU+iFD® intervention. Measures: number of completed modules and Patient Health Questionnaire-9. The study included 102 participants with diagnosis of depression (70% female, mean age: 36.9 [SD = 11.40] ys).**Results** – Participants completed on average 4.8 (SD = 1.73) out of 6 modules. The intervention group with additional phone support completed more modules than the group of no additional phone calls ($Z = -5.416$, $p < 0.001$, rank Cohen's $d = -1.267$). Participants with higher level of education completed more modules than those with lower level of education ($Z = -2.198$, $p = 0.028$, rank Cohen's $d = -0.444$). Baseline depressive symptoms correlated negatively with the number of completed modules ($r_s = -0.22$, $p = 0.028$). Depressive symptoms were significantly re-**Adherencia az iFightDepression® online önsegítő programban – Pilot-vizsgálat**

Varga A; Czeglédi E, PhD; Erdélyi K, MD, PhD; Gyömbér Sz, MD; Szeifert N; Tóth D, MD, PhD; Purebl Gy, MD, PhD

Háttér és cél – Tanulmányunk célja az iFightDepression® (iFD®) online önsegítő programban az adherencia mértékének vizsgálata heti kiegészítő telefonos segítséggel és a nélkül, valamint az adherencia prediktorainak beazonosítása. Hipotéziseink: a kiegészítő heti telefonos segítség növeli az online önsegítő beavatkozással való adherenciát, valamint a heti telefontámogatásban részesülő csoport depressziós tünetei az intervenció hatására szignifikánsan csökkennek.**Módszerek** – A hat hétig tartó iFightDepression® intervenció előtt a pácienseket két csoportra osztottuk: az egyik a hagyományos (TAU) kezelés és az iFD® mellett heti 20 perces kiegészítő telefonos támogatásban részesült, a másik csak TAU és iFD® beavatkozást kapott. Méréseszközök: az elvégzett modulok száma és Patient Health Questionnaire-9. A mintát 102 páciens alkotta (70% nő, átlagéletkor: 36,9 [SD = 11,40] év).**Eredmények** – A résztvevők a program 6 moduljából átlagosan 4,8 (SD = 1,73) modult végeztek el. A kiegészítő telefonos segítségben részesülő csoport szignifikánsan több modult teljesített ($Z = 5,416$, $p < 0,001$, rang Cohen- $d = -1,267$). A magasabb iskolai végzettséggel rendelkezők szignifikánsan több modult végeztek el, mint az alacsonyabb iskolai végzettségűek ($Z = -2,198$, $p = 0,028$, rang Cohen- $d = -0,444$). A kiinduláskor mért depressziós tünetek súlyossága negatívan korrelált az elvégzett modulok számával (Spearman $\rho = -0,22$, $p = 0,028$). A két mérési pont között a depresszív tünetek szignifikánsan csökkentek (az ismétlés főhatása:

duced between the two measurement points (main effect of time: $F(1) = 179.173$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.642$), the improvement was significantly larger in the iFD® + phone support group (time \times group interaction: $F(1) = 6.492$, $p = 0.012$, partial $\eta^2 = 0.061$).

Conclusion – Weekly phone support increased treatment adherence. Negative correlation of symptom severity with adherence suggests that iFD® can be more effective in mild or moderate forms of depression. With regards to sociodemographic variables, only the level of education showed significant correlation with adherence. Our results support applicability of the iFD® intervention in various kinds of sociodemographic groups.

Keywords: depression, internet-based intervention, cognitive behavioral therapy, iFightDepression®, adherence

$F(1) = 179.173$, $p < 0.001$, parciális $\eta^2 = 0.642$), a tünetek javulása szignifikánsan nagyobb mértékű volt az iFD® + telefonos csoportban, (ismétlés \times csoport interakciója: $F(1) = 6.492$, $p = 0.012$, parciális $\eta^2 = 0.061$).

Következtetés – A heti kiegészítő telefonos segítség növelte a beavatkozáshoz kapcsolódó adherenciát. A depressziós tünetek súlyossága és az adherencia közötti negatív korreláció azt sugallja, hogy az iFightDepression® enyhe közepesen súlyos depresszió esetén hatékony. A szociodemográfiai változók közül egyedül az iskolai végzettség mutatott szignifikáns összefüggést az elvégzett modulok számával. Eredményeink alátámasztják az iFD® intervenció változatos csoportokban történő alkalmazhatóságát.

Kulcsszavak: depresszió, internetalapú intervenció, kognitív viselkedésterápia, iFightDepression®, adherencia

Depressive disorders are recognized as one of the most widespread lifetime difficulties and unipolar depression is identified as a leading cause of disease burden^{1,2}. These findings justify the importance of reducing depressive symptoms by implementing cost-effective interventions. Despite the fact, that cognitive behavior therapy (CBT) is an effective treatment for depression^{3,4}, mental health care resources are scarce and cannot satisfy the need for face-to-face psychotherapeutic treatments^{5,6}.

The term ‘low-intensity psychological interventions’ (LIPI) has been used since the beginning of this century and it means that the mental health professional’s time is used in a cost-effective way⁷. In other words, it is a way of increasing access to effective treatments for every sector of society. LIPI can be a self-help book, large group education classes, advice clinics and recently the most popular are the internet-based psychotherapeutic interventions⁸.

As an evidence-based psychological intervention, cognitive behavior therapy (CBT) is currently one of the most dominant and effective models in the world of psychotherapies. It consists of techniques that help people think in more functional and helpful way about themselves, the world and other people. This then helps to ameliorate symptoms of anxiety and depression. The internet enables prevention and early intervention programs to be offered on a massive scale⁸. Thus, an increasing number of internet-based cognitive behavioral therapies (iCBT)

is to improve access to psychological treatments, reduce waiting lists, speed up clinical recovery and bridge the paucity of specialists in small towns^{9,10}. Moreover, guided web-based self-help interventions are cost-effective and timesaving for mental health care systems^{11,12,13} and numerous studies have shown the iCBT to be effective in decreasing symptoms of depression as well^{4,14}. According to *Krebs* and *Duncan*¹⁵, depression-related digital applications are one of the most downloaded contents by the public.

Nevertheless, high drop-out rate is a common limitation of online self-help interventions. In clinical studies drop-out varies between 57 to 74% or higher^{16,17} depending on the technology, offered value, resources and type of human support. In the comparison of drop-out rates of different psychological treatments, no difference has been found between face-to-face and web-based interventions¹⁸. Previous research has found that the drop-out risk from iCBT is significantly correlated with gender, level of education and age. Increased drop-out risk included male, younger age, and lower educational level¹⁹.

Treatment adherence, defined as the amount of a therapeutic intervention that an individual engages with or completes^{19,20}, has clear clinical implications, for example, high adherence predicts symptom reduction^{21,22}. However, adherence is dependent on a number of factors.

With regards to gender, females were found to have significantly higher engagement with online self-help in-

interventions compared to males^{23, 24}. Lower level of education might negatively influence the adherence to iCBT, as understanding the content of interventions can be troublesome^{19, 23}. It appears that younger individuals exhibited a higher adherence to web-based treatment²⁵, while some other studies showed that younger age was related to low treatment adherence^{18, 24}.

Facilitating appropriate adherence may be essential for increasing the effectiveness of web-based intervention programs. Results of systematic reviews showed that in web-based self-help treatments extra support spurs higher adherence than no guidance at all^{26, 27}. Several findings also suggest that additional forms of guidance or support via phone or email increase the level of adherence^{28–30}. Offering web-based treatment to patients with the most benefits come with the necessity of identifying the predictors of treatment adherence and the causes of a relatively high dropout rate.

This study aimed to investigate predictors of adherence to iFightDepression[®], a computerized guided self-help CBT tool for depression. Furthermore, our goal was to compare adherence in the web-based intervention with and without a weekly phone call as additional support. We hypothesised that in the group receiving phone support, the level of adherence would be higher compared to the group not receiving additional weekly phone calls. Our second hypothesis was that depressive symptoms will ameliorate more in the group receiving phone calls compared to the group without such extra support.

Method

Study design

In this observational study the iFightDepression[®] (iFD[®]) online self-help tool was assessed in terms of adherence. The tool was used by Hungarian patients suffering from mild or moderate forms of depression. The trial is preregistered with ClinicalTrials.gov (NCT04363086). The study protocol was approved by the Regional Research and Ethics Committee at Semmelweis University Budapest – TUKEB (registration number: SE TUKEB 5/2017).

Participants and procedure

Participants were recruited via face-to-face contact from mental healthcare facilities by trained general practitioners and mental health professionals (psychiatrists, clinical psychologists, psychotherapists) across Hungary. Participants were also informed about the study in written form.

Prior to recommending the iFD[®] tool to their patients, professionals took part in a 3-hour training including information about the epidemiology, symptoms and

screening methods of depression as well as the use of the tool. The training introduced the core modules of the tool and trained the participating professionals to guide their patients through the iFD[®] tool. They were also trained in basics of CBT, and introduced to the technique of cognitive restructuring. For the eligibility of participating in the study, trained health care professionals clinically assessed patients with depression based on the diagnostic system of ICD-10³¹.

The inclusion criteria for participating in the study for patients were: 1) meeting the requirement of the ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Diseases indicating minimum to mild depression; 2) having had a mild, moderate or mildly severe depressive episode for at least in the past 6 months; 3) >4 scores on the Patient Health Questionnaire-9; 4) aged between 18 to 65; 5) having none of the following severe psychiatric disorders based on the clinical assessment of the mental health professional: bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, alcohol or drug addiction, acute suicidal tendencies; 6) internet access at home. Before entering the study, all participants were provided with informed consent forms and information about the aims of the study, the benefits and risks of participation, and the study procedure. Neither the professionals nor the patients received any financial compensation for participating in the study.

Participants were assigned to one of the two following groups: 1) iFD[®] or 2) iFD[®] + weekly phone calls aiming to support the use of the self-help tool. Phone calls were provided by a clinical psychologist certified in CBT; calls lasted 15–20 minutes. Since iFD[®] is a complementary tool to a regular psychological or psychiatric treatment, all patients included in the study were participating in an ongoing treatment as usual (TAU). Treatment as usual was either a pharmacological treatment, a psychotherapeutic treatment, or both. Participants were required to complete 1 module per week to finish the online self-help tool in 6–8 weeks. The assessment was conducted before (Time 1: week 0) and after the iFD[®] intervention (Time 2: week 6–8).

Due to the lack of funding and their busy schedule, finally only 12 professionals participated in our project, who recruited a total of 163 participants. Of the potential subjects, 46 individuals (12 men and 34 women) who did not undertake participation in the iFD[®] program were excluded. Additional 10 individuals (4 men and 6 women) who did not receive treatment for their depression at the beginning of the study were excluded as well. A woman who was treated with an unconventional treatment (art therapy) for her depression at baseline was also excluded. Furthermore, we excluded a man who lacked some data in the PHQ-9 in both measurements, and 6 subjects (6 women) with a PHQ-9 value of up to 4 points at baseline.

The final sample consisted of 102 participants (31 male and 71 female). The mean age was 36.9 years (SD = 11.40 years, range: 18–63 years). Based on clinical assessment of the mental health care providers, 3% of participants received a diagnosis of mild depression, 56.9% moderate, and 6.9% severe depression. Although mental health professionals were instructed to recommend the iFD® online self-help tool for patients with mild to moderately severe depression, some of them found the tool to be useful for some patients with moderately severe depression ($n = 7$), who were found to be motivated to try anything to alleviate their symptoms, therefore, we haven't excluded them from the sample.

Patients were assigned in a non-randomized way in a sequential manner to one of two intervention groups mentioned above: 1) iFD® = 52 participants or 2) iFD® + Phone call support = 50 participants. Every second participant was assigned to phone call support. The assignment was blind to the participants and health care professionals as well. The characteristics of the sample are described in detail in **Table 1**. We found a significant difference between the two groups in terms of gender alone: there were a higher proportion of men in the group with phone support than in the group without phone support.

Intervention

The iFightDepression® (iFD®) online self-help tool is a low-intensity psychological intervention created by the European Alliance Against Depression (EAAD). It is a free of charge guided program for people suffering from mild forms of depression, based on CBT interventions. The iFD® tool is designed to complement conventional treatments like pharmaco- or psychotherapy. The guidance is offered by a mental health professional or GP. Currently, the iFD® program is available in 15 languages worldwide. The tool is a 6-week program where 6 workshops are provided each for a week. It is designed to be used on any device with web access. The modules in iFD® are as follows: 1. Relationship Between Thinking, Feeling and Behaviour; 2. Sleep and Depression; 3. Planning and Doing Enjoyable Things; 4. Getting Things Done (Behavioural Activation); 5. Identifying Negative Thoughts; 6. Changing Negative Thoughts. Each module consists of a short, written psychoeducational introduction to its topic and worksheets that elaborate the subject in practice. The user is encouraged to complete the modules at a rate of one per week, with an estimated 30–40 minutes for each. Mental health professionals or GPs meet the patient face-to-face maximum 3 times during the 6-week iFD® intervention for 10–15 minutes in order to discuss any questions patients might have regarding the modules of the tool³². The iFD® program generates an automated motivational e-mail if the patient does not sign in for two

weeks; in addition, it automatically records the number of completed modules.

Supportive weekly phone calls were provided by a clinical psychologist certified in CBT (first author). The phone call support focused on guiding patients through each module within the tool, discussing questions that they had, and motivating them to work through the homework assignments. Each phone call lasted about 20 minutes per week for each patient.

Measures

Sociodemographic and mental health data were collected in paper and pencil before and after the iFD® intervention by the health professionals who provided patients with TAU.

Sociodemographic data: gender, age, level of education and place of residence.

Mental health data: Prior to existing depression, other mental health diagnoses were recorded (coded with “yes” or “no” answers). Mental health professionals and GPs were asked to record their clinical assessment of the patient's level of depression. Possible responses were a) no depression; b) mild depression; c) moderate depression; d) severe depression.

Participants completed the *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9)³³. The 9-item self-reported questionnaire is a multipurpose instrument for measuring the severity of depression. It is the most commonly used self-administered screening tool for measuring the severity of depression in primary care^{34,35}. Items of the PHQ-9 represent symptoms of depression as defined by both the DSM-IV and the DSM-5³⁵. Respondents rate how often they experienced each depression-related symptom in the past two weeks on a four-point Likert scale (from “not at all” (0) to “nearly every day” (3)). PHQ-9 scores of 5, 10, 15, and 20 represent respectively mild, moderate, moderately severe, and severe depression. In the present sample, the internal consistency of both pre and post measurement points on the scale were acceptable (Cronbach's alpha: 1st measure: 0.712; 2nd measure: 0.704).

Completed iFD® modules. In this study, adherence is defined by the number of completed intervention modules. Out of six core iFD® modules, the number of completed ones by each participant is registered automatically by the tool.

Statistical analysis

Two missing data on the PHQ-9 were replaced by the twin (nearest neighbour) method. For estimating the internal consistency of the PHQ-9, Cronbach's alpha was used.

To compare the groups, independent samples *t*-test, Mann–Whitney *U*-test, Kruskal–Wallis test, and Chi-square tests were conducted. As effect size indicators, we

Table 1. Characteristics of the sample

Variables		Total sample (N = 102)	iFD® (N = 52)	iFD®+Phone (N = 50)	Group comparisons
Gender	Male	31 (30.4%)	11 (21.8%)	20 (40.0%)	$\chi^2(1) = 4.280$ $p = 0.039$ Cramér's $V = -0.205$
	Female	71 (69.6%)	41 (78.8%)	30 (60.0%)	
Age (years) M (SD)		36.9 (11.40)	35.9 (11.14)	37.9 (11.68)	$Z = -0.814$ $p = 0.416$ rank Cohen's $d = -0.161$
Education level	Up to medium level	50 (49.0%)	29 (55.8%)	21 (42.0%)	$\chi^2(1) = 1.934$ $p = 0.164$ Cramér's $V = 0.138$
	High level	52 (51.0%)	23 (44.2%)	29 (58.0%)	
Place of residence	Capital	51 (50.0%)	25 (48.1 %)	26 (52.0%)	$\chi^2(1) = 0.157$ $p = 0.692$ Cramér's $V = -0.039$
	Countryside	51 (50.0%)	27 (51.9%)	24 (48.0%)	
Depression prior to the study	Yes	82 (80.4%)	42 (80.8%)	40 (80.0%)	$\chi^2(1) = 0.010$ $p = 0.922$ Cramér's $V = -0.010$
	No	20 (19,6%)	10 (19.2%)	10 (20.0%)	
Other psychiatric diagnosis before	Yes	56 (54.9%)	30 (57.7%)	26 (52.0%)	$\chi^2(1) = 0.334$ $p = 0.564$ Cramér's $V = -0.057$
	No	46 (45,1%)	22 (42.3%)	24 (48.0%)	
Current depression	Mild	37 (36.3%)	16 (30.8%)	21 (42.0%)	$\chi^2(2) = 2.199$ $p = 0.333$ Cramér's $V = 0.147$
	Moderate	58 (56.9%)	31 (59.6%)	27 (54.0%)	
	Moderately-Severe	7 (6.9%)	5 (9.6%)	2 (4.0%)	
PHQ-9 M (SD)	Time 1	13.6 (4.58)	14.3 (4.91)	12.9 (4.15)	$t(100) = 1.475$ $p = 0.143$ Cohen's $d = 0.292$
Current treatment of depression	Pharmacotherapy	37 (36,3%)	23 (44.2%)	14 (28.0%)	$\chi^2(2) = 2.923$ $p = 0.232$ Cramér's $V = 0.169$
	Psychotherapy	42 (41.2%)	19 (36.5%)	23 (46.0%)	
	Both	23 (22.5%)	10 (19,2%)	13 (26,0%)	

used Cohen's d , rank Cohen's d , rank eta-square (η^2) and Cramér's- V , respectively. Linear relationships were tested by Spearman's rank correlation analysis. Change in depression measured by the PHQ-9 was examined by a two-way mixed ANOVA.

Data analysis was performed by SPSS 21.0 and ROP-stat³⁶, statistical program packages.

Results

Predictors of adherence

As mentioned above, adherence has been operationalized by the number of completed modules in the iFD® tool. The mean of completed modules was 4.8 (SD = 1.73, range: 1–6).

Figure 1 shows the frequency of modules completed by the participants. Participants in the group with additional phone support completed significantly more modules ($M = 5.8, SD = 0.72$) than the group without phone support ($M = 3.9, SD = 1.94, Z = -5.416, p < 0.001, \text{rank Cohen's } d = -1.267$). All modules were completed by 88.0% of the group receiving phone calls, while among those not receiving telephone support this proportion was only 38.5%.

We examined the relationship between number of completed modules and the socio-demographic characteristics of the sample, namely gender, age, level of education, and place of residence. Number of completed modules did not show significant relationship with either gender ($Z = 0.991, p = 0.322, \text{rank Cohen's } d = 0.213$), age ($r_s = -0.14, p = 0.165$), or place of residence ($Z = 1.213, p = 0.225, \text{rank Cohen's } d = 0.241$). On the other hand, those with a higher level of education completed significantly more modules ($M = 5.2, SD = 1.54$) than those with up to secondary education ($M = 4.5, SD = 1.85, Z = -2.198, p = 0.028, \text{rank Cohen's } d = -0.444$).

With regards to severity of depressive symptoms, our results show a weak, negative relationship between depressive symptoms measured by the PHQ-9 questionnaire at baseline and the number of modules completed ($r_s = -0.22, p = 0.028$).

The type of current treatment of depression (i.e., pharmacotherapy, psychotherapy, or both) also did not show a significant association with the number of modules completed ($H(2) = 0.002, p = 0.999, \text{rank } \eta^2 = 0.000$).

Changes in symptoms of depression

According to the results of the two-way mixed ANOVA, there is a significant reduction in depressive symptoms between the two measurement points (main effect of time: $F(1) = 179.173, p < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.642$). For members of the telephone support group, the improvement was significantly greater than for those not receiving phone calls (main effect of group: $F(1) = 10.812, p = 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.098$; time \times group interaction: $F(1) = 6.492, p = 0.012, \text{partial } \eta^2 = 0.061$) (**Figure 2**).

Discussion

The aims of the present study were to examine predictors of adherence to an internet-based, self-help CBT tool for depression and to test whether the additional phone sup-

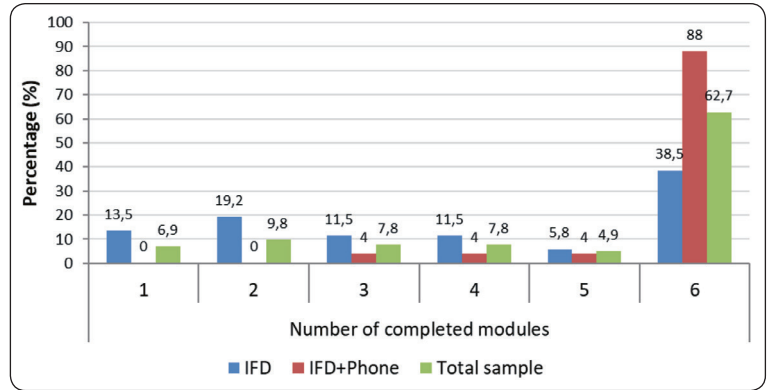


Figure 1. Frequency of completed modules in the two intervention groups

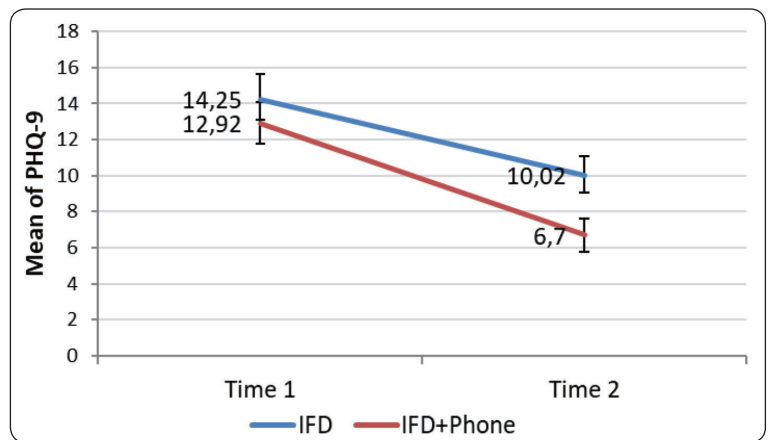


Figure 2. Changes in symptoms of depression in the two measurement points

Note: Error bars represent the 95% confidence interval of means.

port substantially increased engagement with the tool and resulted in improved outcomes. The iFD® tool is intended to complement the available approaches for clinicians regarding the management and treatment of depression as an adjunct therapy offered to patients³². However, the iFD® tool is also intended to be used as a single resource for an individual when access to psychological treatment is restricted; for example, to reduce wait times for face-to-face psychotherapy, or when patients receive pharmacotherapy only.

The main finding of this study is that adherence was much higher (88%) if a mental health professional provided a weekly 15–20-minute phone call during the 6-week intervention. Treatment adherence in the group without the weekly phone calls, on the other hand, was only 38.5%.

Additionally, depressive symptoms significantly decreased in both groups, however, in the group with phone support, the improvement of symptoms was significantly higher. This data is in line with results of previous studies where participants receiving additional weekly support along an iCBT showed higher symptom improvement^{37, 38}.

With regards to the severity of depressive symptoms,

our results show a weak negative relationship between depressive symptoms measured by the PHQ-9 questionnaire at baseline and the number of completed modules ($r_s = -0.22, p = 0.028$).

With regards to sociodemographic factors, we found that only the level of education had a significant correlation with treatment adherence. Contrary to several previous studies^{23,24,30}, our results do not exhibit a significant correlation between adherence on the one hand, and age and gender on the other. Place of residence didn't correlate with adherence either. These findings suggest that the iFD® program could be beneficial for a relatively wide variety of patient groups.

The results of our study suggest that a weekly phone call may boost the effect of an online self-help tool for depression. According to the clinician providing the phone calls, patients needed more help in clarifying the 5th and 6th modules related to identifying and restructuring cognitive distortions. It might mean that each module may require a different amount of professional support. Although this would mean more engagement of professionals, it seems that the “multi-channeled” (personal, phone call, internet-based) support for patients is beneficial and may help to cope with symptoms better. Research shows that support by nurses, research coordinators, and administrative staff might be as effective as support provided by a mental health professional^{16, 39}. However, the question remains whether upgraded, possibly more interactive, iCBT material would compensate for a weekly need for professional support. Theoretically, there are various methods for upgrade, most of which are already employed in e-mental health. Incorporated videos⁴⁰ for example, serious games that explain the patterns of depressive thinking and give behavioral clues to overcome it on a skills development gaming basis. These features may better correspond with the users' needs and therefore could be a competent surrogate for professional help.

Strengths and limitations

The strength of this study is the contribution to the growing body of evidence-based research of the worldwide implemented iFightDepression® guided online self-help tool. It also contributes to distinguishing the role of adherence to effectiveness of online self-help tools. The importance of online therapy methods has been increased during the Covid-19 pandemic.

With respect to study limitations: first of all, the sampling method limits the generalizability of our findings. Secondly, due to the small sample size, the statistical power could be low. In addition, we did not have a way to use multivariate statistical analyzes that allow the control of potential background variables. Thirdly, in this study, details and effects of treatment as usual – with special interest in which drug has been used for which symptoms –

were not analysed, although it might have had an impact on overall symptom-reduction as well. Further investigation should focus on comparing adherence to iCBT vs. pharmacotherapy in the set of depression symptoms. A fourth limitation of this study is that no randomization was used. Although in this naturalistic, real-life setting in mental health care facilities and GP offices it is more difficult to randomize samples, future research should focus on randomization process as well. The fifth limitation of this study was that improvement was not examined in a follow-up. A future study should have a 3- and 6-month follow-up with patients from both intervention groups.

Conclusions

The findings of our observational, prospective study revealed that patients, using the iFightDepression® guided online self-help tool with additional weekly phone support had a higher adherence compared to patients receiving the usual iFD® protocol without weekly phone calls. With extra phone support delivered by a trained CBT therapist, the effects of iCBT were significantly stronger in reducing depressive symptoms. Although our study had several limitations, we can still draw four important conclusions.

Firstly, despite the fact that it is time limited to 15–20 minutes and delivered via telephone, it demonstrates the power of interactive professional support. Secondly, it demonstrates that on a good intervention foundation (such as iFD®) a minimal, yet well-established, professional intervention (phone call) can boost adherence and efficacy. Future studies are needed to investigate whether a well-trained CBT professional is required to conduct phone calls or a less trained assistant, or nurse can be as effective in supporting patients. Furthermore, the cost-effectiveness of the intervention needs to be evaluated. Thirdly, socio-demographic variables, such as gender, age, and place of residence (rural vs. capital city) had no predictive value in defining adherence rate. Guided iCBT with extra phone support appears to increase the effectiveness of the online self-help tool and mental health facilities, GPs and patients may benefit from its use. And finally, our study demonstrates that TAU can be boosted effectively with additional “non-in-person” measures in the everyday practice of treating individuals with depression. There are several unmet needs considering the conventional treatment of depression^{1, 40, 41}, therefore, all effective additional interventions (especially those that are accessible and affordable) are most welcomed by patients and professionals alike.

—
AUTHORS CONTRIBUTIONS – Anna Varga – organizing the whole research, presenting the iFightDepression® trainings to professionals, collecting data, contacting patients and professionals, manuscript writing.

Dr. Edit Czeglédi – statistical analyses, manuscript writing.

Dr. Mónika Ditta Tóth – presenting the iFightDepression® trainings to professionals, manuscript writing.

Dr. György Purebl – research supervisor, presenting the iFightDepression® trainings to professionals, manuscript writing.

Dr. Kálmán Erdélyi – data collecting, guiding patients within the iFightDepression® intervention

Dr. Szilvia Gyömbér – data collecting, guiding patients within the iFightDepression® intervention.

Noémi Szeifert – data collecting, guiding patients within the iFightDepression® intervention.

FUNDING – The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

References

- Purebl G, Petrea I, Shields L, Tóth MD, Székely A, Kurimay T, et al. Depression, suicide prevention and e-health: situation analysis and recommendations for action. available: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/mental_health/docs/2017_depression_suicide_ehealth_en.pdf. 2015.
- Kiadaliri AA. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26:17-31. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.07.003>
- Cuijpers P, Gentili C. Psychological treatments are as effective as pharmacotherapies in the treatment of adult depression: a summary from randomized clinical trials and neuroscience evidence. *Res Psychother Psychopathol Process Outcome* 2017;20(2). <https://doi.org/10.4081/ripppo.2017.273>
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07492-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07492-2)
- Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7(1):3. <https://doi.org/10.2147/ndt.s19617>
- Bower P, Gilbody S. Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency. *Br J Psychiatry* 2005;186:11-7. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.11>
- Bennett-Levy J, Farrand P. Low intensity CBT models and conceptual underpinnings. In: *Bennett-Levy J, Richards D, Farrand P, Christensen H, Griffiths K, Kavanagh D, et al. Oxford Guide to Low Intensity CBT Interventions*. Oxford University Press; 2010. p. 3-18.
- Kenter RMF, Cuijpers P, Beekman A, van Straten A. Effectiveness of a web-based guided self-help intervention for outpatients with a depressive disorder: short-term results from a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2016;18(3):e4861. <https://doi.org/10.2196/jmir.4861>
- Andrews G, Basu A, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, English CL, Newby JM. Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: an updated meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2018; 55:70-8. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.01.001>
- Hedman E, Ljótsson B, Lindfors N. Cognitive behavior therapy via the Internet: a systematic review of applications, clinical efficacy and cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12(6):745-64. <https://doi.org/10.1586/erp.12.67>
- Kolovos S, van Dongen JM, Riper H, Buntrock C, Cuijpers P, Ebert DD, et al. Cost effectiveness of guided Internet-based interventions for depression in comparison with control conditions: An individual-participant data meta-analysis. *Depression and Anxiety* 2018;35(3):209-19. <https://doi.org/10.1002/da.22714>
- Piera-Jiménez J, Etzelmueller A, Kolovos S, Folkvord F, Lupiáñez-Villanueva F. Guided internet-based cognitive behavioral therapy for depression: Implementation cost-effectiveness study. *J Med Internet Res* 2021;23(5):e27410. <https://doi.org/10.2196/27410>
- Etzelmueller A, Vis C, Karyotaki E, Baumeister H, Titov N, Berking M, et al. Effects of internet-based cognitive behavioral therapy in routine care for adults in treatment for depression and anxiety: Systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2020;22(8):e18100. <https://doi.org/10.2196/preprints.27410>
- Krebs P, Duncan DT. Health app use among US mobile phone owners: a national survey. *JMIR mHealth and uHealth* 2015;3(4):e4924. <https://doi.org/10.2196/mhealth.4924>
- Richards D, Richardson T. Computer-based psychological treatments for depression: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32(4):329-42. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.02.004>
- Torous J, Lipschitz J, Ng M, Firth J. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;263:413-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.167>
- Andersson G, Cuijpers P, Carlbring P, Riper H, Hedman E. Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13(3):288-95. <https://doi.org/10.1002/wps.20151>
- Karyotaki E, Kleiboer A, Smit F, Turner DT, Pastor AM, Andersson G, et al. Predictors of treatment dropout in self-guided web-based interventions for depression: an 'individual patient data' meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45(13):2717-26. <https://doi.org/10.1017/s0033291715000665>
- Hilvert-Bruce Z, Rossouw PJ, Wong N, Sunderland M, Andrews G. Adherence as a determinant of effectiveness of internet cognitive behavioural therapy for anxiety and depressive disorders. *Behav Res Ther* 2012;50(7-8):463-8. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.04.001>
- Buntrock C, Ebert DD, Lehr D, Smit F, Riper H, Berking M, Cuijpers P. Effect of a web-based guided self-help intervention for prevention of major depression in adults with subthreshold depression: a randomized clinical trial. *Jama* 2016;315(17):1854-63. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4326>
- Fuhr K, Schröder J, Berger T, Moritz S, Meyer B, Lutz W, et al. The association between adherence and outcome in an Internet intervention for depression. *J Affect Disord* 2018;229:443-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.028>
- Castro A, López-del-Hoyo Y, Peake C, Mayorala F, Botella C, García-Campayo J, et al. Adherence predictors in an Internet-

- based Intervention program for depression. *Cogn Behav Ther* 2018;47(3):246-61.
<https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1366546>
24. *Kazlauskas E, Eimontas J, Olff M, Zelviene P, Andersson G.* Adherence predictors in internet-delivered self-help intervention for life stressors-related adjustment disorder. *Front Psychiatry* 2020;11:137.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00137>
 25. *Christensen H, Griffiths KM, Farrer L.* Adherence in internet interventions for anxiety and depression: systematic review. *J Med Internet Res* 2009;11(2):e1194.
<https://doi.org/10.2196/jmir.1194>
 26. *Newman MG, Szkodny LE, Llera SJ, Przeworski A.* A review of technology-assisted self-help and minimal contact therapies for anxiety and depression: is human contact necessary for therapeutic efficacy? *Clin Psychol Rev* 2011;31(1):89-103.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.008>
 27. *Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, Berman FMG, Furukawa TA, Cuijpers P, et al.* Internet-based cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and individual patient data network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78(4):361-71.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026820>
 28. *Wangberg SC, Bergmo TS, Johnsen JAK.* Adherence in Internet-based interventions. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:57-65.
 29. *Ho FYY, Chung KF, Yeung WF, Ng THY, Cheng SKW.* Weekly brief phone support in self-help cognitive behavioral therapy for insomnia disorder: relevance to adherence and efficacy. *Behav Res Ther* 2014;63:147-56.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.10.002>
 30. *Beatty L, Binnion C.* A systematic review of predictors of, and reasons for, adherence to online psychological interventions. *Int J Behav Med* 2016;23(6):776-94.
<https://doi.org/10.1007/s12529-016-9556-9>
 31. *World Health Organization.* The Icd-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: 1992. 9241546530_eng.pdf (1.036Mb)
 32. *Arensman E, Koburger N, Larkin C, Karwig G, Coffey C, Maxwell M, et al.* Depression awareness and self-management through the internet: protocol for an internationally standardized approach. *JMIR Res Protocols* 2015;4(3):e4358.
<https://doi.org/10.2196/resprot.4358>
 33. *Kroenke K Spizer RL.* The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric Annals* 2002;32(9):509-15.
<https://doi.org/10.3928/0048-5713-20020901-06>
 34. *He C, Levis B, Riehm KE, Saadat N, Levis AW, Azar M, et al.* The accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 algorithm for screening to detect major depression: an individual participant data meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2020;89(1):25-37.
<https://doi.org/10.1159/000502294>
 35. *Levis B, Benedetti A, Thombs BD.* Depression Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ* 2019;365:1476.
<https://doi.org/10.1136/bmj.11476>
 36. *Vargha A, Torma B, Bergman LR.* ROPstat: a general statistical package useful for conducting person-oriented analyses. *J Person-Oriented Res* 2015;1(1-2):87-98.
<https://doi.org/10.17505/jpor.2015.09>
 37. *Pihlaja S, Lahti J, Lipsanen JO, Ritola V, Gummerus EM, Stenberg JH, Joffe G.* Scheduled telephone support for internet cognitive behavioral therapy for depression in patients at risk for dropout: pragmatic randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2020;22(7):e15732.
<https://doi.org/10.2196/15732>
 38. *Hadjistavropoulos HD, Schneider LH, Mehta S, Karin E, Dear BF, Titov N.* Preference trial of internet-delivered cognitive behaviour therapy comparing standard weekly versus optional weekly therapist support. *J Anxiety Disord* 2019;63:51-60.
<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2019.02.002>
 39. *Robinson E, Titov N, Andrews G, McIntyre K, Schwencke G, Solley K.* Internet treatment for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One* 2010;5(6):e10942.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010942>
 40. *Feather JS, Howson M, Ritchie L, Carter PD, Parry DT, Koziol-McLain J.* Evaluation methods for assessing users' psychological experiences of web-based psychosocial interventions: A systematic review. *J Med Internet Res* 2016;18(6):e181.
<https://doi.org/10.2196/jmir.5455>
 41. *Jaffe DH, Rive B, Deneer TR.* The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2019;19(1):1-11.
<https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>



NEKROLÓG

NECROLOG

In memoriam Molnár László: szoboravatás a Debreceni Egyetemen

CSIBA László 

Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika, Debrecen

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0230> | www.elitmed.hu

In memoriam László Molnár: statue unveiling at the University of Debrecen

Csiba L, MD, PhD, MSc

Levelező szerző

(correspondent):

Dr. CSIBA László, Debreceni
Egyetem, Neurológiai Klinika;
4032 Debrecen, Móricz
Zsigmond krt. 22.

Fax: +36 52 255 590 / 56610,
telefon: +36 52 255 181,
e-mail: csiba@med.unideb.hu
<https://www.orcid.org/0000-0003-3273-8555>

Érkezett:

2023. június 8.

Elfogadva:

2023. június 8.

Molnár László professzor 1923-ban született. Egyetemi tanulmányait Szegeden végezte, klinikai munkáját Pécsen folytatta. Ideggyógyász, pszichiáter és idegsebész szakképesítést szerzett. Előbb Németországban tanulmányozta az agyi vérkeringés szabályozását állatkísérletekben, majd Párizsban dolgozott ösztöndíjasként, Seylaz professzorral. A Sorbonne-on doktorált. Kandidátusi disszertációját 1966-ban, az MTA doktora címet 1977-ben szerezte meg. 1969 és 1992 között a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáját vezette, ahol a fokális ischaemia következményeit tanulmányozta állatkísérletekben. Debrecenben megalapította – Európában másodikként – a stroke-betegek ellátására specializálódott Cerebrovascularis Osztályt. Munkatársai közül tizenegyen lettek osztályvezető főorvosok, négyen egyetemi tanárok, hatan szereztek PhD- és hárman MTA doktori címet. 1999-ben halt meg.

Kulcsszavak: agyi vérkeringés-szabályozás, fokális ischaemia, stroke

Professor László Molnár was born in 1923. He completed his university studies in Szeged and continued his clinical work in Pécs. He qualified as a neurologist, psychiatrist and neurosurgeon. He first studied the regulation of cerebral blood circulation in animal experiments in Germany, and then worked in Paris as a fellow with Professor Seylaz. He obtained his doctorate at the Sorbonne. He obtained his Candidate's thesis in 1966 and his Doctorate in 1977. Between 1969 and 1992 he was Head of the Neurological Clinic of the University of Debrecen, where he studied the consequences of focal ischemia in animal experiments. In Debrecen he founded the Cerebrovascular Department, the second in Europe to specialize in the care of stroke patients. Eleven of his staff became senior physicians, four became university professors, and six received PhDs and three MTA doctorates. He died in 1999.

Keywords: cerebral blood flow regulation, focal ischemia, stroke

Molnár professzor úr július 3-án lenne 100 esztendő – ez alkalomból avattuk szobrát Debrecenben (1. ábra). 76 év adatott neki.

Aki elemésztí magát a munkában, elég, mint a gyertya. Aki két végén égeti a gyertyát, az hamarabb kihuny, de amíg ég, nagyobb fényt ad.

A Szegedi Egyetemen szerzett diplomát, kitüntetéssel, de élete jelentős részét kedvenc városában, Pécsen töltötte, a Környei-iskolában. Környei nemcsak szakmailag, hanem emberileg is nagy hatást gyakorolt rá.

Az 1950-es évek végén már Németországban látjuk, majd Párizsban, az Élettani Intézetben, ahol Seylaz professzorral együtt az agyi keringés neurológiai szabályozását tanulmányozza, állatkísérletekben.

Ma is kevesen mondhatják el magukról, hogy doktori fokozatukat a Sorbonne-on szereztek. Molnár László franciául írt munkáját a Magyar Tudományos Akadémia néhány év múlva nívódíjjal jutalmazta.

Aztán egyenes út vezetett a kandidátusi, majd az MTA doktori disszertációhoz. Rövid brazíliai tartózkodás után 1969-ben Debrecenbe került, ahol megalapította Európa második Cerebrovascularis Osztályát. Felismerte, hogy a stroke a 21. század egyik aggasztó betegsége lesz, ami a leggyakrabban vezet rokkantsághoz. 1969 és 1992 között a Neurológiai Klinikát vezette, amit az ország vezető stroke-intézményévé fejlesztett. Igazgatói periódusa alatt jelent meg a neurológia forradalmát jelentő CT, és kezdődtek a stroke-kal kapcsolatos



1. ábra. Molnár László professzor szobrának avatása a Debreceni Egyetemen

tos nemzetközi vizsgálatok, melyekhez az elsők között kapcsolódott.

Molnár professzor úr szívén viselte az utánpótlást. Számos kolléga utazott rövidebb, hosszabb tanulmányútra Németországba, Amerikába. Tizenegy főorvosi kinevezés, hat PhD és három MTA doktori disszertáció született igazgatói periódusa során.

Az állatkísérletek számára kifejlesztett fokális agyi ischaemia modelljét a legnevesebb stroke-újság tette közzé. A módszernek az volt az előnye, hogy nemcsak az ischaemia, hanem a recirkuláció következményeit is tanulmányozni lehetett. Az állat a cerebri mediájába lőtt ezüstgolyót felesége ráerősített hajszálával lehetett kihúzni a carotison keresztül. Ez a megoldás illusztrálja legjobban Molnár professzor érdeklődését az új, a szellemes megoldások felé. Ugyanilyen érdekes megközelítés volt a glükózanyagcsere és a központi idegrendszer irreverzibilis károsodását vizsgáló tanulmány, mely során a liquor változásait prae és post mortem is elemezték. Az állatkísérletek álltak legközelebb a szívéhez. Mutassanak valakit ezen az egyetemen – vagy ebben az országban –, aki 75 évesen, saját kezével vénázza a kísérleti állatot, és írja a jegyzőkönyvet. Idézet: „1998. július 30. nyolcszázötvenharmadik állatkísérlet. Altatás 0.5 g uretán, 50 mg chloralose. 15 óra 50 perc: embolizálás”. Tömörség, sal-

langmentes írásmód – ez volt rá jellemző. A kísérlet nem hobbi, hanem szenvedély. A pécsi állatkísérletek néha hajnalig tartottak, másnap normális munkamenettel, ami igaz, néha a kísérletes célszemély, a nyúl elfogyasztása után kezdődött.

És a sivár tények mögött milyen volt maga az ember? A szikár férfi életét teljesen kitöltötte a munka. A kísérletekben, a közleményekben pontosságra, grammatikai tisztaságra törekedett. Rá is érvényes a buffoni mondás: a stílus maga az ember. De bármikor, otthon is, zavarni lehetett egy rossz állapotú beteg miatt. Ez a magával és mással is szigorú ember a viziteken nagyon kedves volt a betegekkel.

Noha a vénás vérrögoldás vagy a mechanikus thrombectomia még ismeretlen volt akkor, minden új diagnosztikus módszerre és terápiára nyitott volt, támogatta bevezetésüket.

A neurológia alapja a neuroanatómia. Nem lehet mellesbeszélni, a hallgatók számára mumus ez a tantárgy. Molnár professzor magasra emelte a lécet, sokan féltek tőle, pedig a vizsgán csak azokra a kérdésekre fókuszált, amelyek igazán lényegesek. Ez a mondás járta: az anatómia dönti el, hogy valakiből lesz-e orvos, hogy mikor, azt a neurológia.

De a szigorú, óraműpontossággal érkező, távozó és maximális intenzitással dolgozó professzor fesztelelenül is tudott viselkedni. Szívesen beszélgetett a vizitek után a napi társadalmi eseményekről, és nem emlékszem olyan esetre, hogy a konferencián az asztalánál ülő fiatal munkatársak fogyasztását ne ő fizette volna. Szerette a komolyzenét. Egyszer, amikor beléptem a szobájába, valamelyik 18. századi klasszikus ment a háttérben. „A bukaresti rádiót hallgasd, fiam, vasárnap reggel különösen jó, klasszikus válogatást sugároznak. A komolyzene nem nacionalista!”, mondta mosolyogva.

Én különösen hálásan gondolok rá. Nemcsak azért, mert mindig támogattott, és nélküle nem jutottam volna a Max-Planck Intézetbe, hanem azért is, mert életem egyik legnehezebb periódusában, amikor majdnem összeroskadtam a tragédiák súlya alatt, behívott a szobájába, és csak ennyit mondott: „Tudod, dolgozni kell. Hidd el, ez a legjobb gyógyszer... átsegít a nehéz periódusokon.” 50 év távlatából is köszönöm.

Spártai életet élt, de szívesen vezetett autót, legtöbbször nagyon gyorsan. Manapság, amikor a Gutenberg-galaxis már halványul, megszívlelendő az életstílusa: bármilyen későn került haza, olvasás nélkül soha nem tért nyugovóra. Kedvenc könyve James Joyce Ulyssese volt. Megmondom őszintén, nem volt még elég lelkerőm, hogy elolvassam ezt az alapkönyvet.

Azt mondják, minden sikeres férfi háta mögött ott áll egy nő. Egy édesanya vagy egy feleség. Molnár László professzor mögött Mária néni állt, aki csendben, feltűnés nélkül, saját diplomáját félretéve olyan miliőt biztosított, hogy férje csak a munkájának élhetett. Ezt olyan önfelál-

dozással tette, hogy professzor úrnak, mint ő maga mondotta, fogalma se volt arról, mennyibe kerül egy liter tej vagy 1 kg kenyér.

Ezek az anyák, feleségek a mindennapok szentjei. Aki- ket még felnőtt fiaik is naponta hívnak gonddal-bajjal, ta- nácskérésrel. A nap fénypontja, amikor este 8-kor asztalnál ül a család. Nem McDonald's meg FoodPanda, hanem idő és energia feláldozása az együttlétért. Amikor megoldódik a nyelv és megoldódnak a mindennapok gondjai. Alkalom a szeretetközösségre. Bármilyen tehetséges gyerekek szü- lettek ebben a családba, Mária néni önfeláldozó szeretete nélkül nem lettek volna azok, akik lettek.

Édesapámat is kitüntetésekkel halmozták el évtizedes, éjt-nappalál tevő körzeti orvosi munkájáért. Utcát nevez- tek el róla. Amikor arról beszéltem családi körben, hogy az igazi életáldozatot nem a mindenki által megbecsült apánk, hanem anyánk hozta, aki lemondott a karrieréről, az egyik rokonom megjegyezte: hiszen édesanyád nem csinált semmi nagy dolgot. Nagy dolgot nem. De kis dol- gok millióit nap mint nap. Elismerés, plakett és kítettetés nélkül. Otthon, a konyha csendjében.

Pár száz méterre egy másik szobor is áll a klinikate- lepen, Sántha Kálmáné. Mindkettőt meghurcolták, po- litikai okok miatt. Az okokat még felidézni is tragiko- mikus. Sánthát azért száműzték az egyetemről, mert az 50-es években kritizálta a kötelező katonai szolgálatot és a túlhajszolt sztahanovista munkát. Állásával fizetett, száműzték egy vidéki kórházba, behalt a keserűségbe. Évtizedekkel később Molnár professzor ellen is vizsgála- tot indított a kommunista párt helyi vezetősége. A vád az volt, nem demokratikus a légkör a Neurológiai Klinikán. Az a rendszer vádolta, amelyről mindent el lehetett mon- dani, csak azt nem, hogy demokratikus. Valójában nem ez volt a háttérben, de ez már nem lényeges. Akik a vizs-

gálatot indították, azok is a debreceni temetőben pihen- nek. Meghurcolták Molnár professzort, de a munkatársai kiálltak mellette, ezért nem kellett állásával fizetnie. Lel- kileg megviselte, egészségét aláasta a procedúra. Nem volt már a régi. Aztán az a betegség gyűrte le, amelynek gyógyításán egész életében fáradozott.

Mi az az örökség, amit ránk hagyott? Az emberhez méltó munka szinte vallásos tisztelete. Ha szereted, amit csinálsz, és nem pénzért teszed, akkor a munka kikötő, menekülési útvonal, gyógyír, nem lehet benne csalódni, mint az emberek nagy többségében. Istenhite, pártonki- vülisége pedig azzal a tanulással szolgál, hogy ne le- gyünk semmilyen politikai szél bolondjai, legyen stabil értékrendünk, amelyhez, ha néha meg is botlunk, de hű- ségesek maradunk. Ez nem egyszeri döntés, hanem fo- lyamatos újrakezdés. És mit üzen még? A szakbarbárság a mai orvostársadalom rákfeneje. Nem kell mindenkinek reneszánsz embernek lennie, de az értelmiségre az legyen jellemző, hogy szakmáján kívüli értéket is őriz és művel: olvas, zenél, fest, és érdeklődik a világ dolgai, összefüg- gései iránt. Nem bolondja a pénznek és divatnak, nem másoktól megcsócsált és szájba rágott frázisokat ismét- telget, hanem a gyökerekhez, a tiszta forráshoz nyúl, és azok megismerésével alakítja életét, értékrendjét. Molnár professzor ilyen ember volt.

A Szent Pál-i gondolattal és a református zsolttárral fejezem be:

Ama nemes harcot megharcoltam, futásomat elvégez- tem, a hitet megtartottam.

Tövises szűk úton a mennybe fel,
Vándorló gyermeked bizton jut majd el.
Repeső szárnyakon, felhőkön át,
A csillagok fölé, fel, Uram, hozzád.
Közelebb, közelebb hozzád, Istenem!









References

1. Hegedüs K, Keresztes T, Fekete I, Molnár L. Effect of i.v. dipyrida- mole on cerebral blood flow, blood pressure, plasma adenosine and cAMP levels in rabbits. *J Neurol Sci* 1997;148(2):153-61. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)05352-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)05352-X)
2. Hegedüs K, Fekete I, Molnár L. Beneficial vascular and metabolic effects of cobalt-ATP in spontaneously hypertensive rabbits with diffuse chronic cerebral ischaemia. *J Neurol* 1995;242(4):243-8. <https://doi.org/10.1007/BF00919598>
3. Hegedüs K, Fekete I, Molnár L. Effects of dipyridamole in sponta- neously hypertensive rabbits with diffuse chronic cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1993;237(2-3):293-8. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90281-L](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90281-L)
4. Hegedüs K, Fekete I, Molnár L. Effects of carbon dioxide inhalation on cerebral blood flow and oxygen tissue level in spontaneously hypertensive rabbits. *Stroke* 1992;23(4):569-75. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.4.569>
5. Molnár L, Hegedüs K, Fekete I. Difference between the cerebro- vascular effect of purinergic Co-ATP and that of the cholinesterase inhibitor, physostigmine, in vivo. *Eur J Pharmacol* 1991;209(1-2): 81-6. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(91\)90014-H](https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90014-H)
6. Molnár L, Hegedüs K, Fekete I. Reversible experimental middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1990;21(4):679-80. <https://doi.org/10.1161/01.STR.21.4.679>
7. Molnár L, Hegedüs K, Fekete I. A new model for inducing transient cerebral ischemia and subsequent reperfusion in rabbits without craniectomy. *Stroke* 1988;19(10):1262-6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.10.1262>
8. Fekete I, Hegedüs K, Molnár L. Cerebral ischaemia produced by homologous blood clot emboli in rabbit. *J Neurol* 1988;235(5): 314-7. <https://doi.org/10.1007/BF00314181>

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Az MR-képző jelentősége az akut stroke diagnosztikájában és ellátásában – Az MRI FIRST! Projekt

MAGYAR Máté^{1*} , TÓTH Adrienn^{2*} , NYILAS Nóra Luca¹ ,
BIRÓ István¹ , RUDAS Gábor¹ , MAUROVICH HORVAT Pál³ ,
BERECZKI Dániel⁴ , BARSÍ Péter¹ ¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Klinika, Neuroradiológia Tanszék, Budapest²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Klinika, Budapest⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

*A szerzők megosztott első szerzőként szerepelnek.

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0233> | www.elitmed.hu

Levelező szerző

(correspondent):
Dr. MAGYAR Máté,
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar, Orvosi Képző Klinika,
Neuroradiológia Tanszék;
1083 Budapest, Balassa u. 6.
Telefon: 06-20/666-3274,
e-mail:
magyar.mate@semmelweis.hu
<https://orcid.org/0000-0003-2589-9617>

Érkezett:

2022. február 12.

Elfogadva:

2022. július 16.

Háttér és cél – Az MRI First! projekt keretén belül 2020. január 1-jétől ictalis neurológiai góctünettel jelentkező betegek esetében elsődleges modalitásként MRI-vizsgálatot végzünk. Célunk a klinikai tüneteket magyarázó eltérések kimutatása, a további potenciális kezeléshez minél pontosabb adatok közlése a parenchyma állapotáról, a perfúziós és vascularis viszonyokról.

Módszerek – A vizsgálatokat 1,5 Tesla Philips Ingenia MR-készüléken végeztük. Vizsgálati protokollként a koponyáról axialis FLAIR, DWI és ADC, T2 FFE /SWI, kontrasztanyagot perfúziós sorozat, valamint a nyaki és intracranialis erekről bolus 3D MRA-szekvenciák készültek. 2020. január és 2021. május között összesen 415 stroke vagy TIA iránydiagnózissal referált beteget vizsgáltunk. Közülük 179 beteg 4,5 órán belüli, 136 beteg 4,5 órán túli, 100 beteg ébredési tünetekkel került felvételre.

Eredmények – A 4,5 órán belüli csoportban 81 betegnél igazolódott friss ischaemiás laesio, és 48 beteg részesült reperfüziós kezelésben. Az ébredési stroke csoportban 64 betegnél találtunk akut ischaemiát, közülük 10 beteg részesült reperfüziós kezelésben. 4,5 órán túl 64 betegnél igazolódott friss ischaemia, közülük 12 betegnél indult reperfüziós kezelés. Összesen 117 betegnél

The importance of MR imaging in the diagnosis and management of acute stroke

Magyar M, MD, PhD; Tóth A, MD; Nyilas NC, MD; Biró I, MD; Rudas G, MD, PhD; Maurovich Horvat P, MD, PhD; Bereczki D, MD, PhD, DSc; Barsi P, MD, PhD

Background and purpose – In our collaborative project, called MRI First!, every patient arriving with neurological symptoms of acute stroke and without contraindications was examined by MRI. Our aim was to detect the symptomatic lesions, to obtain appropriate information about the brain parenchyma and to analyse parenchymal perfusion and brain vasculature.

Methods – The examinations were conducted on a Philips Ingenia 1.5 Tesla scanner with the following protocol: DWI-ADC, FLAIR, T2 FFE/SWI, PWI, and contrast-enhanced MRA. 415 patients were examined between January 2020 and May 2021. 179 patients arrived within-, and 136 patients after 4.5 hours symptoms onset time, while 100 patients had “wake-up” stroke.

Results – Within the 4.5 hours group, 81 cases had acute ischemic lesion, 48 of them received reperfusion therapy. Acute ischemic lesion was found in 64 patients in the wake-up stroke group and in 64 in the 4.5-24 hours group. In these groups 10 and 12 patients obtained reperfusion therapy, respectively. Further 117 cases were considered as stroke mimics, in which cases unnecessary intravenous thrombolysis was avoidable.

Conclusion – MRI is accepted as a sensitive diagnostic modality providing detailed

igazolódott alternatív diagnózis, stroke-ot utánzó állapot, aminek ismeretében a felesleges rtPA-kezelés elkerülhető volt.

Következtetés – Az irodalomban ismert és elfogadott, hogy az MR-vizsgálat pontos és nagy mennyiségű információt szolgáltat az agyi folyamatokról. Ennek ellenére világszerte csak néhány centrum foglalkozik akut stroke MR-rel. Munkánkat azzal a céllal végezzük, hogy adatot szerezzünk arról, mely betegcsoportoknak leghasznosabb az akut MR-diagnosztika.

Kulcsszavak: MR, MR-diffúzió, MR-perfúzió, MR-angiográfia, thrombolysis, thrombectomy, stroke

information regarding the brain parenchyma, its perfusion and vasculature. Nonetheless, its worldwide utilization in acute stroke is low and further information should be collected on which patient groups would gain the most benefit from acute MR imaging. Our continuous work is aimed at that goal.

Keywords: MR, MR diffusion, MR perfusion, MR angiography, thrombolysis, thrombectomy, stroke

Európában, így hazánkban is a stroke magas morbiditással és mortalitással járó, hosszú távon az első számú rokkantságot okozó népbetegség, ami kiemelkedő népegészségügyi, valamint gazdasági problémát jelent¹.

A stroke klinikai tüneteinek hátterében az esetek egy részében úgynevezett stroke-ot utánzó kórállapot (stroke mimic) áll, ami az agyműködés olyan, nem vascularis alapon bekövetkező funkciózavara, amely akut neurológiai deficittel jár, és akut stroke képét utánozza. Irodalmi adatok alapján az akut stroke-nak referált esetek 22–27%-a valójában ezen állapotnak felel meg². Stroke-ot utánzó állapot oka lehet központi idegrendszeri tumor (leggyakrabban glioma, meningeoma, valamint hypophysadenoma), tályog, aurás migrén, epilepszia, de akár metabolikus, hipertenzív, infektív vagy toxikus encephalopathia is³. A stroke-tól való elkülönítésben segíthet a célzott anamnéziszfelvétel, a fókuszált neurológiai, valamint agyi képalkotó vizsgálat, melyekkel csökkenthetjük az ezen esetekben terápiás célpont nélküli intravénás (iv.) thrombolysisek (IVT) számát. Fontos azonban megjegyezni, hogy tekintettel az ischaemiás stroke esetében végzett IVT szűk időablakára, a pontos diagnózis felállítása érdekében sem késleltethetjük túl hosszadalmas vizsgálatokkal a terápia megkezdését, klinikai tapasztalatok alapján ugyanis a stroke-ot utánzó állapotokban „feleslegesen” elvégzett beavatkozás nem jár súlyos következményekkel⁴.

Képpalkotó diagnosztika

A fejlett képalkotó technikáknak köszönhetően ma már különbséget tudunk tenni az irreverzibilisen károsodott agyi terület (infarktuszmag), valamint a tünetképző, de még potenciálisan megmenthető, csökkent perfúziójú agyterület (penumbra) között. Ezen túl el tudjuk különíteni a stroke-ot utánzó kórképeket a valódi ischaemiás

stroke-esetektől. Ezen információk birtokában nagyobb biztonsággal lehet kiválasztani a reperfúziós terápiára alkalmas betegeket⁵.

A képalkotó eljárások közül a két legfontosabb modalitás a komputertomográfia (computed tomography – CT) és a mágneses rezonanciás képalkotás (magnetic resonance imaging – MRI). A legtöbb intézményben az elsődlegesen választott képalkotó eljárás a CT, aminek oka, hogy a berendezés széles körben, gyakorlatilag a nap 24 órájában hozzáférhető, a vizsgálat gyorsan elvégezhető, így kiemelt jelentőségű olyan kórállapotokban, amelyeknél az idő kritikus tényező, mint például akut stroke esetében.

A natív koponya-CT, az iv. kontrasztanyag CT angiográfiás (CTA), valamint iv. kontrasztanyag CT perfúziós (CTP) vizsgálatokkal a perfúziós deficit, az infarktuszmag, és nem utolsósorban az erek állapota, a lehetséges nagyér-elzáródás (LVO) megítélhető. Ezek az információk lényegesek bizonytalan időablak esetén, valamint az endovascularis kezelés indikációjának felállításában^{6, 7}. Hazánkban annak ellenére, hogy a többszeletes CT-berendezések száma jelentős mértékben növekedett az utóbbi években, a legtöbb intézményben a CTP-vizsgálat jelenleg még nem számít rutin eljárásnak.

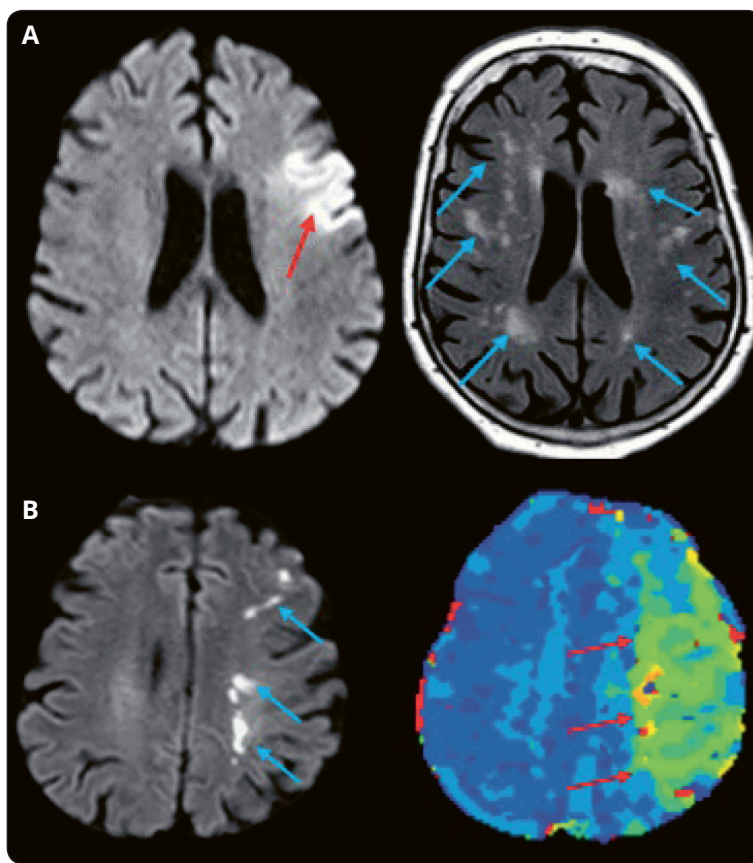
Az elsődlegesen választott modalitás az akut stroke diagnosztikájában jelenleg a natív koponya-CT és a CTA (az aortaívtól a vertexig), amit elsősorban a vizsgálati idő gyorsasága, a modalitás széles körben való elérhetősége, valamint a vérzés kimutatásában való magas szenzitivitása magyaráz⁸. Nemzetközi szinten is egyre gyakrabban tárgyalt téma az MRI beillesztése a stroke-diagnosztikába; ebben az esetben is elsődleges feladat a vérzés kizárása, valamint az ischaemiás etiológia megerősítése. A vérzést szuszceptibilitássúlyozott (susceptibility-weighted imaging, SWI), valamint T2*-súlyozott gradiens echo- (GRE) szekvenciával tudjuk kizárni.

A CT-vizsgálattal ellentétben az SWI-szekvencián a mikrovérzések is azonosíthatók, amik egy bizonyos szám felett az IVT relatív kontraindikációjának számíthatnak⁹. Hiperakut stroke esetén (<6 óra) a DWI (diffusion-weighted imaging) szekvencia szenzitivitása és specificitása lényegesen magasabb az infarktuszag kimutatásában a natív koponya-CT-vizsgálathoz képest¹⁰.

Bizonytalan tünetkezdés, valamint ébredési stroke esetén a DWI-FLAIR- (fluid-attenuation inversion recovery) különbség (mismatch) nyújthat segítséget a diagnosztikában (**1.A. ábra**). Amennyiben a kóros diffúziógátlást mutató terület a FLAIR-mérésen még nem azonosítható a környező állománynál magasabb jeladású területként, úgy arra következtethetünk, hogy relatíve friss, 4–6 órán belüli akut stroke-kal állunk szemben¹¹.

A perfúziós MRI (perfusion-weighted imaging, PWI) megnevezés több olyan technikát fed le, amelyek segítségével megítélhetjük a vizsgált szövet perfúziós viszonyait. Az arterial spin labeling (ASL), a dynamic contrast enhanced (DCE) és a dynamic susceptibility contrast (DSC) technikák közül jelenleg a stroke-diagnosztikában az utóbbi a legelterjedtebben használt perfúziós MR-technika, ami kevésbé időigényes, a mérés kivitelezése 1-2 percet vesz igénybe. Kevés hátránya közé tartozik, hogy a fenti perfúziós paraméterek abszolút értékei helyett relatív értékek számolhatók, az értékelés erősen felhasználófüggő, valamint hogy a vér bomlástermékei, a kalcifikáció, a fém, a csont jelentős műtermékeket okozhat, nehezítve a kiértékelést¹².

A DSC-technika során az iv. beadott gadolíniumtartalmú kontrasztanyagot a T2*-méréseken jelcsökkenést okozó hatását használjuk ki, és a segítségével jelintenzitás-változás-idő görbét készítünk. E görbe alapján számoljuk ki az agyszövet perfúziós viszonyait, az adott agytérfogaton időegység alatt átáramló vér mennyiségét (cerebral blood volume, CBV), az adott agytérfogat szöveti véráramlásának mértékét (cerebral blood flow, CBF), az adott vér-mennyiség adott agytérfogaton való átáramlásának idejét (mean transit time, MTT), valamint az adott voxelben a legnagyobb kontrasztanyag-koncentráció eléréséhez szükséges időt (time to peak, TTP)¹³. A dekonvolúcióval kiszámított time-to-maximum- (Tmax-Delay) érték azt az időt jelenti, ami a kontrasztanyag egy kiválasztott, proximális intracranialis nagyérben (artériás bemeneti



1. ábra. A: Bal oldalon DWI-, jobb oldalon FLAIR-mérés látható. A DWI-mérésen az akut ischaemiás laesio kóros diffúziógátlást mutató területként azonosítható a bal ACM várható ellátási területének megfelelően (piros nyíllal jelölve), ami még a FLAIR-mérésen nem ábrázolódik magasabb jeladással, ezt nevezzük DWI/FLAIR mismatch jelenségnek. A FLAIR-mérésen a fehérállományban elszórtan krónikus ischaemiás laesiók mutatkoznak magasabb jeladással (kék nyíllal jelölve). **B:** Bal oldalon DWI-, jobb oldalon PWI- (Delay – Tmax) mérés látható. A DWI-mérésen a bal féltekében belsőhatárázóna-infarktusra utaló kóros diffúziógátlás (kék nyíllal jelölve), a PWI-mérésen a bal ACM ellátási területén kiterjedt perfúziós deficit azonosítható (piros nyíllal jelölve); ezt a jelenséget DWI/PWI mismatch-nek nevezzük

SE-OKK-NRT saját képanyag.

DWI: diffusion-weighted imaging, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, PWI: perfusion-weighted imaging, ACM: arteria cerebri media

függvény; arterial input function) és az agyállományban való megjelenése között telik el¹⁴.

A DWI-, valamint PWI-felvételek összehasonlításával tudjuk megkülönböztetni az irreverzibilisen károsodott és a még potenciálisan megmenthető, csökkent vérátáramlást mutató agyterületeket. A PWI-méréssel a kórosan csökkent vérellátású agyterületet tudjuk ábrázolni, ami az esetek többségében nagyobb a DWI-felvételen látott infarktuszag-régióznál. A két felvételen látott eltérés különbsége a DWI-PWI különbség (mismatch) (**1.B. ábra**), azaz a

penumbra, a reperfüziós terápiával még megmenthető agyterület, amelynek ismeretében, megfelelő betegszelekciót követően a reperfüziós terápia időablakát ki tudjuk terjeszteni¹⁵⁻¹⁷.

Terápiás lehetőségek

A reperfüziós technikák alkalmazásával célunk az ischaemiás, de még nem infarceralódott agyi területek vérkeringésének mihamarabbi visszaállítására, hosszú távon pedig a betegség okozta maradványtünetek, valamint a mortalitás csökkentése. Két effektív mód az IVT, valamint a mechanikus thrombectomia (MT)⁸.

Jelenleg az egyetlen támogatott szisztémás reperfüziós eljárás a rekombináns szöveti plazminogénaktivátorral (rtPA) végzett IVT, aminek standard időablaka 4,5 óra¹⁸; ezen időintervallumon túl az intracerebrális vérzéses szövődemény fokozott rizikójával kell számolni. Mivel a betegek csak körülbelül 10%-a érkezik meg 4,5 órán belül stroke-ellátásra alkalmas intézménybe, az esetek legnagyobb részében IVT indikációjára nem lenne lehetőség¹⁹. Az elmúlt években számos kutatást végeztek annak érdekében, hogy a 4,5 órás időablakot ki lehessen terjeszteni, ennek köszönhetően megfelelő betegszelekciót követően az IVT a tünetek jelentkezésétől számított akár 9 órán belül megkezdhető^{17, 20-23}.

Az összes stroke-beteg 14–27%-ánál ébredési vagy ismeretlen tünetkezdettű stroke-ról beszélünk – ezek a betegek ez ideig elestek az IVT lehetőségétől^{11, 24-26}, azonban a legújabb vizsgálatok alapján a DWI/FLAIR mismatch segíthet a stroke idejének tisztázásában, így a terápia elbírálásában^{11, 18, 23}. Ismertem 4,5–9 óra közötti tünetkezdettű, valamint ébredési stroke esetén (alvási középidejű nem több, mint 9 óra) a DWI/PWI mismatch segíthet az IVT-re alkalmas, abból valószínűleg profitáló betegpopuláció szelekciójában¹⁷.

Az összes ischaemiás stroke körülbelül 10%-a nagyér-elzáródás miatt következik be²⁷. Ezen kritikus esetekben az ér megnyitására MT-vel van lehetőség. A HERMES Collaboration közlemény tanúsága alapján az elülső Willis-köri ágak [az arteria cerebri anterior (ACA) A1-A2 szakasza, az ACM M1-M2 szakasza, arteria carotis interna] elzáródása esetén MT biztonságosan 6 órán belüli időablakban végezhető, amennyiben CT-vel kiterjedt infarktust (ASPECT \geq 6 vagy az infarktuszmag mérete nem haladja meg a 70 ml-t) nem lehet kimutatni^{5, 28}. Amennyiben IVT indikációja is fennáll, úgy mindkét beavatkozás elvégzendő, de az IVT nem hátráltathatja az MT megkezdését^{5, 23}. A legújabb vizsgálatok az általános, 6 órás időablak-koncepciót felváltva az egyéni időablak-koncepciót hangsúlyozzák, eszerint a képalkotó vizsgálatokkal felállított speciális kritériumok alapján kiválasztott betegek a késői, 6–24 órás időablakban végzett MT-ből is profitálhatnak (DEFUSE-3, DAWN vizsgálatok)^{15, 16}.

Jelenleg is folynak kutatások annak eldöntésére, hogy az MT-től milyen eredményeket várhatunk hátsó Willis-köri (a. basilaris, a. vertebralis, a. cerebri posterior) infarktuszok esetén, van-e számottevő különbség a konzervatív terápiával elért eredményekhez képest.

Módszerek

Az MRI First! prospektív vizsgálat a Semmelweis Egyetem (SE) Orvosi Képpalkotó Klinika, az SE Neurológiai Klinika, az SE Sürgősségi Orvostani Klinika, valamint az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet (OMIII, korábbi néven Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, OKITI) szoros együttműködésének eredményeként valósult meg. Vizsgálatunk keretében célul tűztük ki, hogy a napközben (a vizsgálat bevezető jellegére tekintettel, valamint a maximális humán és technikai erőforrások kihasználása mellett hétköznap 08:00 – 20:00, hétvégén 08:00 – 18:00) 24 órán belüli stroke iránydiagnózissal érkező betegek elsődleges képalkotó vizsgálata az eddigi CT/CTA helyett speciális stroke-protokoll szerinti, diagnosztikus értékű koponya-MRI legyen. Azokban az esetekben, amelyekben a sürgősségi osztályon dolgozó orvos, valamint neurológus szakorvos kollégák az MR-vizsgálat egyértelmű kontraindikációját állapították meg vagy megítélésük szerint kooperáció hiányában az MR-vizsgálat nem lett volna elvégezhető, CT/CTA-vizsgálatot, nem diagnosztikus értékű MRI esetén kiegészítő CT/CTA-vizsgálatot készítettünk.

Ezzel az új megközelítéssel célunk volt a végső diagnózis pontosítása; az arra alkalmas betegek részére mind az IVT, mind a MT időablakának kiterjesztése; a terápiára alkalmas, ébredéstroke-tünetekkel, valamint ismeretlen tünetkezdettel érkező betegek kiválasztása; a stroke-ot utánzó kórállapotok felismerése.

A 2020. 01. 01 – 2021. 05. 31. közötti időszakban összesen $n = 415$, 24 órán belüli akut stroke iránydiagnózissal referált beteget vizsgáltunk. A vizsgálatba csak olyan betegeket válogattunk be, akiknél diagnosztikus értékű MRI készült.

A vizsgálatunk során a betegekről a következő radiológiai és klinikai adatokat rögzítettük: az infarktuszmag mérete (cm³); a hipoperfundált terület, perfúziós deficit mérete (cm³); a hipoperfundált terület és az infarktuszmag mérete közötti különbség (penumbra) (cm³); nagyér-elzáródás megléte, valamint lokalizációja; az elvégzett beavatkozás (IVT, MT); a végleges diagnózis (az SE Neurológiai klinikán dolgozó és a beteget kezelő neurológus szakorvosok zárójelentése alapján).

A végleges diagnózisok alapján a betegpopuláción belül két csoportot különböztettünk meg: A „DWI+” vizsgálati populációba azok a betegek, akiknél az MRI a tünetek háttérében ischaemiás stroke-ot igazolt, míg a „DWI-” vizsgálati populációba azok kerültek, akiknél

az MRI nem mutatott ki akut ischaemiás laesióra utaló kóros diffúziógátlást.

Az így képzett két vizsgálati populációt a nemi arányok, illetve az életkor szerinti megoszlások összevetésében használtuk fel, amit az Eredmények fejezetben mutatunk be részletesen.

Az IVT-re, valamint az MT-re történő, általános időablak alapú betegkiválasztást napjainkban egyre inkább az egyéni, személyre szabott időablak-konceptió váltja fel, amit elsősorban a specifikus képalkotó vizsgálatokkal meghatározott megmenthető agyterület mérete határoz meg^{11, 15-17}. Az ily módon történő betegkiválasztás alappillére a gyors és hatékony képalkotás, amit előre meghatározott protokollok segíthetnek. Ennek érdekében az MRI First! program keretében kétféle vizsgálati protokollt dolgoztunk ki: egyet a 4,5 órán belüli tünetkezdetű, egyet pedig a 4,5 órán túli, ébredési, valamint ismeretlen tünetkezdetű betegek részére.

Vizsgálati protokoll

Az SE Orvosi Képkotó Klinika Philips Ingenia 1,5 T MR-készülékén az **1. táblázatban** bemutatott vizsgálati protokollokat dolgoztuk ki.

A jelenleg is érvényes, 2017-ben megjelent Magyar Stroke⁸, valamint 2019-ben megjelent AHA/ASA Irányelvgyűjtemény¹⁸ lehetővé teszi, hogy CT/CTA vizsgálat helyett MR/MRA vizsgálat készüljön az arra alkalmas betegek esetében. A jelenlegi infrastrukturális feltételek mellett csak korlátozott időintervallumban tudtuk elvégezni a stroke-protokoll szerinti MR-vizsgálatot, ami a részt vevő betegek esetében ugyan magasabb diagnosztikus szintű ellátást biztosított, azonban az MR-vizsgálati kapacitáson kívül érkező betegek is a jelenleg elvárható legjobb diagnosztikus protokoll (CT/CTA) szerinti képalkotásban részesültek. Ezen okok miatt a jelen, beavatkozással nem járó klinikai adatgyűjtésünk előtt kutatás-etikai eljárást nem végeztünk.

Fontos megemlítenünk, hogy minden beteg esetében a vesefunkciós paraméterekre is kiterjedő laborvizsgálati mintavétel történt a Sürgősségi Osztályon, ennek kiértékelését azonban nem vártuk meg, a képalkotás és a lehetséges terápia megkezdését nem késleltettük (a jelenleg érvényes, 2017-es Magyar Stroke Irányelvgyűjteménynek megfelelően az IVT megkezdéséhez a CT/MR képanyag, a vércukorszint, valamint az INR értéke nélkülözhetetlen, utóbbi kettő akár betegágy mellett is meghatározható⁸). Irodalomból ismert tény, hogy a modern, makrociklikus, gadoliniumalapú MR-kontrasztanyagok alkalmazása mellett, akut és késlekedést nem tűrő kórképek esetén ismeretlen vesefunkciós paraméterekkel is több haszonnal jár a vizsgálat elvégzése, mint amekko-

1. táblázat. Vizsgálati protokoll

4,5 órán belüli tünettán	4,5 órán túli tünettán, ébredési stroke, ismeretlen tünettázet, TIA
DWI/ADC	DWI/ADC
FLAIR	FLAIR
T2*-FFE	SWI
bolus MRA	bolus MRA
PWI	sagittalis T1
	PWI
Összesen: 8 perc 14 másodperc	Összesen: 11 perc 59 másodperc

DWI: diffúzió súlyozott képalkotás, ADC: látszólagos diffúziós együttható, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, SWI: susceptibilitás súlyozott képalkotás, T2*-FFE (fast field echo), PWI: perfúziósúlyozott képalkotás, MRA: MR angiográfia

ra kockázatot jelent az egyébként igen ritkán előforduló nefrogén szisztémás fibrosis megjelenése²⁹.

Az alkalmazott szekvenciák célja: DWI: infarktuszmag detektálása, méretének meghatározása; FLAIR: DWI-méréssel összevetve az ébredési, ismeretlen tünettázettel érkező stroke-betegek lehetséges terápiajának elbírálásában nélkülözhetetlen DWI/FLAIR mismatch detektálása, valamint a subarachnoidealis vérzés kizárása¹¹; Hemosziderinérzékeny szekvenciák: (T2*-FFE (fast field echo)), valamint SWI (susceptibility-weighted imaging)) az intracranialis vérzés, a CT-vizsgálattal nem detektálható mikrovérzések és a superficialis haemosiderosis azonosítására^{30, 31}; iv. bolus kontrasztanyag beadást követő MRA-mérés: az aortaívtól a vertexig a nagy erek státuszának pontos megítélésére; iv. kontrasztanyag-beadás után DSC technikával perfúziós mérés (PWI): perfúziós deficit kimutatása, valamint annak az infarktuszmaggal való összevetése, ami nélkülözhetetlen a kiterjesztett időablakú IVT, valamint MT elbírálásában¹⁵⁻¹⁷; a kontrasztanyagos angiográfia és a perfúziós mérés közötti, így kontrasztanyagos sagittalis T1-mérés: az anatómiai viszonyok és az esetleges állományi vérzés korának megítélése.

A vizsgálati protokoll összeállításánál fontos szempont volt, hogy minél rövidebb, diagnosztikus értékű protokollt dolgozzunk ki. A vizsgálatokat minden esetben radiológus rezidens, valamint neuroradiológus szakorvos értékelte. A vizsgálat feldolgozásához, a perfúziós képanyag rekonstrukciójához, a perfúziós deficit, az infarktuszmag, valamint a két érték arányának kiszámításához Philips Intellispace Portal MR NeuroPerfusion szoftvert, a vizsgálati képanyag áttekintéséhez AGFA IMPAX 6.5.2.657 programot használtunk.

Egyes esetekben a vizsgálati protokoll (például a perfúziós terápiaát kontraindikáló intracranialis vérzés, térfoglaló folyamat, vascularis malformáció) módosulhatott, a kérdéskörtől függően neurológus, valamint supervisor neuroradiológus szakorvossal történő egyeztetést követően.

2. táblázat. A betegpopuláció életkor szerinti eloszlása a teljes és a „DWI+”, valamint a stroke-ot utánzó kórképek és a „DWI+” csoportok között

	Teljes (n = 415)	DWI+ (n = 203)	Stroke-ot utánzó kórképek (n = 117)	DWI+ (n = 203)
Medián életkor (minimum-maximum, IQR)	66 év (18–96 év, IQR: 55–77)	68 év (31–96 év, IQR: 61–78)	60 év (18–89 év, IQR: 45–72)	68 év (31–96 év, IQR: 61–78)
Mean rank	297,50	334,03	130,25	177,93
Mann–Whitney U	4710,50		15414,50	
Sig. (2-sided test)	p = 0,017		p < 0,001	

IQR: interquartile range

Statisztikai analízis

Az adatok értékeléséhez SPSS 21.0 programot használtunk. Shapiro–Wilk-teszt ($p < 0,05$), valamint a ferdeség- és csúcsosságértékek alapján a mintánk nem normál eloszlást mutatott, ezért nem parametrikus statisztikai tesztekkel használtunk. A leíró statisztikai adatok folytonos változói medián és interquartilis range (IQR), a kategorikus változók elemszám és százalék formájában kerültek feltüntetésre. A folytonos változók összehasonlítására Mann–Whitney U-próbát, míg a kategorikus változók összehasonlítására χ^2 -próbát alkalmaztunk. Kétoldalas $p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 415, stroke iránydiagnózissal referált beteget vontunk be, akiknél az elsődlegesen alkalmazott képalkotó vizsgálat a tünetkezdettől óta eltelt idő (időablak) alapján kiválasztott stroke-protokoll szerinti, diagnosztikus értékű koponya-MRI volt.

A door-to-image idő (a stroke-centrumba érkezéstől a képalkotásig eltelt idő) medián értéke 59 perc (IQR: 36–97 perc) volt. A teljes vizsgálati populációt figyelembe véve a betegek medián életkora 66 év volt (legfiatalabb 18 éves, legidősebb 96 éves, IQR: 55–77, **2. táblázat**). Az összes esetszámon belül a „DWI+” betegcsoportban szignifikánsan magasabb életkori medián értéket találtunk (68 év, legfiatalabb 31 év, legidősebb 96 év, IQR: 17, $p = 0,017$; **2. táblázat**). Ez az adat jól korrelál a szakirodalmi statisztikákkal, ami szerint az ischaemiás stroke elsősorban az idősebb korosztály betegsége³². A betegpopuláció életkor szerinti eloszlását megvizsgáltuk a stroke-ot utánzó kórképek, valamint a „DWI+” csoportok esetén is (**2. táblázat**).

3. táblázat. A nemi eloszlás összehasonlítása a „DWI+”, illetve „DWI-” csoport között

	DWI+	DWI-	Összes sor
Férfi	111	83	194
Nő	92	129	221
Összes oszlop	203	212	Teljes: 415

(χ^2 : 10,05, $p = 0,002$)

4. táblázat. A nő- és férfi betegek életkori eloszlásának összehasonlítása a „DWI+” csoporton belül

	Nő (n=92)	Férfi (n=111)
Medián életkor (minimum-maximum, IQR)	74,5 év (31–96 év, IQR: 66–84)	65 év (32–94 év, IQR: 59–73)
Mean rank	126,76	81,48
Mann–Whitney U	7383,50	
Sig. (2-sided test)	p < 0,001	

IQR: interquartile range

A bevont 415 beteg között több volt a nő ($n = 221$, 53,3%), a χ^2 -próba alapján a „DWI+” csoportban szignifikánsan több volt a férfi, összehasonlítva a „DWI-” vizsgálati populáció nemi megoszlásával (χ^2 : 10,05, $p = 0,002$; **3. táblázat**) – ez a nemi megoszlás a korábbi irodalmi adatokkal korrelál³³. Mann–Whitney U teszt alapján a „DWI+” csoporton belül a nők medián életkora szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb volt a férfiak medián életkoránál (74,5 év vs. 65 év; **4. táblázat**), ami szintén megfelel a szakirodalmi adatoknak³⁴.

A minden esetben neurológus szakorvos által, a beteg átvizsgálása után felállított, végleges diagnózis alapján a 415 bevont beteget öt csoportba soroltuk be. Az összes vizsgált esetből 203 (48,9%) betegnél akut ischaemiás

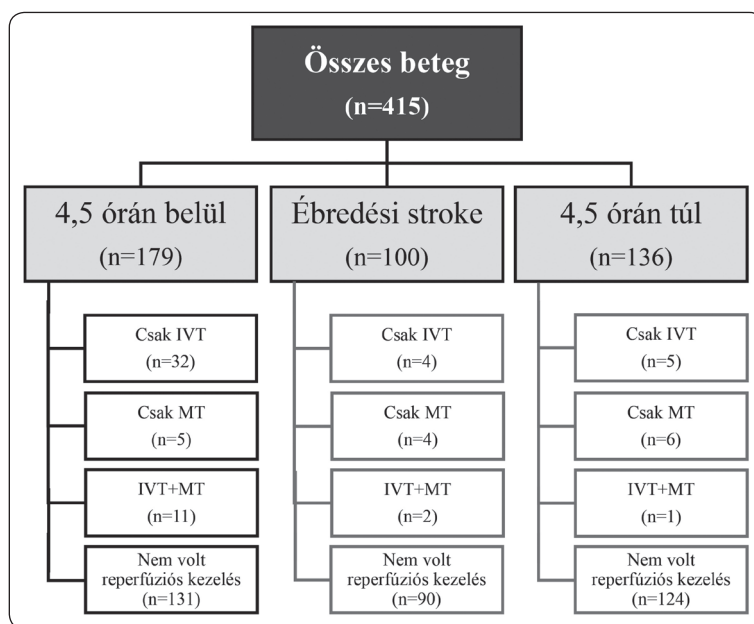
stroke-ot igazolt az MRI („DWI+”). A többi esetben nem láttunk akut ischaemiát igazoló kóros diffúzióátlást az MRI során („DWI-”). Az MRI eredményei és a későbbi klinikai átvizsgálás alapján 117 (28,2%) betegnél stroke-ot utánzó kórállapotot állítottak meg, ezenkívül 42 esetben (10,1%) TIA, 17 (4,1%) esetben pedig intracranialis vérzés állt a tünetek hátterében. MR-vizsgálattal 36 beteg esetében (8,7%) nem találtunk a tüneteket magyarázó eltérést, az etiológia tisztázatlan maradt, aminek hátterében az állt, hogy a beteget nem az SE Neurológiai Klinikájára vették fel, így követése megszakadt.

Fontos megemlítenünk, hogy a TIA-csoportba azon betegek kerültek, akiknek átmeneti, még az MR-vizsgálat előtt múltó fokális neurológiai tünetei voltak, és akut ischaemias stroke-ot igazolni nem tudtunk (DWI-). Azon eseteket, amikor a betegnek múltó fokális neurológiai tünetei voltak, ami klinikailag ugyan TIA-nak volt tartható, de az MR-vizsgálat akut ischaemias stroke-ot igazolt, minor stroke-nak tartottuk, és a „DWI+” csoportba soroltuk. Az érvényes irányelvek alapján az utóbbi betegcsoportban klinikai tünetek hiányában revascularisációs terápia nem indikálható^{8, 18}, azonban stroke-kockázatbecslés céljából klinikailag TIA-nak tartott betegek esetében is érdemes MR-vizsgálatot végezni, és a TIA/minor stroke diagnózist „szövetani” alapon felállítani³⁵.

Kutatásunk során a diagnózis pontosításán túl célkitűzésünk volt a stroke-ot utánzó kórállapotok felismerése. Az összes betegből 117 esetében találtunk alternatív diagnózist, stroke-ot utánzó kórképet, ami korrelál a nemzetközi irodalmi adatokkal^{36, 37}. Ezen heterogén betegcsoportban a leggyakrabban (n = 17; 14,4%) előforduló kórkép a perifériás vestibularis szindróma volt, ezt második helyen (n = 14; 11,8%) az aurás migrén követte. Ezeket a kórképeken túl jelentős számban találtunk epilepsziás (n = 11; 9,3%), valamint toxikus (n = 11; 9,3%) eredettel. A gyakoribb kórképek közé tartozott az intracranialis neoplasia (n = 8; 6,7%).

Alkalmazott terápia

A vizsgált betegeket a tünetek első jelentkezésétől eltelt idő alapján három csoportba soroltuk: 1. 4,5 órán belüli tünetkezdetű; 2. ébredési vagy ismeretlen tünetkezdetű; 3. az ismert 4,5 órán túli tünetkezdetű csoportokba. A 4,5 órán belül kezdődő, stroke-nak megfeleltethető neurológiai tünettannal vizsgált 179 beteg közül 81 betegnél igazolt az MRI akut ischaemiát. Minden esetben neurológus szakorvosi elbírálást követően összesen 43



2. ábra. Az alkalmazott terápia

IVT: intravénás thrombolysis, MT: mechanikus thrombectomia

esetben lehetett IVT-t végezni, amelyek közül 11 esetben az IVT-t MT követte. Öt betegnél csak MT-t lehetett elvégezni, ezen betegek esetében IVT-re nem került sor.

Az általunk alkalmazott protokollok kialakításának egyik legfontosabb célja volt, hogy kiválaszthassuk a terápiára alkalmas, ébredési stroke-kal/ismeretlen tünetkezdettel érkező betegeket, valamint kiterjeszthesük mind az IVT, mind az MT időablakát. Ahogy az a **2. ábrán** is látható, összesen 100 ébredési, valamint ismeretlen tünetkezdettel érkező beteget vizsgáltunk, köztük 64 esetben találtunk akut ischaemias laesiót. Ezek közül négy esetben volt lehetőségünk csak IVT, négy esetben csak MT, valamint két esetben a két reperfüziós terápia együttes alkalmazására, tehát e betegcsoportban összesen 10 betegnél lehetett terápiát indikálni.

Az összesen 136, ismert 4,5 órán túli stroke-tünettanú betegnél 64 esetben találtunk akut ischaemias laesiót, ezen betegek közül öt esetben csak IVT, hat esetben csak MT, egy esetben pedig a két reperfüziós terápia együttes alkalmazására volt lehetőség, így összesen 12 esetben lehetett MRI alapján terápiát indikálni (**2. ábra**).

Esetismertetések

Nyolcvanéves nőbeteg jobb hemiplegiával és globális afáziával

Egy 80 éves, magasvérnyomás-betegség, valamint cukorbetegség miatt kezelt, otthonában korábban önálló nőbeteg kétórás tünetkezdetű, jobb hemiplegiával és globális afáziával járó ischaemias stroke miatt vizs-

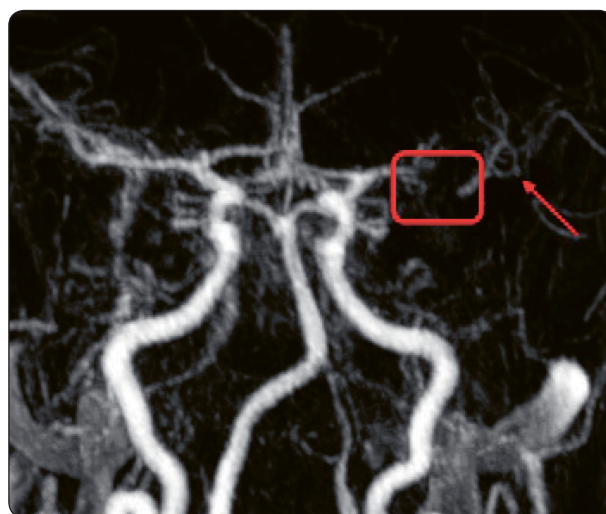
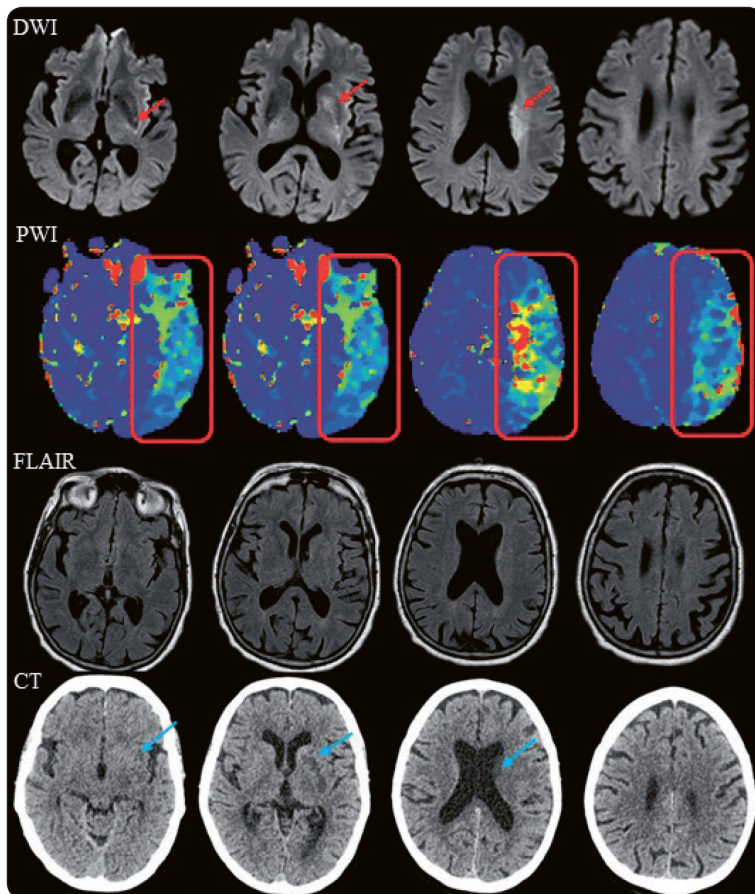
3. ábra. Az első eset DWI-, PWI-, FLAIR-, valamint kontroll-CT-képanyaga. A DWI-mérés a bal ACM várható ellátási területén kóros diffúziógátlást mutató területeket ábrázol (piros nyíl). A PWI- (Delay-Tmax) mérésen a bal ACM területén kiterjedt perfúziós deficit látható (piros keret). A FLAIR-mérésen a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően magasabb jeladású terület még nem azonosítható. A 24 órás kontroll-CT-vizsgálat képanyaga alapján a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően azonosítható demarkálódó hipodenzitás (kék nyíl). SE-OKK-NRT saját képanyag

DWI: diffusion-weighted imaging, ACM: arteria cerebri media, PWI: perfusion-weighted imaging, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, CT: computed tomography

gáltunk (NIHSS felvételekor 21 pont). Koponya-MR-vizsgálata során a bal ACM várható ellátási területének megfelelően akut ischaemiás laesiót azonosítottuk (infarktuszag 5 ml; **3. ábra** első sor), kiterjedt perfúziós deficittel (230 ml; **3. ábra** második sor). A FLAIR-mérésen a kóros diffúziógátlást mutató területek még nem ábrázolódnak magasabb jeladással (**3. ábra** harmadik sor). Az angiográfiás mérésen a bal ACM M1 szakaszának elzáródását lehetett azonosítani (**4. ábra**). A betegnél neurológus, valamint intervenciós kollégákkal egyeztetve IVT indult, amit sikeres, TICI2c osztályzatú MT követett. Az MRI-t 24 órával követő koponya-CT-vizsgálaton az eredeti, kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelő demarkálódó hipodenzitás volt azonosítható (**3. ábra** negyedik sor). A beteg neurológiai tünetei részlegesen regrediáltak (NIHSS: 5 pont), emittálásakor önellátó volt.

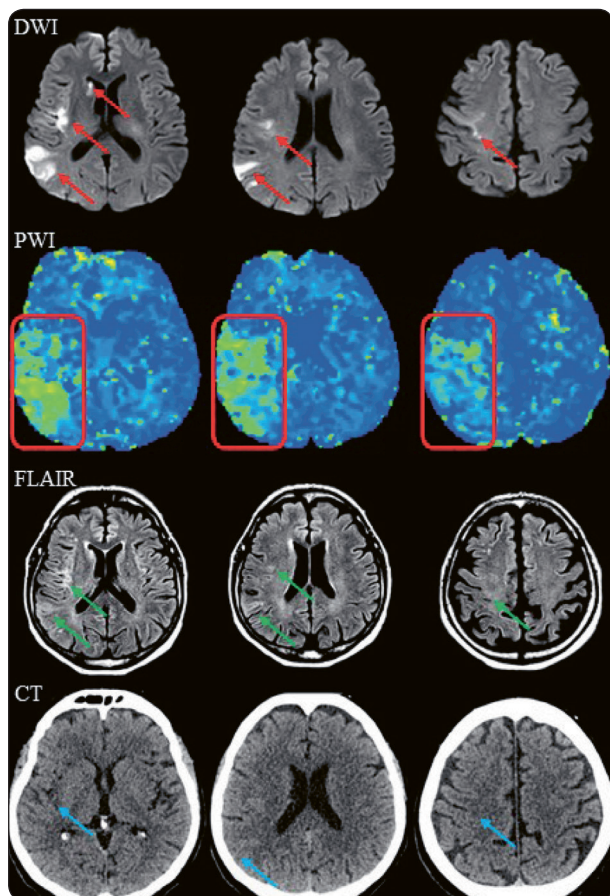
Hetvenéves férfi bal látens hemiparesissel, bal centrális facialis paresissel és dysarthriával

A 70 éves, pitvarfibrilláció miatt (felvételekor szubterápiás tartományban) acenokumarollal kezelt férfit hétórás tünetkezdettű, bal látens hemiparesis, bal centrális facialis paresis, dysarthria miatt vizsgáltuk (felvételi NIHSS: 18 pont). Koponya-MRI során a jobb ACM várható ellátási területének megfelelően akut ischaemiás laesiók ábrázolódtak (összesen az infarktuszag 14 ml; **5. ábra** első sor), kiterjedt perfúziós deficittel (103 ml; **5. ábra** második sor). A FLAIR-mérésen a kóros



4. ábra. Az első eset MRI-angiográfiás képanyaga. Intravénás kontrasztanyag-bolus beadását követően készült MRI-angiográfiás mérés, amin a bal ACM M1 szakaszának mentén kontrasztanyagtelődés-kiesés, elzáródás látható (piros keret). A distalisabb ACM-ágrendszer a kollaterálisok felől telődik (piros nyíl). SE-OKK-NRT saját képanyag

ACM: arteria cerebri media



5. ábra. A második eset DWI-, PWI-, FLAIR-, valamint kontroll-CT-képanyaga. Első sor: DWI-mérés a jobb ACM várható ellátási területén látott kóros diffúziógátlást mutató területekkel (piros nyíl). Második sor: PWI-mérés (Delay-Tmax) a jobb ACM M2 ágának területén mutatkozó kiterjedt perfúziós deficittel (piros keret). Harmadik sor: FLAIR-mérés, amellyel a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően már azonosítható magasabb jeladású terület (zöld nyíl). Negyedik sor: 24 órás kontroll-CT-vizsgálat képanyaga, amelyen a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően demarkálódó hipodenzitás azonosítható (kék nyíl)

SE-OKK-NRT saját képanyag.

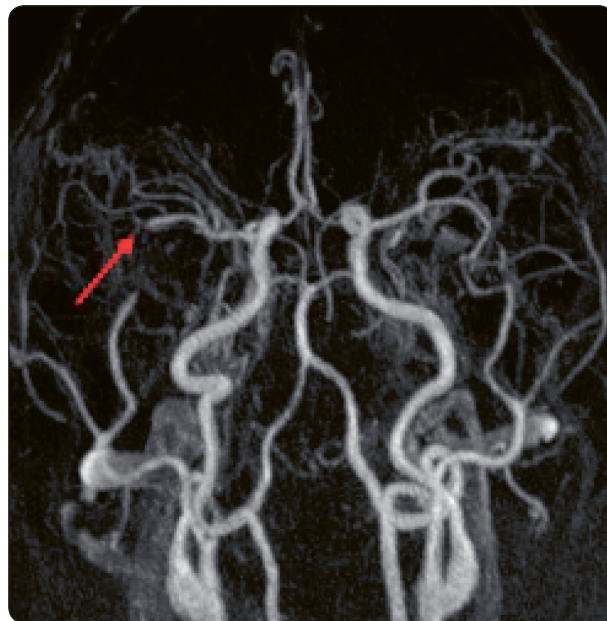
DWI: diffusion-weighted imaging, ACM: arteria cerebri media, PWI: perfusion-weighted imaging, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, CT: computer tomography

diffúziógátlást mutató területek már halványan magasabb jeladással ábrázolódtak (5. ábra harmadik sor). Az angiográfiás mérésen a jobb ACM M2 szakaszának elzáródását lehetett azonosítani (6. ábra). Neurológus, valamint intervenciós kollégákkal egyeztetve IVT az időablakra tekintettel nem indult. A jelentős DWI/

PWI mismatch-re és a nagyér-elzáródásra tekintettel MT-t indikáltak, ami sikeres volt (TICI2c). Az MR-vizsgálatot 24 órával követő koponya-CT-vizsgálaton az eredeti, kóros diffúziógátlást mutató területek közül csak a jobb insularis corticalis-subcorticalis régióban látott laesio mutatott demarkálódó hipodenzitást (5. ábra negyedik sor). A beteg neurológiai tünetei részlegesen regrediáltak (NIHSS: 4 pont), emittálásakor önelváltó volt.

Megbeszélés

A 2020. január 1-jén elkezdett, prospektív MRI First! projekt célja a modern stroke-ellátás paradigmaváltása, a stroke képalkotó diagnosztikájában eddig alkalmazott CT/CTA helyett tünetkezdet-orientált, speciális, diagnosztikus értékű MR-stroke-protokollokkal. Projektünket megelőzően CT/CTA alapú diagnosztikával az IVT időablaka 4,5 óra, az MT időablaka tünetképző előlő Willis-köri nagyér-elzáródás esetén 6 óra volt, a jelenleg is érvényes, 2017-es Stroke-irányelvgyűjtemény alapján⁸. Azonban egyre több vizsgálat hangsúlyozta az MRI szerepét a kiterjesztett időablakkal végzett IVT és MT elbírálásában, valamint a stroke-ot utánzó kórállapotok kizárásában¹⁵⁻¹⁷. Célunk az volt, hogy az általunk a nemzetközi irodalomban megjelent új irány-



6. ábra. A második eset MRI-angiográfiás képanyaga. Intravénás kontrasztanyag-bolus beadását követően készült MRI-angiográfiás mérés, amelyen a jobb ACM M2 szakaszának mentén kontrasztanyagtelődés-kiesés, elzáródás látható (piros nyíl)

SE-OKK-NRT saját képanyag.
ACM: arteria cerebri media

elvek, vizsgálatok alapján kifejlesztett MRI-stroke-protokollokkal kiszélesítsük a reperfüziós terápia időablakát, valamint a kezelésre alkalmas betegek körét, nem utolsósorban pedig stroke-ot utánzó kórállapotok esetén csökkenteni tudjuk a nem indokolt IVT-k és a szövődmények számát.

Feldolgozott adataink alapján (2020. 01. 01 – 2021. 05. 31.) 415, stroke iránydiagnózissal és 24 órán belüli tünetkezdettel érkező beteget vizsgáltunk. Ezen betegcsoportot a tünetkezdettől eltelt időt figyelembe véve tovább bontottuk 4,5 órán belüli tünetkezdettel, ébredési/ismeretlen tünetkezdettel, valamint ismertén 4,5 órán túli tünetkezdettel érkező betegcsoportokra. Neurológus szakorvos indikációjára az ébredési stroke/ismeretlen tünetkezdettel érkező betegcsoportban az MRI alapján összesen 10 esetben, az ismertén 4,5 órán túli tünetkezdettel érkező betegek között összesen 12 esetben lehetett reperfüziós terápiát indikálni.

Az MRI további előnye, hogy könnyebbé teszi a stroke-ot utánzó kórállapotok felismerését, és így az ezen esetekben indokolatlan IVT megelőzését (a stroke-ot utánzó kórállapot bizonyítása minden esetben a beteg részletes átvizsgálásához kötött, aminek az MRI fontos, de nem egyetlen alapköve).

Összefoglalva, az MRI First! projekt eddigi eredményei alapján elmondható, hogy az általunk kidolgozott stroke-MRI-protokollal pontos információt kapunk az infarktusmag és a perfúziós deficit méretéről és lokalizációjáról; a DWI/FLAIR-, valamint a DWI/PWI-különbség ismerete alapján kiszélesíthetjük az IVT, valamint a MT időablakát, így a reperfüziós terápiára potenciálisan alkalmas betegek körét; detektálhatjuk a szimptomás intracranialis vérzések kockázatát növelő állományi mikrovérzéseket; könnyebben felismerhetjük a stroke-ot utánzó kórállapotokat.

További céljaink között szerepel, hogy a 24 órás tünetkezdettel érkező, stroke iránydiagnózissal referált betegek részére az év minden napján 24 órán belül elérhető stroke-MR-ellátást tudjunk biztosítani. Célunk továbbá a kiterjesztett adatgyűjtés (demográfiai, komorbiditási adatok, a tünetkezdettől az ellátó helyre érkezésig eltelt idő, a beérkezéstől a képzés kezdetéig tartó idő, a képzés ideje, valamint a terápia megkezdéséig eltelt idő, a betegek állapotának szoros utánkövetése 24 órás kontroll-NIHSS és 90 napos mRs-értékekkel), ami nélkülözhetetlen egyrészt a minőségbiztosítás, másrészt az optimális betegszelekció meghatározása érdekében, a reperfüziós terápiára alkalmas betegek körének kiszélesítésében.

Vizsgálatunk további céljai közé tartozik a stroke-to-door (a tünetek kezdetétől a stroke-centrumba szállításig eltelt idő), a door-to-needle (a stroke-centrumba érkezéstől az IVT megkezdéséig eltelt idő), a door-to-puncture (a stroke-centrumba érkezéstől a MT megkezdéséig el-

telt idő) idők prospektív követése és rögzítése. Céljaink közé tartozik még a MT helyszínén esetlegesen elvégzett kiegészítő vizsgálatok tényének és eredményének rögzítése, a MT eredményességének regisztrálása.

Az MRI First! projekt során regisztráltuk a stroke-centruma érkezéstől a képzésig eltelt időt (medián 59 perc, IQR 36–97 perc). Egy korábbi tanulmányban, megfelelő infrastrukturális fejlesztéseket követően, a stroke-centrumba érkezéstől a képzésig eltelt idő értékét 54 percről egészen 35 percre tudták csökkenteni³⁸. Projektünk céljai közé tartozik a képzésig eltelt idő rövidítése, amivel hozzájárulhatunk az adekvát terápiáig eltelt idő rövidítéséhez is.

Limitációk

A COVID-pandémia által is befolyásolt humán és technikai korlátok miatt az elmúlt időszakban nem lehetett az év minden napján 24 órás MRI-ellátást biztosítani a 24 órán belüli tünetkezdettű stroke-betegek részére. Ezen oknál fogva a fennmaradó időben a stroke iránydiagnózissal érkező betegek hagyományos CT/CTA-vizsgálatban részesültek a stroke-kivizsgálás részeként, ami vizsgálatunk alapján és ismerve a stroke cirkadián variációját³⁹, valószínűleg nem jelentős méretű, de mégis megemlíten-dő szelekciós torzítást okoz.

További limitáció, hogy a betegek kis része a jelenleg érvényes Területi Ellátási Kötelezettség miatt nem a Semmelweis Egyetem Neurológiai klinikáján került felvételre és vizsgálatra, ezért a betegek szoros utánkövetése megszakadt, ami szintén torzíthatja adatainkat.

Fontos megemlíteni, hogy vizsgálatunkban nem regisztráltuk az MT-végzés helyére érkezési időt, így a door-to-puncture időt, továbbá a MT előtt esetlegesen elvégzett kiegészítő vizsgálatok tényét sem.

Adatbázisunk nem tartalmazza azon betegek adatait, akik estében minden igyekezetünk ellenére sem sikerült diagnosztikus értékű MR-vizsgálatot végeznünk, ezért kiegészítő CT/CTA-vizsgálat volt szükséges. Prospektív vizsgálatunk további részét képezi ezen adatok regisztrálása.

Kiemelten fontos célunk vizsgáló kapacitásaink bővítése, valamint a társszakmákkal való szorosabb együttműködés kialakítása, ezáltal a fenti torzító tényezők minimalizálása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS – Köszönetünket szeretnénk kifejezni az SE Orvosi Képzés Klinika, az SE Neurológiai Klinika, az SE Sürgősségi Orvostani Klinika, valamint az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet valamennyi munkatársának, akik áldozatos munkáján alapulva az MRI First! projekt megvalósulhatott.

Irodalom

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41(1):12-85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>
2. Jones AT, O'Connell NK, David AS. Epidemiology of functional stroke mimic patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2020;27(1):18-26. <https://doi.org/10.1111/ene.14069>
3. Hatzitolios A, Savopoulos C, Ntaios G, Papadidaskalou F, Dimitrakoudi E, Kosmidou M, et al. Stroke and conditions that mimic it: a protocol secures a safe early recognition. *Hippokratia* 2008;12(2):98-102.
4. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Goyal N, Uchino K, Chang J, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2015;46(5):1281-7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.009012>
5. Turc GB, Fischer P, Khatri U, Lobotesis P, Mazighi K, Schellinger M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal* 2019;4(1):6-12. <https://doi.org/10.1177/2396987319832140>
6. Vagal A, Wintermark M, Nael K, Bivard A, Parsons M, Grossman AW, et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: Pearls and pitfalls for real-world use. *Neurology* 2019;93(20):888-98. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008481>
7. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higgashida RT, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009;40(11):3646-78. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.192616>
8. Egészségügyi szakmai irányelv az akut ischaemiás stroke diagnosztikájáról és kezeléséről. *Ideggyogy Sz Proceedings* 2017;2(02):58-103.
9. Schlemm L, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Benefit of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with high cerebral microbleed burden. *Stroke*. 2020;51(1):232-9. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.027633>
10. Fiebich JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33(9):2206-10. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000026864.20339.cb>
11. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379(7):611-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>
12. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):24-34. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9543>
13. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(1):207-19. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.1.1750207>
14. Calamante F, Christensen S, Desmond PM, Ostergaard L, Davis SM, Connelly A. The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke* 2010;41(6):1169-74. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.580670>
15. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378(1):11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
16. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378(8):708-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
17. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019;380(19):1795-803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
18. Powers WJ, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):344-418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
19. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Presenting symptoms and onset-to-arrival time in patients with acute stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(6):494-502. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.022>
20. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(4):299-309. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70044-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70044-9)
21. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019;14(5):483-90. <https://doi.org/10.1177/1747493019840938>
22. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019;394(10193):139-47. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31053-0)
23. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padighioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6(1):I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
24. Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(8):e286-92. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.016>
25. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 2011;76(19):1662-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318219fb30>
26. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002;33(4):988-93. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000014585.17714.67>
27. Rai AT, Seldon AE, Boo S, Link PS, Domico JR, Tarabishy AR, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg* 2017;9(8):722-6. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012515>
28. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00163-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00163-x)
29. Schieda N, Blaichman J, Costa A, Glikstein R, Hurrell C, James M, et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 2018;5. <https://doi.org/10.1177/2054358118778573>

30. *Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al.* Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama* 2004;292(15):1823-30. <https://doi.org/10.1001/jama.292.15.1823>
31. *Kumar N.* Neuroimaging in superficial siderosis: an in-depth look. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(1):5-14. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1628>
32. *Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN.* Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):319-29. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0053-1>
33. *Appelros P, Stegmayr B, Terént A.* Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1082-90. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>
34. *Folyovich A, Vastagh I, Kéri A, Majoros A, Kovács KL, Ajtay A, et al.* Living standard is related to microregional differences in stroke characteristics in Central Europe: the Budapest Districts 8-12 Project. *International journal of public health* 2015;60(4):487-94. <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0674-y>
35. *Hurford R, Li L, Lovett N, Kubiak M, Kuker W, Rothwell P.* Prognostic value of “tissue-based” definitions of TIA and minor stroke: Population-based study. *Neurology* 2019;92(21):2455-61. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007531>
36. *Lieberman AL, Prabhakaran S.* Stroke Chameleons and Stroke Mimics in the Emergency Department. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(2):15. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0727-0>
37. *McClelland G, Rodgers H, Flynn D, Price CI.* The frequency, characteristics and aetiology of stroke mimic presentations: a narrative review. *Eur J Emerg Med* 2019;26(1):2-8. <https://doi.org/10.1097/mej.0000000000000550>
38. *Nolte C, Malzahn U, Kühnle Y, Ploner C, Müller-Nordhorn J, Möckel M.* Improvement of door-to-imaging time in acute stroke patients by implementation of an all-points alarm. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2013;22(2):149-53. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.004>
39. *Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M.* Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* 1998;29(9):1873-75. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.9.1873>

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Is it possible to evaluate upper and lower cervical interdependency on supine magnetic resonance imaging?

Hamza KARABAG¹ , Ahmet Celal IPLIKÇIOĞLU² ¹Harran University, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, Şanlıurfa, Turkey²BHT Clinic Istanbul TEMA Hospital, Department of Neurosurgery, Istanbul, Turkey | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0245> | www.elitmed.hu**Correspondent:**

Dr. Hamza KARABAG,
Harran University, Medical
Faculty, Department of Neuro-
surgery, Şanlıurfa, Turkey.
Telephone: +905056843818,
e-mail address:
hamzakarabag@yahoo.com
<https://www.orcid.org/0000-0001-0091-5571-1326>

Érkezett:

2022. július 15.

Elfogadva:

2022. augusztus 7.

Background and purpose – There is a significant correlation between the upper and lower cervical alignments associated with a compensatory mechanism to maintain horizontal gaze. Evaluating this correlation before cervical fusion operations is essential, particularly in the upper cervical region, to prevent the occurrence of postoperative malalignment. This study was designed to investigate whether evaluating the interdependency between the upper and lower cervical alignments on neutral supine magnetic resonance imaging (MRI) or supine MRI with neck extension is possible.

Methods – This study included 36 male and 30 female volunteers without symptoms aged between 16 and 60 years. Cervical radiographic images and supine cervical spinal MRI scans were obtained twice on the neutral supine position and on the supine position with pillows placed at 5 cm high under the shoulder. Cervical lordosis (CL) (C2–7 Cobb angle), C0–2 Cobb angle, C2–7 sagittal vertical axis (C2–7SVA), T1 slope (T1S), and T1 slope minus CL (T1S–CL (C2S)) were measured from the imaging sets from each patient, including X-ray images and two MRI scans, and the main values were obtained. The mean values of the measurements from the radiographic images were compared with those obtained from MRI scans using Student's *t*-test. The agreement between the parameters (C0–2 Cobb angle, CL Cobb angle, and T1S–CL) obtained from the radiographic images and MRI scans was evaluated using Pearson correlation analysis.

Felső és alsó cervicalis interdependencia értékelése fekvő testhelyzetben készült MR-képkalkotáson

Karabag H, MD; Iplikçioğlu AC, MD

Háttér és cél – Jelentős összefüggés van a felső és alsó cervicalis gerincszakasz kiegyenesedése között, ami a horizontális tekintet fenntartására irányuló kompenzációs mechanizmushoz kapcsolódik. E korreláció értékelése a nyaki fúziós műtétek előtt alapvető fontosságú a posztoperatív rendellenességek előfordulásának megelőzése érdekében, különösen a felső cervicalis régióban. E tanulmány célja annak vizsgálata volt, hogy a felső és alsó cervicalis tájolás közötti összefüggés értékelése lehetséges-e neutrális, fekvő mágnesesrezonancia-képkalkotás (MRI) vagy nyaknyújtással kombinált fekvő MR-vizsgálat során.

Módszerek – A vizsgálatban tünetmentes önkéntesek vettek részt (36 férfi és 30 nő, 16 és 60 év közötti életkor). Nyaki röntgenfelvételeket és fekvő nyaki gerinc-MR-vizsgálatokat végeztünk kétszer neutrális fekvő helyzetben és fekvő helyzetben, a váll alá helyezett 5 cm magas párnákkal. A nyaki lordosist (CL) (C2–7 Cobb-szög), a C0–2 Cobb-szöget, a C2–7 sagittalis vertikális tengelyt (C2–7SVA), a T1 meredekség (T1S) és a T1 meredekség mínusz CL-értéket [T1S–CL (C2S)] megmértük mindegyik betegről készült képkalkotó sorozaton, beleértve a röntgenfelvételeket és a két MR-vizsgálatot, így kaptuk meg a fő értékeket. A röntgenfelvételekből származó mérések átlagértékeit Student's *t*-próbával hasonlítottuk össze az MR-vizsgálatokból kapott értékekkel. A röntgenfelvételekből és az MR-vizsgálatokból kapott paraméterek (C0–2 Cobb-szög, CL Cobb-szög és T1S–CL) közötti egyezést Pearson-féle korrelációs elemzéssel értékeltük.

Results – Pearson correlation analysis revealed significant correlations between the C0–2 and C2–7 Cobb angles in standing X-ray and neutral MRI values ($r = -0.425$ and -0.397 , respectively). In plain radiography and MR studies, the T1 slope was correlated with the C2–7 angle ($r = 0.4824$, 0.734 , and 0.702 , respectively). The C2 slope values were also significantly correlated with the C0–2 Cobb angle in standing X-ray and neutral MRI images ($r = 0.5595$ and 0.5719 , respectively). There were significant correlations between the C2 slope and C2–7 Cobb angles in all modalities ($r = -0.5645$, -0.7917 , and -0.8526).

Conclusion – Negative correlations between the upper and lower cervical alignments are also present in supine MRI studies, consequently in the supine position, with statistical significance. The C2 slope is an important cervical spine parameter that is significantly correlated with both the C0–2 and CL Cobb angles. The C2 slope can be used to evaluate the interdependency of the upper and lower cervical alignments.

Keywords: supine, magnetic resonance imaging, standing, interdependency of the upper and lower spine

Eredmények – A Pearson-féle korrelációs elemzés szignifikáns korrelációt mutatott az álló röntgenfelvételeken és a neutrális MR-vizsgálaton mért értékek – a C0–2 és C2–7 Cobb-szögek – között ($r = -0,425$, $-0,397$, illetve $-0,397$). A sima röntgen- és MR-vizsgálatokban a T1 meredekség korrelált a C2–7 szöggel ($r = 0,4824$; $0,734$, illetve $0,702$). Szintén szignifikánsan korreláltak az álló röntgen- és neutrális MR-felvételeken a C2 meredekség értékei a C0–2 Cobb-szöggel ($r = 0,5595$ és $0,5719$). A C2 meredekség és a C2–7 Cobb-szögek között minden modalitásban szignifikáns korreláció volt ($r = -0,5645$; $-0,7917$ és $-0,8526$).

Következtetés – A felső és az alsó cervicalis gerinckiegyenesedés közötti statisztikailag szignifikáns negatív korrelációk a fekvő MR-vizsgálatban, következésképpen a háton fekvő helyzetben is jelen vannak. A C2 meredekség fontos cervicalis gerincparaméter, ami szignifikánsan korrelál mind a C0–2-, mind a CL Cobb-szöggel. A C2 meredekség használható a felső és az alsó nyaki gerincszakasz kiegyenesedése közötti interdependencia értékelésére.

Kulcsszavak: hanyatt fekvő testhelyzet, mágneses rezonanciás képalkotás, álló testhelyzet, felső és alsó gerincszakaszok interdependenciája

The cervical spine is the most mobile part of the spine, and its main functions include bearing the weight of the head and maintaining a horizontal gaze with head and neck movements^{1,2}. The cervical spine is divided into two sections: upper (C0–2) and lower (C2–7).

There is a significant negative correlation between the upper and lower cervical alignments associated with a compensatory mechanism for maintaining horizontal gaze^{3–6}. Therefore, evaluating this correlation before cervical fusion operations is essential, particularly in the upper cervical region, to prevent the occurrence of post-operative misalignment^{7–9}.

Classically, this evaluation is performed by measuring the cervical angles or parameters on standing plain radiography. However, some authors considered that supine magnetic resonance imaging (MRI) is a good alternative to standing X-ray for measuring cervical sagittal parameters, although there is a significant difference in most equivalent parameters obtained from

the two modalities^{10–14}. In contrast, most cervical fusion operations are performed with the patients in the supine or prone position, without axial loading. We have recently shown that Cervical lordosis (CL) in the standing position could be simulated in the supine position by extending the neck and placing a 5-cm-high pillow under the patient's shoulder¹⁵. Therefore, this study was designed to investigate to determine whether neutral supine MRI and supine MRI with neck extension could be used to evaluate the interdependency between the upper and lower cervical alignments using the Cobb angle method. The Cobb angle method is the most widely used measurement technique for assessing spinal deformities and the physiological curves of the spine in the sagittal or coronal plane. The Cobb angle is the angle between the upper or lower endplate of two chosen vertebrae. The importance of the C2 and T1 slopes, with two cervical markers in the supine position, was also evaluated.

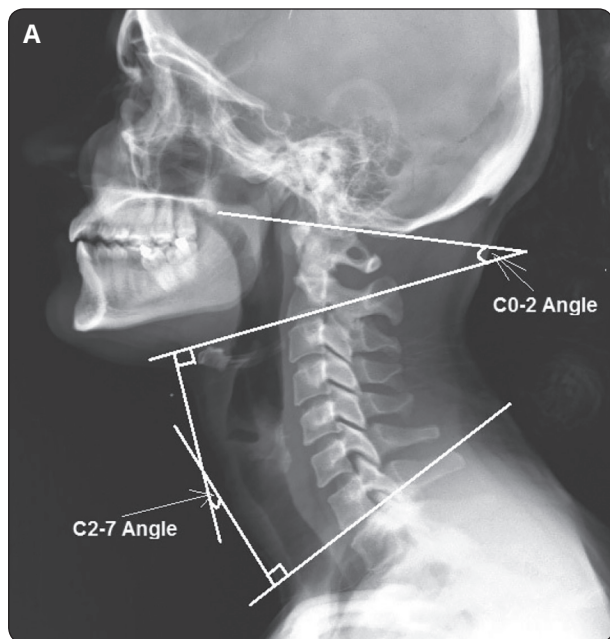


Figure 1.A C2-7 Cobb angle and C0-2 Cobb angle

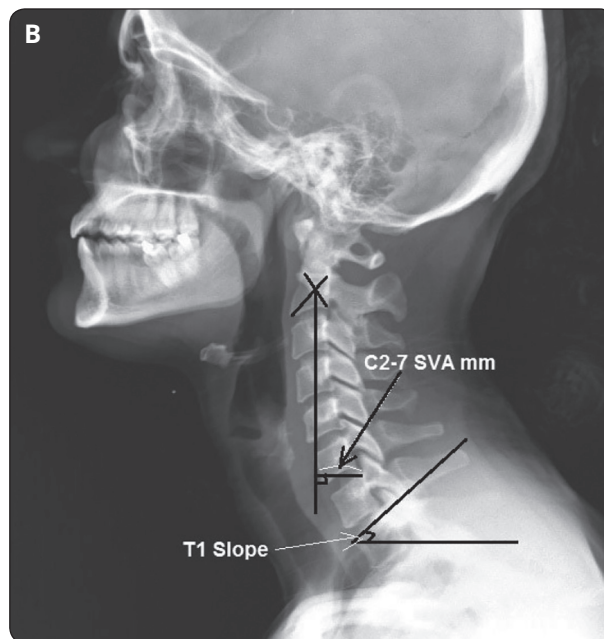


Figure 1.B C2-7 sagittal vertical axis and T1 slope

Materials and methods

This cross-sectional study was conducted at the Department of Neurosurgery. The study protocol, which was according to the ethical principles for human investigations as outlined by the second Declaration of Helsinki, was reviewed and approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from all patients.

This study included 36 male and 30 female volunteers without symptoms aged between 16 and 60 years (the average age of the subjects was 36.3 ± 11.2 years). Subjects who were overweight and had a history of spinal surgery, infection, trauma, and medical diseases that may affect the spine, such as rheumatoid arthritis and neurovascular diseases, were excluded. After plain cervical radiography was performed, subjects with cervical deformity and spondylosis were also excluded.

Cervical radiographs and images in two sessions of MRI of the cervical spine were obtained from all subjects. Supine MRI scans of the cervical spine were performed twice on the neutral supine position and on the supine position with 5-cm-high pillows placed under the shoulder. Direct radiographic images were acquired from a distance of 72 inches by focusing on the C4 vertebrae. MRI was performed using a 1.5 T unit (Magnetom Symphony, A Tim System; Siemens, Erlangen, Germany) and quadrature transmit/receive heat coil. Midline T2-weighted images (repetition time, 4.120 ms; echo time, 100 ms) were used for the measurements. A standard head stabilizer was used for the neutral MRI examination. Pillows measuring 5 cm in height were placed separately under the patients' shoulders.

CL, C0-2 Cobb angle, C2-7 sagittal vertical axis (SVA), and T1S were measured thrice at different time points from the imaging sets of each patient, including X-ray images and two MRI scans, by H.K. and A.C.I., and the main values were obtained. These values were obtained according to the following parameters: 1., CL: The Cobb angle between the lines of the C2 and C7 lower endplates; 2., C0-2 Cobb angle: The Cobb angle between the lines of McGregor (the line between the posterior edge of the hard palate and the most caudal point of the occipital bone) and C2 lower endplate (**Figure 1.A**); 3., C2-7 SVA: The distance between the vertical lines from the center of C2 and the posterior upper edge of C7 (**Figure 1.B**); 4., T1S: The angle between the line of the T1 upper endplate and the horizontal line; 5., T1S-CL (C2 slope): The T1S angle minus the CL angle. This value was calculated by subtracting the CL Cobb angle from T1S.

T1S-CL is an approximation of the C2 slope (in this article, T1S-CL and C2S were used interchangeably).

Both authors measured all cervical spinal alignment parameters thrice at different time points. The mean measurement values from the radiographic images were compared with those obtained from the MRI scans using Student's *t*-test. The agreement between the parameters (i.e., C0-2 Cobb angle, CL Cobb angle, and C2S) obtained from the radiographic images and MRI scans was evaluated using Pearson correlation analysis. Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0, was used to analyze the results, and *p*-values of less than 0.05 were used to indicate statistical significance.

Table 1. Mean values and standart deviation of cervical sagittal parameters their comparisons and correlattions

		p	r	
C2–7 Angle				
X-Ray	15.6 ± 9.2			
Neutral MR	4.6 ± 10.1	0.021	0.752	S
Extension MR	16.3 ± 11.4	0.425	0.718	S
C0–2 Angle				
X-Ray	23.3 ± 7.1			
Neutral MR	15.2 ± 7.7	0.029	0.0502	NS
Extension MR	14.2 ± 7	0.024	-0.0239	NS
SVA (mm)				
X-Ray	14.2 ± 6.1			
Neutral MR	5.4 ± 9	0.019	0.535	S
Extension MR	-0.3 ± 6.1	0.009	0.493	S
T1 Slope				
X-Ray	20.9 ± 8.7			
Neutral MR	15.3 ± 11.5	0.035	0.910	S
Extension MR	19.2 ± 10.5.1	0.240	0.788	S
T1S–C2–7 Angle (C2 Slope)				
X-Ray	5.3 ± 8.1			
Neutral MR	10.7 ± 12	0.041	0.390	S
Extension MR	2.9 ± 9.8	0.120	0.0695	NS

p: Student t test, r: Pearson correlation analysis, S: significant, NS: non-significant

Results

Table 1 shows the average values of the cervical sagittal parameters, statistical differences, and correlations between the values from the standing X-ray images and those from the MRI scans (neutral and extended). The average CL Cobb angle was $15.6^\circ \pm 9.2^\circ$, $4.6^\circ \pm 10.1^\circ$, and $16.3^\circ \pm 11.4^\circ$ in the standing X-ray, neutral MRI, and extension MRI scans, respectively. The average C0–2 Cobb angle was $23.3^\circ \pm 7.1^\circ$, $15.2^\circ \pm 7.7^\circ$, and $14.2^\circ \pm 7^\circ$ in the standing X-ray, neutral MRI, and extension MRI scans, respectively (**Figure 2**).

The average CL Cobb angle, T1S, and C2S values from the standing X-ray and extension MRI scans were similar to their equivalents. All other parameters from MR studies were different from those of the standing X-ray images.

Except for the C0–2 Cobb angles and C2S from the extension MRI scans, all parameters from MR studies were correlated with their standing X-ray equivalents. Pearson correlation analysis showed significant correlations between the C0–2 and C2–7 Cobb angles in the standing X-ray and neutral MRI values ($r = -0.425$ and 0.397 , respectively), although no significant correlation

was found between the C0–2 and CL Cobb angles in the extension MRI scans (**Table 2**). T1S was correlated with the CL Cobb angle in plain radiography and MRI studies ($r = 0.4824$, 0.734 , and 0.702 , respectively) (**Table 3**). C2S values were also significantly correlated with the C0–2 Cobb angle in the standing X-ray and neutral MRI scans ($r = 0.5595$ and 0.5719 , respectively) (**Table 4**). There were significant correlations between C2S and the CL Cobb angle in all modalities ($r = -0.5645$, -0.7917 , and -0.8526). The correlations between C2S and the CL Cobb angle were greater in MRI studies than those in standing X-ray.

Discussion

Standing X-ray used for measuring cervical sagittal parameters has two major disadvantages. The first is the radiation effect, and the second is the unclear visibility of anatomical landmarks, such as the T1 vertebral body and the upper edge of the sternum because of the superposition of the shoulders¹⁰. Therefore, some authors have used MRI to measure cervical alignment parameters. However, such studies are few and usually focused on CL and the following parameters: thoracic inlet angle

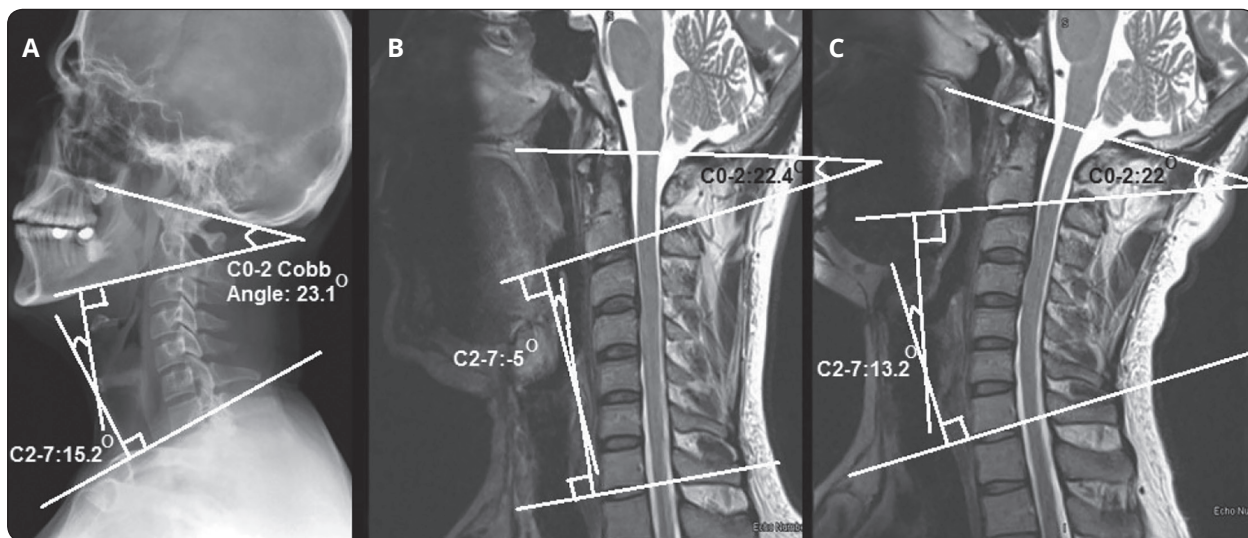


Figure 2. X-ray (A), Neutral MRI (B) and extending MRI (C)

Table 2. Correlation analysis of C0-2 and C2-7 Cobb angles measured on different modalities

	X-Ray		Neutral-MR		Extension-MR	
C0-2/C2-7	-0.425	S	-0.3933	S	-0.3250	NS

S: significant, NS: non-significant

(TIA), T1S, and neck tilt (NT), which could be better measured using MRI¹⁶. Despite some conflicts, it is generally accepted that there is a significant difference in the parameters obtained from X-ray from those obtained from MRI, except for T1A and NT¹⁶. The differences are due to the absence of the axial loading effect of the head. T1A is a relatively constant parameter not

influenced by positions, such as flexion and extension, because of the motionless bony circle, including the first ribs, upper sternum, and T1 body. The effect of the flexion and extension positions on cervical parameters are well known and reverse¹⁷⁻¹⁹. All parameters, except for T1A and NT, change significantly according to positions. However, changes in the supine position are more complex. In the supine position, the flexion effect occurs on C0-2 and CL, whereas the extension effect is present on C2-7 SVA and T1S. The mean CL, C0-2 Cobb angle, C2-7 SVA, and T1S values from MRI are significantly lower than those from upright radiography. The mean T1S-CL (C2S) value is greater on MRI be-

Table 3. Correlation between T1 slope and upper and lower cervical angles

	X-Ray		Neutral-MR		Extension-MR	
T1S/C0-2	r: -0.1015	NS	r: -0.541	S	r: -0.217	NS
T1S/C2-7	r: 0.4804	S	r: +0.734	S	r: 0.702	S
T1S/C2-7 SVA	r: 0.4827	S	r: -0.0985	NS	r: -0.2267	NS

S: significant, NS: non-significant

Table 4. Correlation between C2-slope and upper and lower cervical angles

	X-Ray		Neutral-MR		Extension-MR	
C2 Slope /C0-2	0.5595	S	0.5719	S	0.1465	NS
C2 Slope /C2-7	-0.5645	S	-0.7917	S	-0.8526	S
C2 Slope /C2-7 SVA	0.7473	S	0.2728	NS	0.1309	NS

S: significant, NS: non-significant

cause a decrease in CL is more than that in T1S. Furthermore, statistically significant correlations were observed between the same parameters from standing X-ray and neutral MRI, except for the C0–2 Cobb angle. The C0–2 Cobb angle was measured in only one study comparing X-ray and MRI measurements of cervical sagittal parameters. *Oshina et al.* found a significant correlation between the C0–2 values obtained from standing X-ray and those obtained from supine MRI, which is in contrast to our findings¹¹. In extension MRI, we attempted to neutralize the flexion effect of the supine position on CL. The mean CL, T1S, and T1S-CL values obtained from standing X-ray and extension MRI were similar. However, the mean CL, C2–7 SVA, and T1S values obtained from X-ray and extension MRI were correlated significantly. The importance of MRI examination in the supine position with neck extension and flexion is also well-known^{20,21}. The so-called dynamic supine MRI was introduced in the 1980s. It is preferred particularly in cases of spondylotic myelopathy because the cervical canal is narrowed by 10%–23% on extension. In some studies, specific neck angles were recommended or purpose-built devices were used in dynamic MRI. Others preferred the maximum cervical extension or flexion²¹. However, dynamic MRI has rarely been used to simulate upright cervical alignment in the supine position¹⁵.

The correlation between the C0–2 and CL Cobb angles is a simple evidence for the interdependency between the upper and lower cervical alignments. However, this correlation was reported as weak and lower in men and patients with symptoms^{3–6}. According to *Oshina et al.*, the C0–2 Cobb angle is correlated with the CL Cobb angle measured on X-ray, but not on MRI¹¹.

In this study, correlations between the C0–2 and CL Cobb angles were $r = -0.425$, -0.393 , and -0.3250 in the standing X-ray, supine neutral MRI, and extension MRI scans, respectively. The correlations were stronger in X-ray and neutral MRI scans than in extension MRI.

The development of subaxial kyphosis or decreased lordosis and swan neck deformity following atlantoaxial or occipitocervical fusion is well-known^{7–9,22–24}. *Toyama et al.* reported that 33% of patients had malalignment of the subaxial cervical spine after atlantoaxial arthrodesis²³. *Matsunaga* reported that the rate of subaxial cervical malalignment following occipitoaxial fusion was 13%²². These findings suggest a relationship between the upper and lower cervical alignments associated with a compensatory mechanism. *Nojiri et al.* found a weak negative correlation between C0–2 and CL alignments and concluded that if the C0–2 Cobb angle increases, the alignment of the lower cervical spine becomes kyphotic and vice versa³. Later, *Guo et al.* also reported negative correlations between the C0–2 and CL Cobb angles and between the C1–2 and CL Cobb angles⁴.

The former correlation was stronger. In both studies, the subjects were asymptomatic. In 2015, *Nuñez-Perrieria et al.* revealed significant correlations between the CL and C0–2 Cobb angles and the CL and C1–2 Cobb angles in asymptomatic, symptomatic, and surgically treated patients⁶. Upper cervical angles were also correlated with the C7 slope.

According to *Nuñez-Perrieria et al.*, total lordosis (C0–7 Cobb angle) is approximately 30°, and 40% of total lordosis is provided by C0–2 lordosis⁶. In this study, total lordosis were 39° and 20° in standing X-ray and neutral supine MRI, respectively. Upper CL consists of 60% and 79% of total lordosis on standing X-ray and neutral supine MRI, respectively. However, similar results from standing X-ray and MR studies have been reported^{11,16}.

T1S is a marker for predicting the lower cervical alignment, thoracic kyphosis, and overall sagittal balance^{25–27}. T1S is strongly correlated with the CL Cobb angle and C2–7 SVA. Some authors prefer using the C7 slope instead of T1S because the shoulders can obscure the T1 upper endplate on standing cervical radiography⁶. In MRI studies, the T1 slope can be measured easily. *Nuñez-Perrieria* also found a significant correlation between the C7 slope and C0–2 Cobb angle⁶. It is generally accepted that there was no correlation between the T1 slope and C0–2 Cobb angle, although it was present in the neutral MRI group in this study.

C2 S (T1S-CL Cobb angle) is a relatively new parameter linking the occipitocervical and cervicothoracic spines^{28–30}. It is a mathematical approximation of T1S minus the CL angle, inspired from PI-LL³¹. It is significantly correlated with cervical alignment, the neck disability index, and patient-reported health-related quality of life scores³². It is also a modifier of cervical deformity²⁹. In this study, the mean C2S value from MRI scans was greater than that from standing X-ray, as in a previous study. C2S was also significantly correlated with the C0–2 and CL Cobb angles in the X-ray and neutral MRI groups. To predict the upper and lower cervical alignments, we believe that C2S is more important than T1S.

In this study, we investigated the interdependency between the upper and lower cervical alignments in subjects without symptoms. However, the cervical curvature is influenced by thoracic and thoracolumbar malalignments.

In patients with thoracic hypokyphosis, CL decreases, whereas, in patients with hyperkyphosis, cervical hyperlordosis occurs to maintain horizontal gaze²⁹. Similar effects of thoracolumbar malalignment on CL were reported in adult patients with spinal deformity and adolescent patients with idiopathic scoliosis. If changes in CL are sufficient to maintain horizontal gaze in these patients, the C0–2 Cobb angle remains constant at approximately

30°. C0–2 Cobb angle values of >30° indicate that the upper cervical spine alignment was recruited^{33–34}.

However, this study has some limitations. First, the number of subjects was small. Another important limitation is the lack of basic knowledge about the C0–2 and C2S values from MRI studies. According to *Staub et al.*, C2S should be $16.5^\circ \pm 2^\circ$; however, no MRI study on the normative values of C2S was conducted³².

Conclusion

A statistically significant negative correlation between the upper and lower cervical alignments is also present in

MRI studies in the supine position. Supine MRI and intraoperative X-ray with the patient in the supine position are valuable for assessing this relationship. Our findings may be useful for surgical planning and research designing. C2S is an important cervical spine parameter that is significantly correlated with both the C0–2 and CL Cobb angles. C2S can be used to evaluate the interdependency between the upper and lower cervical alignments.

FUNDING – None.

CONFLICT OF INTEREST – The authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

References

1. *Tan LA, Riew DK, Traynelis VC.* Cervical Spine Deformity-Part 1: Biomechanics, radiographic parameters, and classification. *Neurosurgery* 2017;81(2):197-203. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx249>
2. *Azimi P, Yazdaniyan T, Benzel EC, Hai Y, Montazeri A.* Sagittal balance of the cervical spine: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2021;(6):1411-39. <https://doi.org/10.1007/s00586-021-06825-0>
3. *Nojiri K, Matsumoto M, Chiba K, Maruiwa H, Nakamura M, Nishizawa T, Toyama Y.* Relationship between alignment of upper and lower cervical spine in asymptomatic individuals. *J Neurosurg* 2003;(1 Suppl):80-3. <https://doi.org/10.3171/spi.2003.99.1.0080>
4. *Guo Q, Ni B, Yang J, Liu K, Sun Z, Zhou F, Zhang J.* Relation between alignments of upper and subaxial cervical spine: a radiological study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131(6):857-62. <https://doi.org/10.1007/s00402-011-1265-x>
5. *Sherekar SK, Yadav YR, Basoor AS, Baghel A, Adam N.* Clinical implications of alignment of upper and lower cervical spine. *Neuro India* 2006;54(3):264-7. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.27149>
6. *Núñez-Pereira S, Hitzl W, Bullmann V, Meier O, Koller H.* Sagittal balance of the cervical spine: an analysis of occipitocervical and spinopelvic interdependence, with C-7 slope as a marker of cervical and spinopelvic alignment. *J Neurosurg Spine* 2015;23(1):16-23. <https://doi.org/10.3171/2014.11.SPINE14368>
7. *Yoshimoto H, Ito M, Abumi K, Kotani Y, Shono Y, Takada T, Minami A.* A retrospective radiographic analysis of subaxial sagittal alignment after posterior C1-C2 fusion. *Spine (Phila Pa)* 1976;29(2):175-81. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000107225.97653.CA>
8. *Mukai Y, Hosono N, Sakaura H, Fujii R, Iwasaki M, Fuchiya T, et al.* Sagittal alignment of the subaxial cervical spine after C1-C2 transarticular screw fixation in rheumatoid arthritis. *J Spinal Disord Tech* 2007;20(6):436-41. <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e318030ca3b>
9. *Huang J, Qian B, Qiu Y, Yu Y, Ni H.* Surgical overreduction and hyperlordotic fusion of C1-C2 joint are associated with cervical sagittal malalignment. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2017;137:1631-9. <https://doi.org/10.1007/s00402-017-2814-8>
10. *Dong Lee H, Jeon C, Chung N, Kwon H.* Comparative analysis of three imaging modalities for evaluation of cervical sagittal alignment parameters: A validity and reliability study. *Spine (Phila Pa)* 1976) 2017;42(24):1901-7. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002256>
11. *Oshina M, Tanaka M, Oshima Y, Tanaka S, Daniel Riew KD.* Correlation and differences in cervical sagittal alignment parameters between cervical radiographs and magnetic resonance images. *European Spine Journal* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5550-z>
12. *Xing R, Zhou G, Chen Q, Liang Y, Jian Dong J.* MRI to measure cervical sagittal parameters: a comparison with plain radiographs. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017;137(4):451-5. <https://doi.org/10.1007/s00402-017-2639-5>
13. *Cheng J, Liu P, Sun D, Ma Z, Liu J, Wang Z, Mou J.* Correlation of cervical and thoracic inlet sagittal parameters by MRI and radiography in patients with cervical spondylosis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14393. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014393>
14. *Bae SH, Son DW, Lee SH, Lee JS, Lee SW, Song GS.* Can supine magnetic resonance imaging be an alternative to standing lateral radiographs for evaluating cervical sagittal alignment? *Korean J Neurotrauma* 2020;16(2):226-34. <https://doi.org/10.13004/kjnt.2020.16.e18>
15. *Karabag H, Iplikçioğlu AC.* Simulating upright cervical lordosis in the supine position. *Acta Orthopaedica Belgica (In Press)*.
16. *Qiao J, Zhu F, Liu Z, Xu L, Zhu Z, Qian B, et al.* Measurement of Thoracic Inlet Alignment on MRI: Reliability and the Influence of Body Position. *Clin Spine Surg* 2017;30(4): E377-E380. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000306>
17. *Konishi T, Endo K, Aihara T, Matsuoka Y, Suzuki H, Takamatsu T, et al.* Effect of cervical flexion and extension on thoracic sagittal alignment. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2019;27(3):1-5. <https://doi.org/10.1177/2309499019876999>
18. *Tamai K, Buser Z, Paholpak P, Sessumpun K, Hsieh PC, Nakamura H, et al.* MRI kinematic analysis of T1 sagittal motion between cervical flexion and extension positions in 145 patients. *European Spine Journal* 2018;27:1034-41. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5385-z>
19. *Janusz P, Tyrakowski M, Glowka P, Offoha R, Siemionow K.* Influence of cervical spine position on the radiographic parameters of the thoracic inlet alignment. *European Spine Journal* 2015;24:2880-84. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-4023-x>
20. *Xu N, Wang S, Yuan H, Liu X, Liu Z.* Does dynamic supine magnetic

- resonance imaging improve the diagnostic accuracy of cervical spondylotic myelopathy? A review of the current evidence. *World Neurosurgery*. Volume 100, April 2017, Pages 474-479
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.047>
21. *Chen CJ, Hsu HL, Niu CC, Chen TY, Chen MC, Tseng YC, et al.* cervical degenerative disease at flexion-extension MR imaging: Prediction criteria. *Radiology* 2003;227(1):136-42.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2271020116>
 22. *Matsunaga S, Onishi T, Sakou T.* Significance of occipitoaxial angle in subaxial lesion after occipitocervical fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(2):161-5.
<https://doi.org/10.1097/00007632-200101150-00010>
 23. *Toyama Y, Matsumoto M, Chiba K, Asazuma T, Suzuki N, Fujimura Y, et al.* Realignment of postoperative cervical kyphosis in children by vertebral remodeling. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19(22):2565-70.
<https://doi.org/10.1097/00007632-199411001-00012>
 24. *Passias PG, Wang S, Kozanek M, Wang S, Wang C.* Relationship between the alignment of the occipitoaxial and subaxial cervical spine in patients with congenital atlantoxial dislocations. *J Spinal Disord Tech* 2013;(1):15-21.
<https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e31823097f9>
 25. *Hardacker JW, Shuford RF, Capicotto PN, Pryor PW.* Radiographic standing cervical segmental alignment in adult volunteers without neck symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(13):1472-80; discussion 1480.
<https://doi.org/10.1097/00007632-199707010-00009>
 26. *Knott PT, Mardjetko SM, Techy F.* The use of the T1 sagittal angle in predicting overall sagittal balance of the spine. *Spine J* 2010;10(11):994-8.
<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2010.08.031>
 27. *Lee SH, Kim K, Seo E, Suk K, Kwack Y, Seok Son E.* 2012; The influence of thoracic inlet alignment on the craniocervical sagittal balance in asymptomatic adults. *J Spinal Disord Tech*. Apr;25(2): E41-7.
<https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e3182396301>
 28. *Ames CP, Smith JS, Eastlack R, Blaskiewicz DJ, Shaffrey CI, Schwab F, et al.* International Spine Study Group. Reliability assessment of a novel cervical spine deformity classification system. *J Neurosurg Spine* 2015;23(6):673-83.
<https://doi.org/10.3171/2014.12.SPINE14780>
 29. *Diebo BG, Challier V, Henry JK, Oren JH, Spiegel MA, Vira S, et al.* Predicting cervical alignment required to maintain horizontal gaze based on global spinal alignment. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(23):1795-800.
<https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001698>
 30. *Protosaltis TS, Lafage R, Vira S, Sciubba D, Soroceanu A, Hamilton K, et al.* International Spine Study Group. Novel angular measures of cervical deformity account for upper cervical compensation and sagittal alignment. *Clin Spine Surg* 2017;30(7): E959-E967.
<https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000554>
 31. *Protosaltis TS, Ramchandran S, Tishelman JC, Smith JS, Neuman BJ, Gregory M, et al; International Spine Study Group.* The importance of C2 slope, a singular marker of cervical deformity, correlates with patient-reported outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;45(3):184-92.
<https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003214>
 32. *Staub BN, Lafage R, Kim HJ, Shaffrey CI, Mundis GM, Hostin R, et al; International Spine Study Group.* Cervical mismatch: the normative value of T1 slope minus cervical lordosis and its ability to predict ideal cervical lordosis. *J Neurosurg Spine* 2018;30(1):31-7.
<https://doi.org/10.3171/2018.5.SPINE171232>
 33. *Akbar M, Almansour H, Lafage R, Diebo BG, Wiedenhofer B, Schwab F, et al.* Sagittal alignment of the cervical spine in the setting of adolescent idiopathic scoliosis. *J Neurosurg Spine* 2018;29:506-14. <https://doi.org/10.3171/2018.3.SPINE171263>
 34. *Passias PG, Alas H, Lafage R, Diebo BG, Chern I, Ames CP, et al.* Global spinal deformity from the upper cervical perspective. What is "Abnormal" in the upper cervical spine? *J Craniovertebr Junction Spine* 2019;10(3):152-9.
https://doi.org/10.4103/jcvjs.JCVJS_71_19

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Impact of COVID-19 on neurotrauma cases, mortality rates, and rebound effect: a monocenter retrospective study

Dávid SÜVEGH¹ , Ádám JUHÁSZ¹ , Dániel Sándor VERES² ,
Árpád VIOLA^{1,3} ¹Semmelweis University, Department of Traumatology, Budapest²Semmelweis University, Department of Biophysics and Radiation Biology, Budapest³Department of Neurosurgery and Neurotraumatology, Dr. Manninger Jenő Trauma Centre, Budapest | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0253> | www.elitmed.hu**Correspondent:**

Dr. Árpád VIOLA,
Department of Neurosurgery
and Neurotraumatology,
Dr. Manninger Jenő Trauma
Centre, 1081 Budapest,
Fiumei út 17.
Mobile: +36 70 245 5932
E-mail: arpadviola@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8875-8657>

Érkezett:

2022. november 10.

Elfogadva:

2023. április 8.

Background and purpose – We retrospectively studied the development of neurotrauma case numbers during the COVID-19 pandemic in the largest trauma center in Hungary and compared them to the data of the previous year. We hypothesized that the decrease in the number of neurotrauma cases during the restrictions would subsequently lead to a significant increase in a so-called rebound phenomenon. Our goal was to better understand the effect of the pandemic and the restrictive measures on neurotrauma admissions to help better prepare for a new pandemic or for other mobility restrictions.

Methods – We compiled daily case numbers from January 1, 2019, to April 30, 2021, which included the treatment of 861 patients with spinal trauma and 1244 patients with head injuries from 2019 to 2020, and 871 and 1255 patients with spinal trauma and head injuries, respectively, from March 2020 to April 30, 2021. The parameters studied were patients' age, admission date and time from injury to admission. We also conducted a minimum 3-month follow-up study with patients admitted during the pandemic to determine the changes in the hazard ratio of mortality.

Results – We found that in each wave of the pandemic, during the restrictive measures, neurotrauma case numbers decreased. After the first restrictions, we observed a clinically relevant rebound effect among spinal trauma patients. The main findings of the follow-up were that the hazard ratio of mortality

Akut neurotraumatológiai betegellátás számszerű alakulása a SARS-CoV-2-pandémia tükrében

Süvegh D; Juhász Á; Veres DS, PhD; Viola Á, MD, PhD

Háttér és cél – Kutatásunkban retrospektív módon megvizsgáltuk a Covid-19-pandémia alatt a neurotraumatológiai esetek változását Magyarország legnagyobb traumatológiai központjában, és összevetettük a járványt megelőző év adataival. Feltételezésünk szerint a kijárási korlátozások alatti esetszámcsökkenés a korlátozások feloldása után a sérültek számának emelkedéséhez vezet, melyre többen „rebound-effect”-ként hivatkoznak. Kutatásunk célja, hogy jobban megértsük a Covid-19-világjárvány, valamint a korlátozó intézkedések hatását a neurotraumatológiai esetek számbeli alakulására, hogy az ellátórendszer egy következő járvány vagy egyéb kijárási korlátozások esetén felkészült legyen.

Módszerek – Összegyűjtöttük a napi neurotraumatológiai esetszámokat 2019. január 1. és 2021. április 30-a között. 861 beteget láttunk el gerincsérüléssel, és 1244 beteget koponyatraumával 2019-től 2020-ig, valamint 871 gerincsérültet és 1255 koponyasérültet 2020 márciusától 2021. április végéig. A vizsgált paraméterek a beteg kora, felvételi dátuma és a sérüléstől a felvételig eltelt idő voltak. Emellett a járvány alatt felvett betegek esetében egy legalább három hónapos utánkövetést végeztünk a túlélésbeli különbség meghatározása céljából.

Eredmények – Adataink alapján elmondható, hogy a járvány minden hullámában, a kijárási korlátozások alatt a neurotraumatológiai esetek száma számottevően csökkent. Az első hullám után megfigyeltünk egy klinikailag figyelemreméltó „rebound-

for COVID-19 infected patients was 2.5 ($p < 0.001$), compared with the mortality hazard ratio of COVID-19-negative patients.

Conclusion – Restrictions during the pandemic significantly reduced population mobility helping slow down the spread of the virus and give time to healthcare systems to better prepare. At the same time, it also reduced the number of new neurotrauma cases. In case of spinal trauma patients, a rebound effect was observed after the restrictions, which may be due to increased mobility, activity and travel. The restrictive measures reduced trauma cases effectively, while not increased the time from injury to admission.

Keywords: COVID-19, neurotrauma, rebound effect, lockdown, pandemic

effectet” a gerincsérültek körében. A halálzási kockázati arány (mortality hazard ratio) a koponyasérültek körében 1,6-szerese volt a gerincsérültekének ($p < 0,001$), valamint a Covid-fertőzött betegek körében 2,5-szeres volt a nem fertőzött betegekhez viszonyítva ($p < 0,001$).

Következtetés – A pandémia alatti korlátozó intézkedések szignifikánsan csökkentették a lakosság mobilitását, ezzel segítve nemcsak a vírus terjedésének lassítását, de időt adva az ellátórendszernek a megfelelő felkészülésre. Emellett a korlátozás csökkentette a neurotraumatológiai esetek számát is. A gerincsérültek esetében megfigyelt „rebound-effect” oka a korlátozások után megemelkedő mobilitás, aktivitás, valamint utazás lehet. A korlátozó intézkedések hatékonyan csökkentik a traumatológiai esetek számát, miközben nem növelik az ellátáshoz jutás idejét.

Kulcsszavak: neurotrauma, rebound effect, korlátozó intézkedések, pandémia

The first European case of COVID-19 was detected in France on January 24, 2020. The first death from coronavirus in Europe also occurred in France on February 15 of the same year¹. In Hungary, authorities detected the first case on March 4. Soon after, due to the dynamic increase in the number of new infections, several restrictive measures were introduced. In Budapest, the first lockdown was imposed on March 28, which lasted until May 18². During this time, residents were allowed to leave their homes only for work, shopping, and individual outdoor sports. Hospitals were only allowed to provide emergency care.

Several studies have shown that neurotrauma injuries decreased during the pandemic and during the restrictive measures in the United States, India and in Europe as well³⁻⁹. In this study, we aim to investigate the impact of the pandemic on the incidence of neurotrauma injuries and the survival of the injured in a Hungarian context, since we could not find such article. We hypothesized that the decrease in the number of these injuries during the restrictions would subsequently lead to a significant increase in a so-called rebound phenomenon, previously found in some other fields, like cardiology¹⁰.

Methods

To assess the impact of the restrictive pandemic measures, we used the mobility database compiled by Google Inc., which highlights the geographic locations that make up the facility’s service area. The data show how the time people spent at categorized locations (home, work, transit, retail) changed compared to a baseline. A baseline day represents a normal value for that day of the week. The baseline day is the median value for the 5-week period from January 3 to February 6, 2020¹¹. Weekends were excluded from the data because the restrictive measures had significantly less impact on people’s commuting behavior on those days.

We retrospectively studied the development of neurotrauma case numbers during the pandemic in the largest trauma center in Hungary and compared them to the data of the previous year. We compiled daily case numbers from January 1, 2019, to April 30, 2021, which included the treatment of 861 patients with spinal trauma and 1244 patients with head injuries from 2019 to 2020, and 871 and 1255 patients with spinal trauma and head injuries, respectively, from March 2020 to April

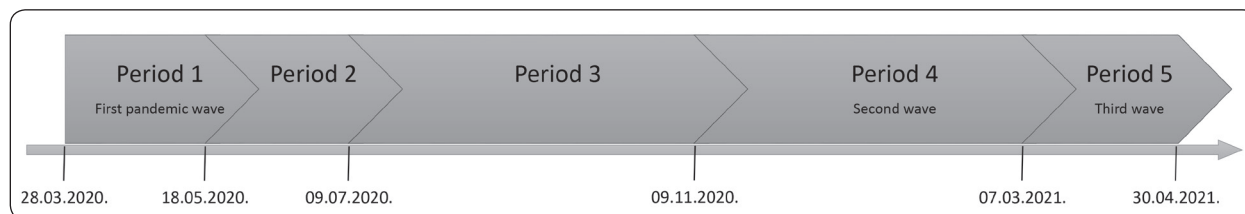


Figure 1. Timeline: Study periods and the pandemic waves

30, 2021. The parameters studied were age, admission date and the time from injury to hospital admission. We distinguished between isolated spinal injuries and isolated head injuries. We compared data from the pandemic period between March 1, 2020 and April 30, 2021, with the same period in the previous year to avoid discrepancies due to seasonal variations.

We distinguished 5 study periods from March 28, 2020 to May 18, 2020 during the first curfew (Period 1); from May 19, 2020 to July 9, 2020 we examined a time period of the same length as Period 1 to determine any rebound effect (Period 2). The following period between July 10, 2020 and September 9, 2020 was free of restrictions (Period 3). After that, from September 10, 2020 to March 7, 2021 (Period 4); and finally from March 8, 2021 to April 30, 2021, were the second and third wave of the virus with various restrictions (Period 5). We ended data collection on April 30, 2021 (**Figure 1**).

During Period 1 and 2, we also examined the impact of the restrictive measures on the length of time from injury to hospitalization.

To answer our questions regarding the change in neurotrauma cases during each period, we used chi-square test. We compared the pandemic periods vis-a-vis “normal” or “COVID” years separately for two types of injury and for two age categories, without multiplicity correction. No trend or pattern was observed in the descriptive statistics, therefore we deemed a pairwise description and comparison sufficient. Due to the nature and possible bias of this aggregated count data in time periods, we did not perform hypothesis tests, only described the data.

We also assessed the survival of COVID-19 infected and noninfected neurotrauma patients, so we did a follow-up study from March 2020 to April 30, 2021, with minimum 3 months follow-up for each patient. The Cox proportional hazard model was fitted to the data. We used the following predictors in our model: type of injury (spinal or cranial) and COVID-19 infection. We then controlled the effect of the predictors for age and sex as potential confounders. The nonlinear effect of age was also tested with cubic splines but proved non-significant and had no relevant effect, so the final model does not include it. No relevant and significant

interaction was found between COVID-19 infection, injury, age, and sex. The model fits the data acceptably based on model diagnostics. The significance level was set at 0.05, and the confidence level was 0.95 in all cases.

Results

As part of the epidemiological measures, a curfew was imposed in Budapest on March 28, 2020. Catering establishments were closed and residents were only allowed to leave their homes for work, shopping, and individual sports activities. Google’s mobility database shows that Budapest residents spent on average 23.7% more time at home during the first wave of the pandemic than in the first month of 2020. Due to the massive shift to home office, the time spent at work decreased by an average of 58.1%, with a maximum decrease of 71.8%. Time spent on travel and public transportation decreased by an average of 63.6% (maximum 72.2%), and time spent in retail stores also decreased by an average of 59.6% (maximum 71.0%). After the restrictions were lifted, during Period 2, home attendance largely returned to the pre-outbreak baseline, with time spent at home increasing by an average of 10.15% (minimum 4.6%). Time spent at retail was 26.6% lower on average than before the outbreak (maximum 16.2%), time spent at work was 40.9% lower on average (maximum 36.8%), and time spent on public transportation was 38.5% lower on average (maximum 29.2%).

As the second wave (Period 4) intensified, a nighttime curfew was imposed on November 10, 2020, followed by a store closure on March 9, 2021, due to the third wave (Period 5), which meant that only essential stores could remain open. During the one-month-period following November 20, residents spent on average 16% more time at their residence (maximum 16.6%) than before the pandemic. During this period, time spent at work, on public transportation, and in retail stores decreased by an average of 37.9%, 45.6%, and 41.1%, respectively (maximum 38.8%, 47.2%, and 43.2%, respectively). During the 30 days following the store closure, time spent at home increased by an average of 19.5% (maximum 21.2%), while time spent at work, on public transportation and

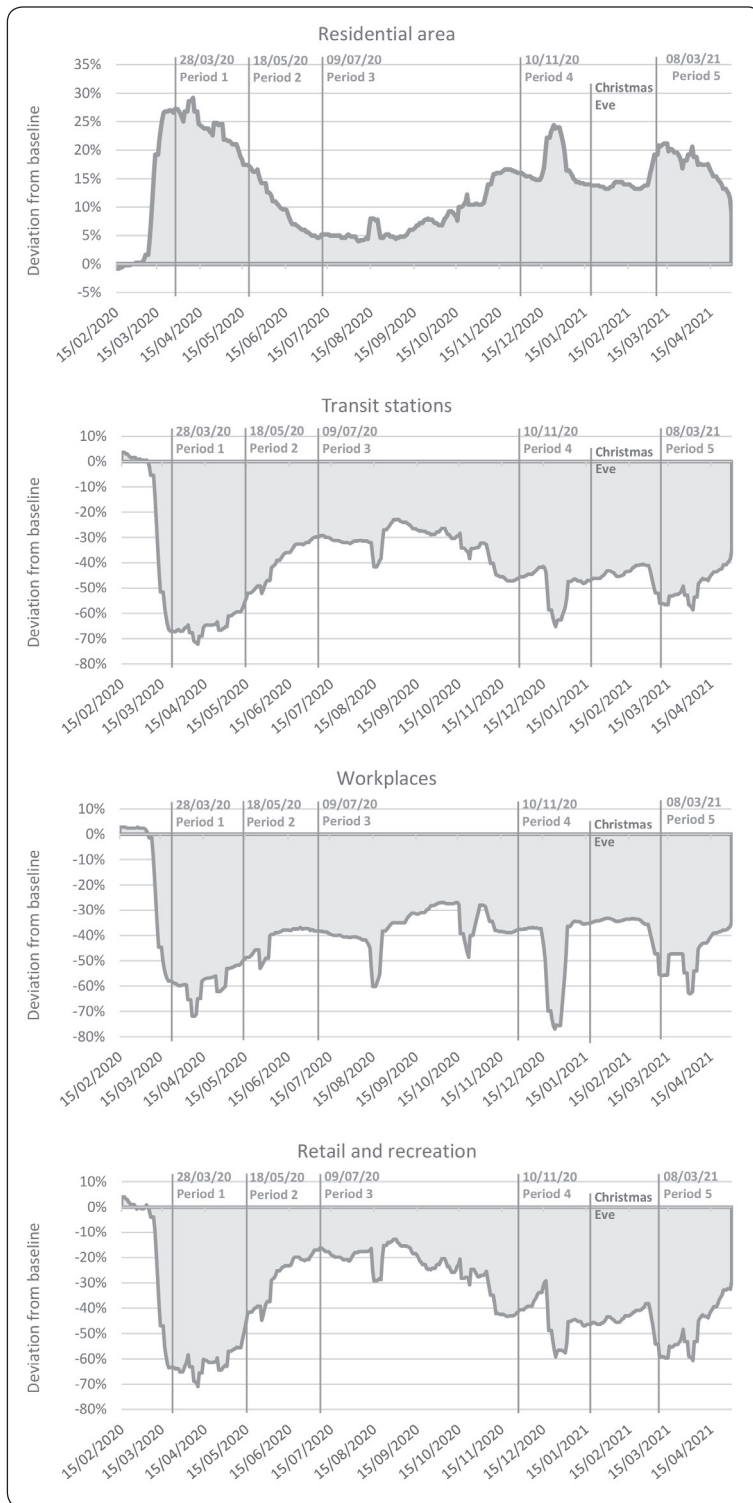


Figure 2. Time spent by Budapest residents at categorized places during the pandemic. A 7-day moving average of the deviation from baseline is shown on each panel

shopping decreased by an average of 52.6%, 53.9%, and 55.4%, respectively (maximum 63.0%, 58.6%, and 60.6%, respectively) (Figure 2).

With the escalation of the epidemiological situation, the number of spinal trauma patients changed significantly. We treated 78 spinal trauma cases in Period 1 and 103 cases during the same period the year before (24.3% decrease). During Period 2, after the restrictions were lifted, we treated 162 patients compared to the 108 patients treated during the same period the year before (50.0% increase). We found a significant difference in the number of cases between Period 1 and Period 2 ($p < 0.001$). We attribute this phenomenon to the rebound effect, exacerbated by the increase in mobility after the end of the restrictions. Regarding cranial injuries, in Period 1 we treated 115 patients and 170 patients (32.4% decrease) during the same period the year before. After the end of the restrictions in Period 2 we treated 150 patients and 164 patients during the same period the year before (8,5% decrease). The difference in the number of patients was not significant for skull injuries during and after the restrictions ($p = 0.081$) (Table 1).

The number of individuals with spinal injuries from the 18-65 age group treated during the first wave in 2020 (Period 1) ($n = 40$) was not significantly different from the number of the same period the year before ($n = 42$). However, after the restrictions (Period 2), we observed a rebound effect. During this period, the number of injuries ($n = 73$) was higher than during the 2020 restrictions (Period 1) and during the same Period 2 the year before ($n = 51$). Compared with Period 3 and the same period the year before, the number of spinal injuries decreased. During Period 4 and 5, we treated 74 and 29 patients aged 18-65, respectively, whereas before the pandemic during the same times of year, we had 128 and 45 patients, respectively. The changes during the pandemic year were significant compared to periods before the pandemic ($p = 0.003$).

This trend was also observed in patients with spinal injuries older than 65 years, with the difference that, compared to the year before, there was a significant decrease during the first wave of the pandemic (Period 1). In the first wave (Period 1), we had 38 cases, compared to the 61 cases the year before. In Period 2, we treated 89 patients, compared to the 57 patients treated during this period the year before. The number of

spinal injuries decreased to varying degrees during the second and third waves (Period 4 and 5) of the pandemic. During Periods 4 and 5, we had 134 and 64 elderly patients in our care, while during the same time of the year before we treated 179 and 75 patients. The change in case numbers during and before the pandemic was significant in this study group ($p=0.0023$).

The number of 18- to 65-year-old patients with skull injuries was lower in all periods compared to the same intervals the year before the pandemic, but not significantly ($p=0.072$) (Table 2).

These changes in the number of patients over 65 years old with skull injuries differed from younger patients. In Period 1, compared to the year before, the number of patients over 65 years old decreased during the first wave (from 86 to 61). The number of injuries in Period 2 to 4 did not differ significantly from the same periods the year before. There was an increase in the third wave (Period 5) compared to the pre-pandemic period from 76 to 109 cases. The change in case numbers during and before the pandemic was significant in this study group ($p=0.033$).

Table 1. Neurotrauma cases during and after the first wave (Periods 1 and 2) and the corresponding periods of 2019 before the pandemic

	Spinal injury		Cranial injury	
	2019	2020	2019	2020
Period 1 (28/03/20 – 18/05/20)	103	78	170	115
Period 2 (19/05/20 – 09/07/20)	108	162	164	150
	$p<0.001$		$p=0.081$	

In Period 1 65.8% of our spinal trauma patients presented to our hospital on the day of injury (immediate care), meanwhile in the year before same-day spinal injuries accounted for 54.9%. For cranial injuries, same-day injuries accounted for 92.3% in Period 1, and 90.4% of cases in the same period of the year before.

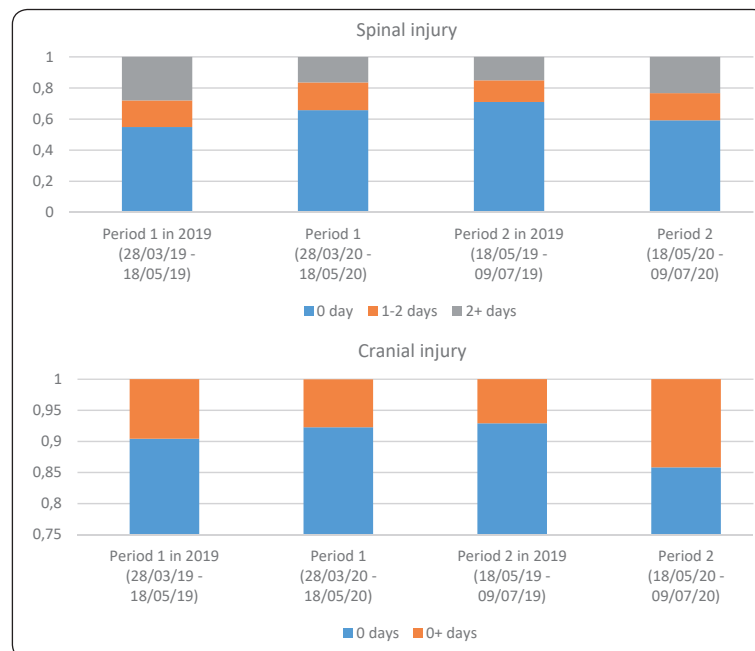
After the first wave of the COVID-19 pandemic (Period 2), 59.2% of patients presented with same-day spinal injuries, meanwhile the year before same-day injuries accounted for 71.0%. For skull injuries, the same-

Table 2. Neurotrauma cases during the first 3 waves of the pandemic (Periods 1-5) and corresponding periods of 2019 before the pandemic

	Spinal injury age 18-65	Spinal injury age 65+	Cranial injury age 18-65	Cranial injury age 65+
Period 1 in 2019 (28/03/19 – 18/05/19)	42	61	84	86
Period 1 (28/03/20 – 18/05/20)	40	38	54	61
Period 2 in 2019 (19/05/19 – 09/07/19)	51	57	83	81
Period 2 (19/05/20 – 09/07/20)	73	89	73	77
Period 3 in 2019 (10/07/19 – 09/11/19)	114	169	189	237
Period 3 (10/07/20 – 09/11/20)	124	149	164	248
Period 4 in 2019 (10/11/19 – 31/12/19 + 01/01/19 – 07/03/19)	128	179	185	241
Period 4 (10/11/20 – 07/03/21)	74	134	117	235
Period 5 in 2019 (08/03/19 – 30/04/19)	45	75	83	76
Period 5 (08/03/21 – 30/04/21)	29	64	45	109
Change significance during the 5 periods	$p=0.003$	$p=0.002$	$p=0.072$	$p=0.033$

Table 3. Injury to admission time during and after the first wave (Periods 1 and 2) and the corresponding periods of 2019 before the pandemic

Injury	Injury to admission time	Period 1 in 2019 (28/03/19 - 18/05/19)	Period 1 (28/03/20 - 18/05/20)	Period 2 in 2019 (18/05/19 - 09/07/19)	Period 2 (18/05/20 - 09/07/20)
Spinal	0 day	54.9%	65.8%	71.0%	59.2%
	1-2 days	17.1%	17.8%	13.9%	17.5%
	2+ days	28.0%	16.4%	15.1%	23.3%
Cranial	0 days	90.4%	92.3%	92.9%	85.8%
	0+ days	9.6%	7.7%	7.1%	14.2%

**Figure 3.** Injury to admission time during and after the first wave and the corresponding periods of 2019

day injuries were 85.8% in Period 2 and 92.9% in the year before. We found no clinically relevant difference in time to admission between the study periods (**Table 3**, **Figure 3**). The restrictive measures did not significantly influence the ratio of same-day injuries for spinal and skull injuries ($p=0.3$ and $p=0.057$ respectively).

We examined the trends in the number of COVID-19 positive and negative neurotrauma cases during Period 1 to 5. In the first wave, when the number of new infections was lower (due to strict curfews), none of the spinal injury cases were COVID-19-positive. Meanwhile, the proportion of COVID-19-positive patients with head injuries stayed constant, below 10%, throughout the first pandemic wave. During the more ferocious second and third waves (Period 4 and 5), the proportion of COVID-19-positive patients with spinal injuries ranged from

2.17% to 4.69%, while for skull injuries it ranged from 7.14% to 37.32%.

We identified 10 COVID-19-infected patients with spinal injuries and 77 patients with skull injuries throughout the study period, with mean ages of 76.4 and 73.8 years, respectively. The mean ages of the non-infected patients with spinal and cranial injuries were 65.1 and 66.0 years, respectively. The case fatality rate of the COVID-19-positive spinal injury patients was 50%, with a mean age of 72.7 years; in cranial trauma patients, it was 48.6%, with a mean age of 79.7 years. COVID-19-negative spinal and cranial trauma patients had a mortality rate of 16.6% and 28.0%, with a mean age of 75.8 and 78.2 years, respectively.

We compared the survival of COVID-19-infected and non-infected spinal and cranial trauma patients. The mortality hazard ratio of skull injury compared with spine injury was 1.6 (CI: 1.3-2.0, $p < 0.001$). As for COVID-19 infection, the mortality hazard ratio of COVID-19-infected patients was 2.5 (CI: 1.8-3.5, $p < 0.001$), compared to the mortality hazard ratio of COVID-19-negative patients, controlled for age, sex and type of trauma (**Figure 4**).

Discussion

Castillo et al. found that stay-at-home orders leading to a significant reduction in population mobility effectively slowed the COVID-19 pandemic¹². In their study, Matrajt et al. emphasize that social distancing and store closures allow health systems to prepare better for the pandemic¹³. There had not been restrictive measures as strict as these in recent decades that limited population mobility as drastically as during the first wave of COVID-19. Mobility data collected by Google Inc. showed that restrictive measures in Hungary drastically limited population

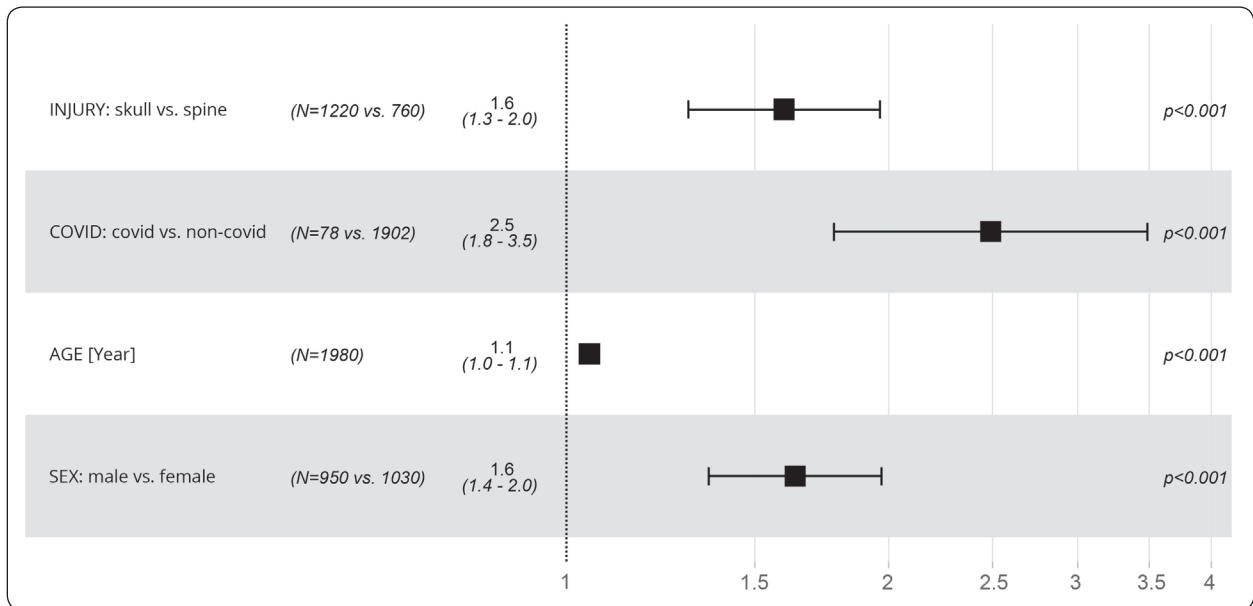


Figure 4. All-cause mortality hazard ratios among neurotrauma patients

mobility during all three waves of the pandemic. Daytime and nighttime restrictions had a more significant impact than store closures or nighttime curfews alone. The impact of these measures restricting population mobility is associated with the number of neurotrauma skull- and spine-injury cases, which is in line with the results of other European studies focusing on neurosurgical care during COVID-19^{7, 8}. Our study found that the number of spinal injuries during the different pandemic periods differed in a clinically relevant way from the periods before the pandemic. For cranial injuries, this was true only for those over 65 years of age, whereas the pandemic had no relevant observable effect on the number of cranial injuries in the 18- to 65-year-old age group. Several studies showed case numbers rebound in other fields, like cardiology¹⁰. We also observed a rebound phenomenon after the first wave, but only in spinal injuries. We think the reason for this may

be an increased will to do sports, to travel and do other activities leading to traumatic spinal injuries which were restricted during the stay-at-home order. The number of cranial injuries did not increase after the restrictions were lifted. In conclusion, the cause of the rebound effect needs to be better investigated and understood. As noted by Castillo et al., curfews reduce the number of new COVID-19 positive cases¹². Superimposing the number of spinal injuries on time spent at home shows that with the reduction in mobility, the number of spinal injury cases decreased. Thus, based on our data, we think that these restrictive measures can reduce the number of neurotrauma cases by reducing transportation time, one of the most common triggers of neurotrauma injuries (**Figure 5**).

We examined whether the first wave of COVID-19 had an impact on the care of patients with acute head and spine injuries. We found that the first wave did not

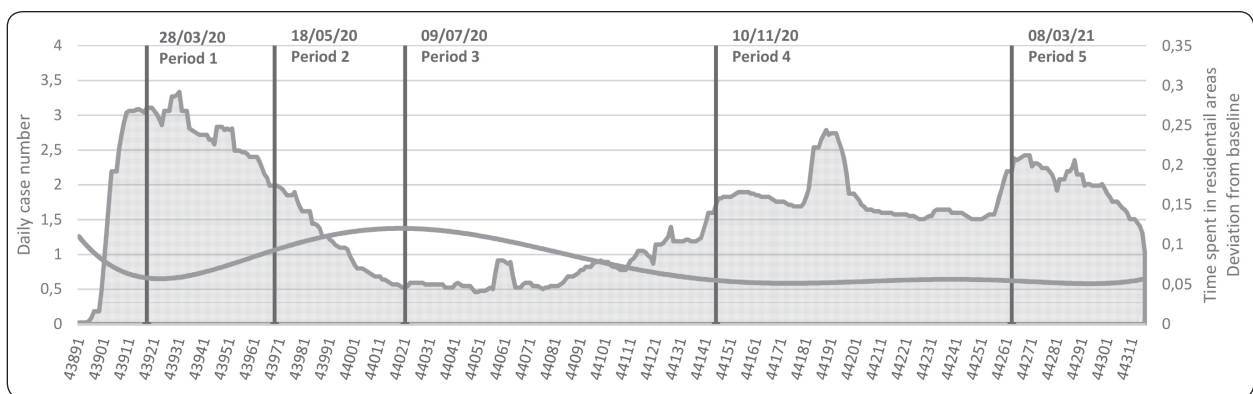


Figure 5. Spinal injury cases among 18- to 65-year-old patients and the time spent in residential areas. As case numbers, an order 6 polynomial trendline is shown for better presentation

increase the time from injury to treatment in a clinically relevant way.

When comparing the mortality hazard ratio and mean age of our COVID-19- positive and COVID-19-negative patients, we found that the mean age of the infected group was higher than that of the non-infected group. The hazard ratio of death for COVID-19-infected patients was significantly (2.5 times) higher than for uninfected neurotrauma patients.

Our study has limitations. It is a monocenter study so it can not provide perfectly accurate data regarding the whole country. We also did not account for comorbidities calculating the mortality hazard ratios, which could influence the outcome of either a COVID-19 infected or a neurotrauma patient.

Conclusion

Restrictions during the pandemic significantly reduced population mobility helping slow down the spread of the virus and give time to healthcare systems to better prepare. At the same time, it also reduced the number of new neurotrauma cases while not restricting patients' accessibility to care.

DECLARATIONS OF INTEREST – None.

GRANT – Dávid Süveggh receives a regular scholarship from Semmelweis University [grant number EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009].




References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide,2022> (accessed on March 02 2022).
2. Hungarian Prime Minister's Office - Coronavirus Measures. <https://koronavirus.gov.hu/intezkedesek,2022> (accessed on March 02 2022).
3. *Figueroa JM, Boddu J, Kader M, et al.* The effects of lockdown during the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic on neurotrauma-related hospital admissions. *World Neurosurg* 2021;146:e1-e5. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.083>
4. *Goyal N, Venkataram T, Singh V, Chaturvedi J.* Collateral damage caused by COVID-19: Change in volume and spectrum of neurosurgery patients. *J Clin Neurosci* 2020;80:156-61. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.055>
5. *Lara-Reyna J, Yaeger KA, Rossitto CP, et al.* "Staying Home"-early changes in patterns of neurotrauma in New York City during the COVID-19 pandemic. *World Neurosurg* 2020;143:e344-e50. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.07.155>
6. *Horan J, Duddy JC, Gilmartin B, et al.* The impact of COVID-19 on trauma referrals to a National Neurosurgical Centre. *Ir J Med Sci* 2021;190:1281-93. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02504-7>
7. *Horan J, Duddy JC, Gilmartin B, et al.* Neurotrauma admissions and COVID-19: a National Centre experience. *Ir J Med Sci* 2022;191:1871-6. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02784-z>
8. *Pinggera D, Kerschbaumer J, Grassner L, Demetz M, Hartmann S, Thomé C.* Effect of the COVID-19 pandemic on patient presentation and perception to a neurosurgical outpatient clinic. *World Neurosurg* 2021;149:e274-e80. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.02.037>
9. *Pinggera D, Klein B, Thomé C, Grassner L.* The influence of the COVID-19 pandemic on traumatic brain injuries in Tyrol: experiences from a state under lockdown. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021;47:653-8. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01445-7>
10. *Fardman A, Oren D, Berkovitch A, et al.* Post COVID-19 acute myocardial infarction rebound. *Can J Cardiol* 2020;36:1832.e15-e16. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.08.016>
11. *Google Inc.* - COVID-19 Community Mobility Reports. <https://www.google.com/covid19/mobility/>, 2022 (accessed on March 02 2022).
12. *Castillo RC, Staguhn ED, Weston-Farber E.* The effect of state-level stay-at-home orders on COVID-19 infection rates. *Am J Infect Control* 2020;48:958-60. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.05.017>
13. *Matrajt L, Leung T.* Evaluating the effectiveness of social distancing interventions to delay or flatten the epidemic curve of coronavirus disease. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1740-8. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201093>

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Post-acute sequelae of COVID-19 in young adults: Mental fatigue and decreased cognitive flexibility

Sedat YASIN¹ , Erman ALTUNISIK² ,
Yasemin Ekmekyapar FIRAT³ ¹Department of Neurology, Gaziantep University Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey²Department of Neurology, Adiyaman University School of Medicine, Adiyaman, Turkey³Department of Neurology, Sanko University School of Medicine, Gaziantep, TurkeyEnglish | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0261> | www.elitmed.hu**Correspondent:**

Dr. Erman ALTUNISIK,
Department of Neurology,
Adiyaman University School
of Medicine, Yunus Emre
neighborhood, 1164 street,
Adiyaman, Turkey.
E-mail: ealtunisik@adiyaman.
edu.tr, phone number:
+905054674669
<https://www.orcid.org/0000-0002-5996-2090>

Érkezett:

2023. február 28.

Elfogadva:

2023. április 8.

Background and purpose – Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) describes the occurrence of persistent symptoms following COVID-19 infection. Neurological and psychiatric symptoms may include fatigue, post-exertional malaise, cognitive complaints, sensorimotor symptoms, headache, insomnia, depression, and post-traumatic stress disorder. The aim of this study was to evaluate the long-term effects of COVID-19 infection on mental fatigue and cognitive flexibility in young adults.

Methods – Simple random sampling method was used to enroll university students into the study between December 25 and 31, 2022. The time since active infection, central neurological findings (such as headache, dizziness, and loss of smell or taste), and the presence of lung involvement were recorded. The Mental Fatigue Scale (MFS) and the Cognitive Flexibility Inventory (CFI) were administered to all participants.

Results – The study included 102 cases and 111 controls. The case group had a significantly higher total MFS score (12.95; 9.69 respectively) ($p < 0.001$) and significantly lower total CFI score (100.01; 109.84 respectively) ($p < 0.001$) than the control group. The case group experienced more frequent mental fatigue than the control group ($p < 0.001$). Among all participants, a history of COVID-19 infection was identified as a risk factor for developing mental fatigue (odds ratio/OR: 2.74). In the case group, female sex (OR: 0.38) and lung involvement (OR: 10.74) were risk factors for developing mental fatigue.

A Covid-19 posztakut következményei fiatal felnőtteknél: mentális fáradtság és csökkent kognitív rugalmasság

Yasin S, MD; Altunisik E, MD; Firat YE, MD

Háttér és cél – A Covid-19 posztakut következményei (PASC) megnevezés a Covid-19-fertőzést követő tartós tünetek előfordulását írja le. A neurológiai és pszichiátriai PASC-tünetek közé tartozhat a fáradtság, az erőfeszítés utáni rossz közérzet, a kognitív panaszok, a szenzomotoros tünetek, a fejfájás, az álmatlanság, a depresszió és a poszttraumás stresszbetegség. A jelen vizsgálat célja az volt, hogy fiatal felnőtteknél felmérje a Covid-19-fertőzés hosszú távú hatásait a mentális fáradtságra és a kognitív rugalmasságra.

Módszerek – Egyszerű véletlen mintavételi módszerrel vontunk be egyetemi hallgatókat a vizsgálatba 2022. december 25. és 31. között. Rögzítettük az aktív fertőzés óta eltelt időt, a központi idegrendszeri neurológiai tüneteket (például fejfájás, szédülés, szaglás- vagy ízlelésvesztés) és a tüdőérintettség jelenlétét. Minden résztvevővel elvégeztük a Kognitív/Mentális Fáradtság Skálát (MFS) és a Kognitív Rugalmassági Leltárt (CFI).

Eredmények – A vizsgálatba 102 esetet és 111 kontrollt vontunk be. A kontrollcsoporttal összehasonlítva, az esetcsoportban szignifikánsan magasabb volt az MFS-összpontszám (12,95; 9,69) ($p < 0,001$) és szignifikánsan alacsonyabb volt a CFI-összpontszám (100,01; 109,84) ($p < 0,001$). Az esetcsoportban gyakoribb volt a mentális fáradtság, mint a kontrollcsoportban ($p < 0,001$). Az összes résztvevő között a kórtörténetben szereplő Covid-19-fertőzést a mentális fáradtság kialakulásának kockázati tényezőjeként azonosítottuk (esélyhányados/OR: 2,74). Az esetcsoportban a női nem (OR: 0,38) és a tüdő

Conclusion – This study demonstrates that COVID-19 infection might have long-term negative effects on cognitive health, likely due to a combination of organic and psychogenic mechanisms.

Keywords: brain fog, COVID-19, mental fatigue, cognitive flexibility, neuropsychiatric disorders

érintettsége (OR: 10,74) volt a mentális fáradtság kialakulásának kockázati tényezője.

Következtetés – A tanulmány azt mutatja, hogy a Covid-19-fertőzésnek hosszú távú negatív hatásai lehetnek a kognitív egészségre, valószínűleg organikus és pszichogén mechanizmusok kombinációjában következtek.

Kulcsszavak: ködös agy, Covid-19, mentális fáradtság, kognitív rugalmasság, neuropszichiátriai rendellenességek

Infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative virus responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19), can lead to the development of both lung disorders and multi-organ syndromes¹. The devastating health consequences of COVID-19 infection have been extensively described, and concerns have been increasing regarding the potential long-term effects of this disease. Many survivors develop persistent chronic and debilitating symptoms long after their initial recovery from COVID-19, even in cases of mild disease severity². Symptoms that persist ≥ 2 months after COVID-19 recovery are referred to as long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). The National Institute for Health and Clinical Excellence, the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, and the Royal College of General Practitioners have collectively defined PASC as signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID-19, persist for more than 3 months (or from date of positive test for asymptomatic), and cannot be explained by any alternative diagnosis³. The most commonly reported PASC symptoms are extreme fatigue, muscle weakness, shortness of breath, sleep difficulties, anxiety, depression, decreased lung capacity, memory/cognitive impairment, hyposmia/anosmia, and exercise intolerance⁴. Neurological and psychiatric PASC symptoms include fatigue, post-exertional weakness, cognitive complaints, sensorimotor symptoms, headache, insomnia, depression, and post-traumatic stress disorder (PTSD)⁵.

Scientific and medical communities consider PASC to be a pressing matter that urgently needs to be addressed. However, most studies examining PASC have focused primarily on pulmonary complications⁶. It is known that PASC does not only consist of pulmonary symptoms, it can also be seen in both hospitalized patients and outpatients with a mild course. Among hospitalized patients, the reported prevalence of persistent symptoms follow-

ing COVID-19 infection ranges from 32.6% to 87%⁷. In a cohort of outpatients, 37% of participants reported persistent fatigue, and 30% reported persistent cognitive impairment following COVID-19 infection⁸.

The colloquial term ‘brain fog’ has become one of the top three symptoms reported by millions of individuals with PASC. Although this term is widely used by patients and the healthcare community, no consensus definition of brain fog has been established. In general, brain fog describes symptoms that affect executive function, such as attention deficits, short-term memory loss, reduced concentration, and decreased mental acuity⁹. Mental fatigue is defined as cognitive decline characterized by increased time required to regenerate mental energy, irritability, impaired memory, decreased concentration, and hypersensitivity to stress. Mental fatigue is frequently observed following traumatic brain injury, stroke, and inflammatory diseases that affect the central nervous system, but the pathogenesis and neurocognitive processes underlying mental fatigue are poorly understood¹⁰. Cognitive flexibility refers to mental processes in which individuals reconstruct their mental resources in a different order. It is defined as an individual’s ability to adapt to constantly changing situations, reflecting executive functions such as attention and inhibition, and has a critical role in strategic decision making¹¹. Brain fog may be a reflection of mental fatigue and decreased cognitive flexibility. The current study used the Mental Fatigue Scale (MFS) and the Cognitive Flexibility Inventory (CFI) to evaluate the long-term effects of COVID-19 infection on mental fatigue and cognitive flexibility in young adults.

Material and methods

Between December 25 and 31, 2022, Gaziantep University students aged 18-25 who agreed to participate in the study were included using face-to-face interview tech-

nique and simple random sampling method. In the power analysis, the number of samples to be taken in each group was determined as 88 according to 95% confidence, 95% test power and 0.5 effect size. Sociodemographic data questionnaires and scales were delivered to qualifying participants. Students who did not consent to participate in the study, those who consented to participate but failed to respond to some of the items, and those who selected multiple responses for the same item were excluded from the final analysis. In addition, individuals with any history of neurological or psychiatric diseases or who received medical treatment for neurological or psychiatric diseases (such as antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants) were excluded. Exclusion criteria also included any history of traumatic brain injury; systemic and endocrine diseases, such as chronic kidney failure, chronic liver disease, diabetes mellitus, and thyroid dysfunction; and primary sleep disorders (such as insomnia and parasomnia). Inclusion and exclusion criteria, based on self-report, were later verified from medical records.

The sociodemographic questionnaire was used to collect data on age, sex, history of COVID-19 infection (based on confirmation by polymerase chain reaction test), and exclusion criteria. Participants with a history of COVID-19 infection were asked to respond to additional questions regarding the time elapsed since active infection; neurologic symptoms, such as headache, dizziness, loss of smell or taste, experienced during or after acute infection; and the presence of lung involvement (as confirmed by computed tomography or anterior-posterior chest X-ray). The case group was divided into 3 subgroups, 3–6 months, 7–12 months, and >12 months, according to the time elapsed after acute infection.

After completing the sociodemographic form, participants were asked to complete the MFS and CFI. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and approval was obtained from the local ethics committee (approval number and date 2022/465, 21.12.2022). Informed consent was obtained from all patients that they agreed to have their medical records checked and their data stored.

Mental Fatigue Scale

The MFS consists of 15 items related to general fatigue, mental fatigue, memory problems, lack of initiative, slowness of thinking, mental recovery, concentration difficulties, sensitivity to stress, increased tendency to become emotional, irritability, sensitivity to light, sensitivity to noise, decreased nighttime sleep, increased overall sleep, and 24-hour variations. The response to each item is scored from 0 to 3, where 0 indicates normal function and 3 indicates maximum severity. The participants were able to record scores in 0.5-point increments. The total

MFS score was obtained as the sum of the scores for the first 14 items. Item 15 was only for clinical use and evaluated variations in stated problems over a 24-hour period. A total MFS score of 10.5 or greater indicates the presence of mental fatigue¹⁰.

Cognitive Flexibility Inventory

The CFI was developed by *Dennis et al.* to assess cognitive flexibility. The CFI is a 7-point, Likert-type scale consisting of 20 questions. The responses are coded as follows: strongly disagree (1), disagree (2), somewhat disagree (3), neutral (4), somewhat agree (5), agree (6), and strongly agree (7). Items 2, 4, 7, 9, 11, and 17 are scored in a reverse-coding manner. The final score is obtained by summing the scores from all items. A high CFI total score indicates high cognitive flexibility. The scale does not have a cut-off value¹¹.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as the mean \pm standard deviation, and categorical variables are presented as number (percentage). Data normality was verified using kurtosis and skewness analyses. Because all quantitative data in the study showed a normal distribution, parametric tests were used to compare differences between groups. Differences in continuous variables between groups were assessed with the independent-sample T-test, whereas differences in categorical variables were assessed with the Chi-square test. One-way analysis of variance was used to test variance. The effects of variables on mental fatigue were tested with logistic regression analysis. Logistic regression results are presented as the odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI). Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 for Windows. A p-value less than 0.05 was considered significant.

Results

A total of 298 university students were recruited and consented to study participation. After applying all inclusion and exclusion criteria, 102 students with a history of COVID-19 infection were enrolled in the case group, and 111 participants with no history of COVID-19 infection were enrolled in the control group. A flowchart showing the steps used to recruit the study cohort is shown in **Figure 1**. None of the cases reported hospitalization during the acute COVID-19 infection phase. The mean age of the study cohort was 22.6 years, including 120 (56.3%) women and 93 (43.7%) men. The case and control groups had similar mean ages and sex distributions. The mean total MFS and CFI scores for all participants

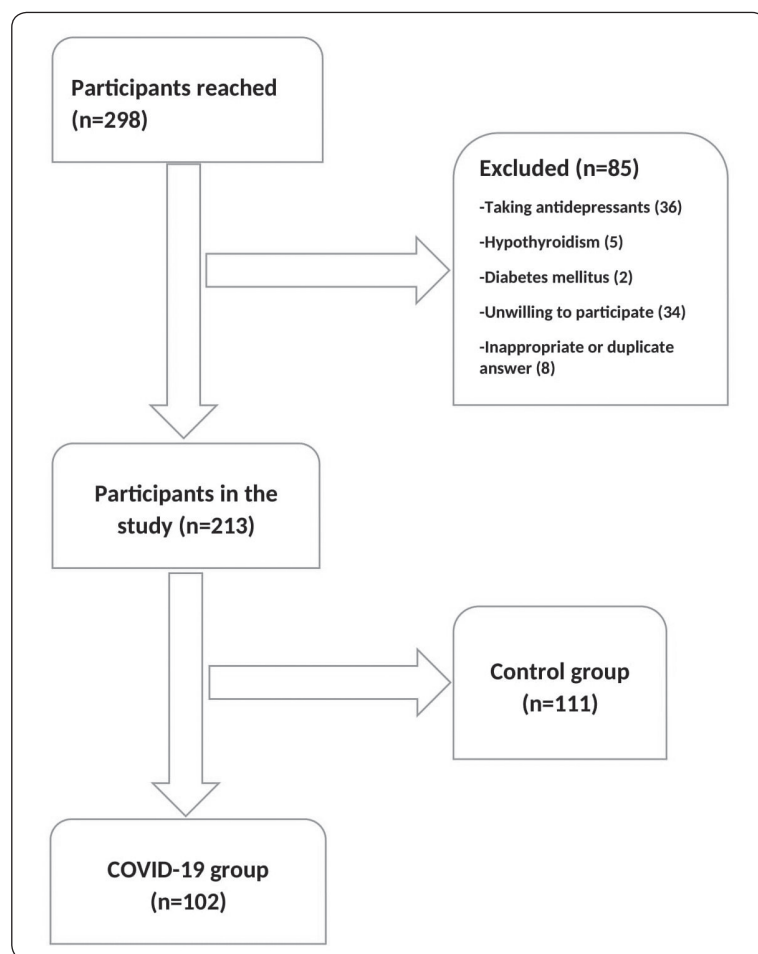


Figure 1. Flowchart showing the steps used to recruit participants

Table 1. Descriptive characteristics of the participants

Descriptive characteristics	Mean \pm SD
Age, years	22.62 \pm 2.12
Total MFS score	11.25 \pm 5.88
Total CFI score	105.14 \pm 16.92
	n (%)
Gender	
Female	120 (56.3)
Male	93 (43.7)
COVID-19 history	
Present	102 (47.9)
Absent	111 (52.1)
Mental fatigue	
Present	98 (46.0)
Absent	115 (54.0)

MFS: Mental Fatigue Scale, CFI: Cognitive Flexibility Inventory, SD: standard deviation

were 11.25 and 105.14, respectively. The MFS was above 10.5, indicating the presence of mental fatigue, in 98 (46%) individuals, whereas the MFS score was below 10.5, indicating no mental fatigue, in 115 (54%) individuals. The descriptive and sociodemographic characteristics of the participants are summarized in **Table 1**. The case group had a significantly higher mean total MFS score ($p < 0.001$) and a significantly lower mean CFI score ($p < 0.001$) than the control group. The frequency of mental fatigue was significantly higher in the case group than in the control group ($p < 0.001$). The comparisons of the case and control groups in terms of age, gender characteristics and scale scores are presented in **Table 2**.

During acute COVID-19 infection, 23 (22.5%) participants in the case group experienced headache and dizziness, 68 (66.7%) experienced loss of smell or taste, and 13 (12.7%) reported radiologically detected lung pathologies. No significant difference was identified in mean total MFS scores between cases with and without a history of headache and dizziness symptoms ($p = 0.880$). The mean total CFI score for cases who experienced headache and dizziness was significantly lower than the score for cases without these symptoms ($p = 0.006$). No significant differences in mean total MFS or CFI scores were identified

between cases with and without a history of loss of smell or taste ($p = 0.987$ and $p = 0.149$, respectively). No significant differences were identified between the mean total MFS or CFI scores between cases with and without radiologically detected lung involvement ($p = 0.791$ and $p = 0.344$, respectively). The mean time elapsed since acute infection was 13.87 months. The cases were divided into three subgroups based on the time elapsed since acute infection. In the analysis of variance, no significant differences were observed in the mean total MFS or CFI scores among these subgroups ($p = 0.063$ and $p = 0.755$, respectively). Detailed data regarding the clinical characteristics and scale scores of the three case subgroups are shown in **Table 3**.

In the univariate logistic regression analysis that included all participants, a history of COVID-19 infection was significantly associated with the development of mental fatigue ($p < 0.001$, OR: 2.74). The univariate logistic regression analysis that included only the case group revealed that female sex and the presence of radiologically detected lung involvement during acute in-

Table 2. Descriptive characteristics of the patients with a history of COVID-19 and controls

	COVID-19 group (n = 111)	Control group (n = 102)	p
Age (year)	22.80 ± 1.79	22.46 ± 2.38	0.251
Total MFS score	12.95 ± 6.20	9.69 ± 5.12	<0.001
Total CFI score	100.01 ± 17.24	109.84 ± 15.23	<0.001
Gender			
Female	62 (60.8%)	58 (52.3%)	0.210
Male	40 (39.2%)	53 (47.7%)	
Mental fatigue			
Present	60 (58.8%)	38 (34.2%)	<0.001
Absent	42 (41.2%)	73 (65.8%)	

MFS: Mental Fatigue Scale, CFI: Cognitive Flexibility Inventory

fection were associated with the development of mental fatigue. In a logistic regression model that included age; sex; the time elapsed since acute infection; radiologically detected lung involvement during acute infection; and symptoms of headache, dizziness, and loss of smell or taste during acute infection, factors identified as significantly associated with the development of mental fatigue were female sex ($p < 0.037$, OR: 0.38) and radiologically detected lung involvement during active infection ($p < 0.014$, OR: 10.74). The results of the multivariate logistic regression analysis are shown in **Table 4**.

Discussion

PASC encompasses a wide variety of organ disorders, and its exact cause is unknown, resulting in challenges during diagnosis, treatment, and prognostic determination¹². However, PASC occurs frequently and may be reversible; therefore, identifying cases presenting with PASC is important in the clinical setting. Although PASC has a remarkable clinical presentation, studies on this subject remain limited. In this study, we obtained evidence that acute COVID-19 infections might lead to the long-term deterioration of cognitive function.

The most commonly proposed theory for PASC is that COVID-19 infection triggers an autoimmune process, resulting in an exaggerated innate immune response accompanied by cytokine activation¹³. Other factors associated with an active COVID-19 infection that have been proposed to contribute to post-infection neurological symptoms include micro-embolisms in brain tissue, small vessel disease, blood-brain barrier dysfunction, hypoxic-ischemic changes, tissue damage secondary to oxidative stress, neuro-inflammation, and factors related to hospitalization (mechanical ventilation and sedative medications)¹⁴. In addition, several key risk factors for

PASC development have been identified, including severe COVID-19 disease presentation, experiencing more than five symptoms in the first week of the disease, female sex, old age, and the presence of comorbidities such as hypertension, type 2 diabetes mellitus⁴. The majority of patients who are hospitalized for treatment during the acute COVID-19 disease phase exhibit poor performance in memory and cognitive tests during clinical screening¹⁵.

In our study, lung involvement was identified as a significant factor associated with mental fatigue. By contrast, *Townsend et al.* reported that long-term COVID-19 symptoms of COVID-19 were unrelated to disease severity during the acute phase¹⁶. In addition, long-term symptoms have been reported in various patients, regardless of the initial disease severity, including those with mild acute disease¹⁷. Similar long-term symptoms have also been reported for pediatric and adolescent individuals, who most commonly experience asymptomatic or mild COVID-19 infection¹⁸. None of the participants in our study reported any history of hospitalization due to COVID-19. The observation of long-term cognitive symptoms in asymptomatic patients and those with mild disease suggests that factors other than disease severity during the acute phase contribute to the development of long-term symptoms. Inflammatory markers can remain at high levels for long periods, even after asymptomatic and mild COVID-19 disease, which may indicate the development of a chronic inflammatory state¹⁹. Prolonged immune responses to the virus and prolonged neuroinflammation may play roles in PASC pathogenesis.

The increased frequency of PASC development among hospitalized patients and those with severe disease may be due to the older age of these patients. Older individuals are more susceptible to the development of cognitive deterioration and have a generally poor prognosis following COVID-19 infection, and many studies evaluating long-term cognitive changes after COVID-19 have included older patients in their samples. By contrast, all participants in our study were university students aged under 25 years. The young age of our study cohort eliminated the potentially confounding effect of the age-dependent decreases in cognitive functions from our results.

Regardless of the symptoms experienced or disease severity, patients with COVID-19 infection pre-

Table 3. Data on the clinical characteristics and scale scores of the COVID-19 group

COVID-19 group (n = 111)			
Gender		Total MFS score	
Female	62 (60.8%)	13.44 ± 6.26	0.326
Male	40 (39.2%)	12.20 ± 6.11	
		Total CFI score	
Female	62 (60.8%)	99.93 ± 17.06	0.951
Male	40 (39.2%)	100.15 ± 17.73	
Headache and dizziness during active infection		Total MFS score	
Present	23 (22.5%)	12.78 ± 5.12	0.880
Absent	79 (77.4%)	13.00 ± 6.51	
		Total CFI score	
Present	23 (22.5%)	91.47 ± 20.55	0.006
Absent	79 (77.4%)	102.50 ± 15.41	
Loss of smell and taste during active infection		Total MFS score	
Present	68 (66.6%)	12.96 ± 6.39	0.987
Absent	34 (33.3%)	12.94 ± 5.91	
		Total CFI score	
Present	68 (66.6%)	101.76 ± 15.71	0.149
Absent	34 (33.3%)	96.52 ± 19.75	
Pulmonary involvement during active infection		Total MFS score	
Present	13 (12.7%)	13.38 ± 4.00	0.710
Absent	89 (87.2%)	12.89 ± 6.48	
		Total CFI score	
Present	13 (12.7%)	95.76 ± 19.21	0.344
Absent	89 (87.2%)	100.64 ± 16.96	
Time since acute infection (months)		Total MFS score	
3-6	25	11.30 ± 5.33	0.063
7-12	31	11.96 ± 6.06	
>12	46	14.52 ± 6.49	
		Total CFI score	
3-6	25	101.88 ± 19.47	0.755
7-12	31	100.45 ± 17.11	
>12	46	98.71 ± 16.31	

MFS: Mental Fatigue Scale, CFI: Cognitive Flexibility Inventory

sent with CD4⁺ and CD8⁺ T cell dysfunction lasting up to 400 days after acute infection, similar to the T cell dysfunction observed in autoimmune diseases, and T cell dysfunction appears even more pronounced in patients with PASC²⁰. Several COVID-19 characteristics resemble autoimmune disease, including clinical symptoms, the immune response, and pathogenic mechanisms. Autoimmune diseases, such as Guillain-Barré syndrome and systemic lupus erythematosus, have been reported to develop following COVID-19 infection^{21, 22}. *Seessle et al.* observed several neurocognitive symptoms associated with antinuclear antibody titer

elevation during the post-COVID-19 period²³. In another study, long-term symptoms were found to occur more frequently in the female sex²⁴. Together, these findings support the hypothesis that autoimmunity may be a mechanism underlying long-term COVID-19 symptoms. Autoimmune disorders develop more frequently in women, and in our study, the female sex was identified as a significant risk factor for the development of mental fatigue.

Impaired immune reactions secondary to COVID-19 infection may also contribute to cognitive decline by affecting the central nervous system. Neurological symptoms, such as headache and loss of smell or taste, that present during acute COVID-19 infection have been strongly associated with impaired performance in several subtests related to attention, memory, and executive function²⁵. In our study, we found that the participants with neurological symptoms, including headache and dizziness, during acute infection had lower total CFI scores, suggesting that the virus, which has neurotropic properties, may migrate to the central nervous system during acute infection, causing chronic

effects during the late period. However, we detected no correlation between neurological symptoms and mental fatigue scores. The decline of cognitive performance of patients who experience neurological symptoms during acute infection may resolve over time.

SARS-CoV-2 can enter the central nervous system through hematogenous routes or by retrograde trafficking between neurons. SARS-CoV-2 RNA may remain in the brain tissue for a long time, resulting in increasingly worsening neuronal loss over time²⁶. Studies have suggested that the frontal circuits are preferentially targeted by SARS-CoV-2, contributing to executive dysfunction.

Table 4. Results of the multivariate logistic regression analysis of mental fatigue

Variables	Mental fatigue				
	β	SE	OR	p	95% CI
Age	-0.037	0.124	0.964	0.766	0.755–1.230
Gender					
Male/Female	-0.969	0.465	0.379	0.037	0.152–0.945
Headache and dizziness during active infection					
Present	-1.045	0.721	0.352	0.147	0.086–1.446
Loss of smell and taste during active infection					
Present	-0.689	0.599	0.502	0.250	0.155–1.623
Pulmonary involvement during active infection					
Present	2.374	0.970	10.742	0.014	1.605–71.905
Time since acute infection (month)					
3–6					
7–12	0.925	0.627	2.523	0.140	0.738–8.627
>12	0.704	0.562	2.022	0.210	0.673–6.077

β : standardized regression coefficient, SE: standard error, OR: odds ratio, CI: confidence interval

Although no direct link between frontal lobe abnormalities and post-COVID-19 cognitive impairment has yet been established, positron emission tomography (PET) studies suggest frontal hypometabolism in severe cases^{15,27}. Hypometabolism was detected in the cingulate cortex during fluorodeoxyglucose-PET examinations in two patients with long-term cognitive complaints (brain fog) following COVID-19 infection, despite a lack of pathological findings on conventional magnetic resonance imaging for either patient²⁸. The cingulate cortex is involved in many cognitive functions. Previous experimental and clinical studies have shown that the anterior and posterior cingulate cortices play roles in emotion, memory, depression, and action-related decisions²⁹. These brain regions may experience alterations secondary to both direct viral invasion and the enhanced inflammatory response during acute infection, leading to cognitive and mental changes in these patients.

Other mechanisms underlying cognitive impairment may include sleep disturbances, physical inactivity, altered eating habits, and emotional changes experienced by patients after COVID-19 infection. Social isolation, confinement, hysteria, and anxiety about losing loved ones during acute infection may contribute to the development of post-infection neuropsychiatric symptoms and sleep disorders³⁰. Low cognitive flexibility levels have been associated with rumination, depression, and

anxiety¹¹. Increased stress and poor sleep quality during the pandemic period have also been proposed as contributors to reduced cognitive flexibility³¹. In addition, emotional disorders, such as depression, anxiety, and PTSD, which are commonly observed after COVID-19 infection, can increase cognitive complaints. Quarantine and isolation measures implemented during the pandemic period have also affected eating and physical activity habits, and an increased intake of foods high in simple carbohydrates, trans fat, and additives and low in nutrient density has been associated with increased systemic and neuroinflammation³², which may also contribute to the development of PASC symptoms.

Rebello et al. suggested that physical exercise could counteract PASC by enhancing the anti-inflammatory response, supporting brain homeostasis, and increasing insulin sensitivity³³. Decreased physical exercise levels may predispose patients to long-term cognitive impairment following COVID-19 infection. The development of strategies that include increased physical exercise, dietary interventions, and stress response management may be beneficial by counteracting the effects of chronic inflammation, contributing to the retention of cognitive function³⁴.

Our study has some limitations. First, since all participants of this study were university students, the results of the study cannot be generalized to the whole population in terms of variables such as age, sociodemographic characteristics, and years of education. Second, due to the cross-sectional study design, no cause-and-effect relationships can be established between dependent and independent variables. Third, we did not have access to any pre-COVID-19 mental or cognitive assessments; therefore, we were unable to make any objective comparisons between pre- and post-infection cognitive functions. Fourth, data obtained through self-administered online surveys may be affected by biases, such as the inability to recall information or the unwillingness to disclose private data. And finally, the lack of vaccination status, the number of COVID-19 infections, infections with variants, lack of physical examination

findings of the patients, and the lack of knowledge of cognitive performance after acute illness are other limitations of our study.

Conclusions

This study demonstrated that SARS-CoV-2 infection might have long-term negative effects on cognitive health. These long-term effects are likely due to a combination of organic and psychogenic mechanisms. The data obtained from our study can help raise awareness regarding the emergence of long-term cognitive symp-

toms in patients with COVID-19, regardless of initial disease severity. Multicenter studies conducted with large population cohorts remain necessary to further clarify the long-term cognitive effects of COVID-19 infection.

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

DISCLOSURES – The authors have no disclosures relevant to this study.

References

- Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol* 2021;12:686029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- National institutes for health and care excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline 2020.
- Boaventura P, Macedo S, Ribeiro F, Jaconiano S, Soares P. Post-COVID-19 condition: Where are we now? *Life (Basel)* 2022;12(4):517. <https://doi.org/10.3390/life12040517>
- Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8(5):416-27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. *Lancet* 2021;397(10270):173-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00039-8)
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27(4):601-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174(4):576-8. <https://doi.org/10.7326/M20-5661>
- Garg M, Maralakunte M, Garg S, et al. The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review. *Int J Gen Med* 2021;14:2491-506. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S316708>
- Johansson B, Rönmbäck L. Evaluation of the Mental Fatigue Scale and its relation to cognitive and emotional functioning after traumatic brain injury or stroke. *Int J Phys Med Rehabil* 2014;2:1-7.
- Dennis JP, Vander Wal JS. The cognitive flexibility inventory: Instrument development and estimates of reliability and validity. *Cognitive Therapy and Research* 2010;34(3):241-53. <https://doi.org/10.1007/s10608-009-9276-4>
- Sivan M, Rayner C, Delaney B. Fresh evidence of the scale and scope of long covid. *BMJ* 2021;373:n853. <https://doi.org/10.1136/bmj.n853>
- Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol* 2021;12:686029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022;434:120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021;144(4):1263-76. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>
- Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(6):997-1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021;53(10):737-54. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, et al. Long COVID in children and adolescents. *Life (Basel)* 2022;12(2):285. <https://doi.org/10.3390/life12020285>
- Doikov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. 'The long tail of Covid-19' The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res* 2020;9:1349. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27287.1>
- Glynn P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med* 2022;70(1):61-7. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002051>
- Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2021;33(2):155-62. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776>
- Szóts M, Péterfi A, Geröly J, Nagy F. Covid-19-encephalitis-esetünk és a betegség egyéb neurológiai szövődményei [Covid-19 associated neurological disorders]. *Ideggyogy Sz* 2020;73(11-12):427-30. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0427>
- Seefle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022;74(7):1191-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
- Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5(53):eabe8063. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe8063>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.1127>

26. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020;319(2):C258-C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>
27. Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the frontal lobe the primary target of SARS-CoV-2?. *J Alzheimers Dis* 2021;81(1):75-81. <https://doi.org/10.3233/JAD-210008>
28. Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol* 2022;269(1):44-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>
29. Lichenstein SD, Verstynen T, Forbes EE. Adolescent brain development and depression: A case for the importance of connectivity of the anterior cingulate cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;70:271-87. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.024>
30. Morin CM, BJORVATN B, Chung F, et al. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study. *Sleep Med* 2021;87:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.035>
31. Bacaro V, Chiabudini M, Buonanno C, et al. Insomnia in the Italian population during Covid-19 outbreak: A snapshot on one major risk factor for depression and anxiety. *Front Psychiatry* 2020;11:579107. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.579107>
32. Krishnan K, Lin Y, Prewitt KM, Potter DA. Multidisciplinary approach to brain fog and related persisting symptoms post COVID-19. *J Health Serv Psychol* 2022;48(1):31-8. <https://doi.org/10.1007/s42843-022-00056-7>
33. Rebello CJ, Axelrod CL, Reynolds CF 3rd, Greenway FL, Kirwan JP. Exercise as a moderator of persistent neuroendocrine symptoms of COVID-19. *Exerc Sport Sci Rev* 2022;50(2):65-72. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000284>
34. Mondelli V, Pariante CM. What can neuroimmunology teach us about the symptoms of long-COVID? *Oxf Open Immunol* 2021;2(1):iqab004. <https://doi.org/10.1093/oxfimm/iqab004>

MEGHÍVÓ

A 2023/24-es oktatási év ŐSZI és TAVASZI félévében,
a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika és a SE Magatartástudományi Intézet
szervezésében megrendezendő

A FÁJDALOM TUDOMÁNYA című kurzusra.

A képzés célja, hogy a résztvevők bővíthessék ismereteiket
a fájdalom komplex jelensége és a fájdalomcsillapítás lehetőségei terén.

A helyszín: SE, Neurológiai Klinika tanterme, 1083 Budapest, Balassa utca 6.

Akkreditáció: Csecsemő- és gyermekgyógyászat, Neurológia, Pszichiátria, Pszichoterápia.

Elérhető kreditek: OFTEX – 28 kreditpont, Doktori Iskola – 1-1 kreditpont.

Pontszerzés: A pontok igazolásának feltétele a tesztvizsga teljesítése.

A KÉPZÉS INGYENES. A program megtekinthető az OFTEX-en.

Érdeklődni lehet:

SE, Neurológiai Klinika, Titkárság: kovacs.andrea@med.semmelweis-univ.hu és/vagy
Doktori Iskola: oszi.alexandra@med.semmelweis-univ.hu.

Tisztelettel és örömmel várjuk jelentkezését!

Prof. dr. Bereczki Dániel
SE, Neurológiai Klinika, igazgató
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, vezető





EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Neurological comorbidities and novel mutations in Turkish cases with neurofibromatosis type 1

Ahmet EVLICE¹ , Atıl BIŞGIN² , Filiz KOÇ¹ 

¹Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Adana, Turkey

²Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetic, Adana, Turkey

 | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0270> | www.elitmed.hu

Correspondent:

Dr. Ahmet EVLICE,
Cukurova University, Faculty
of Medicine, Department of
Neurology; Adana, Turkey, Zip
Code: 01330
Telephone No: +905055252299
E-mail: aevlice@yahoo.com
<https://doi.org/0000-0002-4451-9475>

Érkezett:

2022. június 22.

Elfogadva:

2022. november 19.

Background and purpose – Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a rare, autosomal dominant multisystemic disease. The *NF1* gene is localized on chromosome 17q11.2. Patients with NF1 have different clinical presentations and comorbidities. The aim of the present study is to determine the novel mutations and neurological comorbidities of NF1.

Methods – Patients who were diagnosed with NF1 by clinical criteria of the National Institutes of Health were included in the study. After a detailed examination, the *NF1* gene was analysed with the help of next generation sequencing technology from peripheral blood samples via MiSeq (Illumina, USA). Bioinformatic analyzes were performed to evaluate the clinical significance of the detected variants via the international databanks in accordance with the ACMG (American College of Medical Genetics) guideline. In addition, cerebral-spinal MRI, cerebral angiography, and ENMG examinations were performed if deemed necessary.

Results – Twenty patients (12 female, 8 male) were included in the study. The mean age was 25.8±10 (10-56) years. Previously defined 13 different pathogenic mutations according to the ACMG criteria were identified in 18 patients. Also, two novel mutations were detected in 2 cases. Moreover, neurological comorbidities (moyamoya disease, multiple sclerosis, Charcot Marie Tooth Type 1A) were found in 3 patients with NF1.

Conclusion – In the present study two novel mutations and three different neurological comorbidities were identified in NF1.

Keywords: neurofibromatosis, novel mutations, CMT1A, moyamoya, multiple sclerosis

Neurológiai komorbiditások és új mutációk törökországi 1-es típusú neurofibromatosisos esetekben

Evlince A, MD; Bişgin A, MD; Koç F, MD

Háttér és cél – Az 1-es típusú neurofibromatosis (NF1) ritka, autoszómális domináns multisisztémás betegség. Az *NF1* gén a 17q11.2 kromoszómán lokalizálódik. NF1 esetén a betegek különböző klinikai megjelenési formákkal és különböző társbetegségekkel jelentkeznek. A jelen tanulmány célja az *NF1* új mutációinak és neurológiai társbetegségeinek meghatározása.

Módszerek – A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akiknél az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health) klinikai kritériumai alapján NF1-et diagnosztizáltak. A részletes vizsgálatot követően az *NF1* gént perifériás vérmintákból újgenerációs szekvenálási technológia segítségével elemeztük MiSeq (Illumina, USA) használatával. A kimutatott variánsok klinikai jelentőségének értékelésére bioinformatikai elemzéseket végeztünk a nemzetközi adatbázisokon keresztül, az ACMG (American College of Medical Genetics) irányelvének megfelelően. Ezenkívül, szükség esetén cerebrális-spinalis MR-, agyi angiográfias és ENMG-vizsgálatokat végeztünk.

Eredmények – Húsz beteg (12 nő, 8 férfi) került bevonásra. Az átlagéletkor 25,8 ± 10 (10–56) év volt. Tizennyolc betegnél az ACMG-kritériumok szerint korábban már meghatározott 13 különböző patogén mutációt azonosítottunk. Két új mutációt is kimutattunk két esetben. Ezenkívül, három NF1-es betegnél neurológiai társbetegségeket (Moyamoya-kór, sclerosis multiplex, Charcot–Marie–Tooth 1A típus) találtunk.

Következtetés – Jelen tanulmány két új mutációt és három különböző neurológiai társbetegséget azonosított NF1-ben.

Kulcsszavak: neurofibromatosis, új mutációk, CMT1A, Moyamoya, sclerosis multiplex

Neurofibromatosis (NF) is a genetic disease that affects the development of neural cells. There are three types of NF: type-1 neurofibromatosis (NF1), type-2 neurofibromatosis (NF2), and schwannomatosis¹. The most common type is NF1 which is a neurocutaneous disease. The incidence of NF1 is approximately 1 in every 2,500 to 3,000 births². Diagnostic features are café-au-lait spots, Lisch nodules, axillary freckling, neurofibromas, optic glioma, pseudoarthritis, central and peripheral nerve tumors¹. *NF1* gene is located on chromosome 17q 11.2. NF1 is an autosomal dominant inherited disease with full penetrance and variable expressivity. Individuals with the disease have a 50% risk of transmission to their children. The mutations of *NF1* gene are determined by molecular analysis of more than 95% patients who meet the criteria of NIH. *NF1* gene produces a protein which is called neurofibromin and acts as a tumor suppressor gene. Neurofibromin levels are reduced by mutations of *NF1* gene. Decreased levels of neurofibromin lead to the development of tumor¹. NF1 is diagnosed by clinical criteria of the National Institutes of Health (NIH)³. Until now different signs had been detected as well as genetic variations in NF1. The aim of the present study is to determine novel mutations and neurological comorbidities of NF1.

Method

The NF-patients were admitted to outpatient clinics (Medical Genetic/Neurology) from different departments for and with genetic evaluation. Patients diagnosed with NF1 by clinical criteria of National Institutes of Health² were included in the study. After detailed physical and brain examinations, if considered necessary, cerebral-spinal MRI, cerebral angiography, and electrophysiological studies were performed.

In addition, *NF1* whole gene sequence analysis was performed in all patients. Peripheral blood samples from patients were collected. Genomic DNA was extracted with QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Genomic DNAs were fragmented and then barcoded with molecular indexes for sample identification. All encoded exons and their neighboring regions were amplified via PCR primers (Scientific & Educational Software PRIMER © – Primer Designer v.2.0) for target enrichment. Library preparation steps were made using Illumina Nextera XT kit. Then, prepared library was next generation sequenced via Illumina MiSeq next generation sequencing platform (Illumina, San Diego, CA, USA). The sequences were aligned to the hg19 genome MiSeq Reporter software (Illumina Inc.) after quality control assessments of the raw data. SNVs (single nucleotide variations) and MNVs (multi nucleotide variations) excluding CNVs (copy number variations) were investigated via further analysis. The analyses were performed

for the genetic variations using IGV 2.3 (Broad Institute) software using hg19 (GRCh37) reference sequence. Variant classifications were made accordingly with the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG) Guideline⁴. *In silico* analyzes were made in cases with novel variations by using prediction tools such as *SIFT*, *PolyPhen 2*, and *MutationTaster*. In addition, 5 of 25 STR markers (AC005838, D17S2218, D17S2220, D17S2227, D17S2229) were investigated for the presence of *duplication in 17p11.2-12 PMP 22* in the case with Charcot Marie Tooth type 1A. STR marker sites on the duplicated region were amplified via polymerase chain reaction, electrophoresed through 8% polyacrilamide gel, and evaluated for duplication.

The local ethical committee approved the study (Ethical committee of Cukurova University, meeting no: 102), and all subjects (or legal guardians) signed to informed consent.

Results

Twenty patients (12 female, 8 male) were included in the study. None of the patients were related to each other. The mean age was 25.8 ± 10 (10-56) years. All of the patients had six or more café-au-lait macules, freckling in the axillary, and two or more Lisch nodules. All cases (n: 20) had disease-causing mutation, 18 of 20 cases had the previously identified mutations according to Human Gene Mutation (HGMD) (n: 10) and Clinical Variant (ClinVar) (n: 3), also two novel mutations were determined (case no: 1, 2) (**Table 1**). Besides three different neurological comorbidities [Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A), Moya-Moya disease, and multiple sclerosis (MS)] were defined. Mutations of comorbidities were previously identified (**Tables 1., 2.**).

A female patient (case no: 1) who was 43 years old, was consulted by the dermatology clinic for neurological evaluation, she hadn't any neurological complaints. The result of the neurological examination was normal. Only dermatological signs of NF1 were seen on physical examination. p.1784_A1785del (c.5351_5356delATGCTT) (Heterozygous) mutation was detected in case no 1. This mutation was accepted as an uncertain change of clinical importance as a result of analyzes with *in silico* evaluations. The mutation was accepted as an etiology of NF1 due to frame shifting and early stop codon formation. The mutation was not previously identified and it was accepted as a novel mutation (NM_001042492) (**Tables 1., 2.**).

A male patient (case no: 2) who was 42 years old was accepted to the clinic with positional vertigo. The dix-hilpike test was positive on the examination. His complaint improved by the Epley maneuver. p.T1630* (c.4887_4890delGACT) (Heterozygous) mutation was detected in case no 2. The mutation was determined as

Table 1. Mutation types of diagnosed with *NF1*

CN	G-A	Mutation	Mutation ID
1	F-43	p.Y1784_A1785del (c.5351_5356delATGCTT)	NM_001042492
2	M-42	p.T1630*(c.4887_4890delGACT)	NM_001042493
3	F-36	p.R1176Sfs*18 (C.3525_3526delAA)	CD000971 (HGMD)
4	M-22	p.M991Dfs*29 (c.2970_2971delAA)	CD921025 (HGMD)
5	M-21	p.M991Dfs*29 (c.2970_2971delAA)	CD921025 (HGMD)
6	F-20	p.R1362* (c.4084C>T)	CD971046 (HGMD)
7	M-46	p.R1362* (c.4084C>T)	CD971046 (HGMD)
8	M-17	p.R1362* (c.4084C>T)	CD971046 (HGMD)
9	F-21	p.T586Vfs*18(c.1754_1757delTAAC)	RCV000467300.18 (CVDA)
10	F-32	p.L1511P (c.4532T>C)	VCV001209570.6 (CVDA)
11	M-35	p.E1020*(c.3058G>T)	VCV000839592.6 (CVDA)
12	F-35	p.K144E (c.4330A>G)	CM920506 (HGMD)
13	F-31	p.K144E (c.4330A>G)	CM920506 (HGMD)
14	F-28	p.K144E (c.4330A>G)	CM920506 (HGMD)
15	F-54	p.R1276*(C.3826C>T)	CI951961 (HGMD)
16	F-27	p.K2265Sfs*3 (c.6794_6794delA)	CD000994 (HGMD)
17	M-30	p.R440* (C.1318C>T)	CD950845 (HGMD)
18	M-33	IVS27-2A>G (c.3709-2A>G)	CS971825 (HGMD)
19	F-28	p.I679Dfs*21 (c.2033_2034insC)	CM950847 (HGMD)
20	F-29	p.H553R (c.1658A>G)	HM0703 (HGMD)

CN: case no, G-A: gender-age, F: female, M: male, HGMD: human gene mutation database identity, CVDA: clinical variant database accession, NM: novel mutation

the cause of *NF1* according to Mutation-Taster data and early stop codon formation. The mutation was not previously identified and it was accepted as a novel mutation (NM_001042493) (Tables 1., 2).

A female patient (case no: 3) who was 36 years old was accepted to the clinic with paresthesia on the left arm for one week. Bilateral Hoffman/Tromner reflexes were shown on examination. Multiple MS plaques were seen on cerebral and spinal MRI, and some of them were enhanced by gadolinium (Image: 1). Oligoclonal band was found as positive in cerebrospinal fluid. p.R1176Sfs*18 (C.3525_3526delAA) (Heterozygous) (HGMD ID: CD000971) mutation was determined by analysis of *NF1* gene. The mutation was previously identified (Tables 1., 2).

A male patient (case no: 4) who was 22 years old was admitted to the clinic with leg weakness for 3 years. He was diagnosed with *NF1* at the age of 9 years old. There were bilaterally glove and stocking hypoesthesia, absence of vibration, mild weakness (4/5) in knee

Table 2. Neurological findings of diagnosed with *NF1*

CN	Gender	Age	Mutation	Neurological Findings
1	female	43	novel	none
2	male	42	novel	positional vertigo
3	female	36	known	multipl sclerosis
4	male	22	known	Charcot-Marie-Tooth disease type 1A
6	female	20	known	Moya-moya disease

CN: case no

flexion and extension, and bilaterally on lower extremities in dorsiflexion and plantar flexion (0/5 and 1/5). Deep tendon reflexes were absent in all extremities. Also atrophy (intrinsic and peroneal muscle groups), pes cavus, and hammer toes were shown. Demyelinating sensorimotor polyneuropathy was determined in an electrophysiological study (Table 3). Duplication of the *PMP22* gene was determined by molecular analysis which was performed with STR17 method (D17S222017 marker) (Image: 2). This result support-

Table 3. Electrophysiological study of case No 3

Side	Motor/ Sensory	Nerve	Terminal Latency(ms)		Interval (cm)	Velocity (m / sec)	Amplitude (mV)
			M	F			
right	motor	median (APB)	5.1	30.1	8.2	16.3	2.2
right	motor	ulnaris (ADM)	4.8	31.2	7.0	21.8	2.6
right	motor	tibialis (AHL)	-				
right	motor	peronal (EDB)	-				
right	sensory	median (2. finger)	-				
right	sensory	ulnaris (5. finger)	-				
right	sensory	suralis	-				
left	sensory	suralis	-				

Image 1: MS Plaques of Case No 3

Image 2: PCR amplification with STR marker

Band 1: AC005838 (4A), Band 2: D17S2218, Band 3: D17S2220

Band 4: D17S2227, Band 5, D17S2229

Image3: Case No 6; hamartomas (a, b) and puff of smoke sign (c, d)

M: motor, F: F response, APB: abductor pollicis brevis, ADM: abductor digiti mini, AHL: abductor hallucis longus, EDB: extensor digiti brevis

ed that the diagnosis of case no 4 was CMT1A. His parents were not relatives, and had no family history of CMT1A. Also p.M991Dfs*29 (c.2970_2971delAA) (Heterozygous) (HGMD ID: CD921025) was determined by analysis of *NF1* gene. That mutation was previously identified (Tables 1., 2).

A female patient (case no: 6) who was 20 years old was accepted to the clinic with a headache. The results of the examination of sensation, motor, cerebellar, pyramidal, and extrapyramidal systems were in normal range. Cerebral hamartomas were shown on MRI. The puff of smoke sign of Moya-moya was shown on cerebral angiography (Image: 3). thep.R1362* (c.4084C>T) (Heterozygous) (HGMD ID: CD971046) was determined by analysis of *NF1* gene. The mutation was previously identified (Tables 1., 2).

Discussion

The *NF1* is a large gene, encompassing 55 constitutive exons as well as five alternatively spliced exons. Until now more than 3600 different pathogenic *NF1* variants have been reported⁵. In the present study, 13 different known mutations were observed in 18 of 20 patients which were previously identified and associated with the disease pathogenesis. Also two novel mutations were

determined in 2 of 20 cases (case no: 1, 2) (Table1). In addition, three different comorbidities (CMT1A, Moya-Moya, and Multiple Sclerosis) were observed in patients with NF1.

In case no 3, a mutation known as “p.R1362 (c.4084C>T) (Heterozygous) (HGMD ID: CD971046)” was determined. Case no 3 who had paresthesia in the left arm was diagnosed with MS+NF1. In the literature, fifteen cases have been reported with MS+NF1^{6,7}. Some authors have suggested that this comorbidity may be associated with mutations of *neurofibromin protein* or *oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMG)* genes⁶.

In cases no 4, 5, a mutation known as “p.M991Dfs *29 (c.2970_2971delAA (Heterozygous) (HGMD ID: CD921025)” was detected (Tables 1., 2). Case no 4 was diagnosed with CMT1A+NF1. CMT1A is an autosomal dominant inherited disease which is a hereditary demyelinating polyneuropathy. CMT1A has duplication of *PMP22* gene localized on chromosome 17p11.2-12. In the literature, there are 4 cases with CMT1A+NF1⁸⁻¹⁰. Both Onu et al. and Roos et al. had described a patient, and Lupski et al. detected two patients with CMT1A+NF1. Lupski et al. suggested that by the molecular analysis of CMT1A and NFA they are autosomal dominant diseases that can occur in the same individual secondary to a chance phenomenon. The present study supported the opinion of Lupski et al., because case no 4 hadn't a family history of CMT1A, and had the same mutation as case no 5 who hadn't a family history (Tables 1., 2).

In cases no 6, 7, 8, a mutation known as thep.R1362* (c.4084C>T) (Heterozygous) (HGMD ID: CD971046) was determined. Case no 6 was diagnosed with Moya-Moya+NF1. Both NF1 and Moya-moya patients can have cerebral artery stenosis, cerebral aneurysm, arteriovenous malformation, and fistula¹¹⁻¹⁴. Both of them may be accompanied by cerebrovascular events due to artery stenosis. Despite comorbidity of NF1 and Moya-moya having been reported in childhood in literature^{12, 14}, our case was 20 years old. While Moya-moya disease is localized in chromosome 17q25, NF1 is localized in chromosome 17q11.2. Despite the nearness between *NF1* (17q11.2) and *Moya-Moya* (17q25) genes, until now a definite relationship between these diseases couldn't be demonstrated.

Before the present study, few molecular studies were published about NF1 in Turkey¹⁵⁻¹⁷. Ulusal et al. presented 3 novel and 12 known pathogenic variants¹⁵, Ece SA et

al. presented 17 novel and 41 identified variants¹⁶. *Sharifi S* et al. showed 11 novel and 11 identified variants¹⁷. In the present study, we detected two novel and 13 identified variants. Additionally, unlike the other 3 studies, we reported three comorbidities (Moyamoya Disease, Multiple Sclerosis, Charcot Marie Tooth Type 1A) in patients with NF1.

NF1 patients have shorter survival time than the general population. NF1 increases the risk of malignancy and vasculopathy. The fibroma of optic nerve and brain

tumors are common in NF1¹⁸. Also stroke can be seen in NF1 patients more often than in the general population¹¹⁻¹⁴. Molecular studies are essential for the diagnosis of NF1. If the type of mutation is known, possible complications and comorbidities can be detected early. This will reduce the treatment time and cost of NF1.

CONFLICT OF INTEREST – None.

SOURCE OF FUNDING – None.



References

1. *Kresak JL, Walsh M*. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet* 2016 Jun;5(2):98-104.
2. *DeBella K, Szudek J, Friedman JM*. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):608-14. <https://doi.org/10.1542/peds.105.3.608>
3. Neurofibromatosis. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement. *Arch Neurol* 1987;13-15;6(12):1-7.
4. *Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee*. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
5. *Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN*. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet* 2022;141(2):177-91. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z>
6. *Pipatpajong H, Phanthumchinda K*. Neurofibromatosis type I associated multiple sclerosis. *J Med Assoc Thai* 2011;94(4):505-10. Review.
7. *Mohebi N, Moghaddasi M, Maryam Z*. Relapsing remitting multiple sclerosis in an Iranian patient with neurofibromatosis type I. *Neurol Int* 2015;24;7(2):5966. <https://doi.org/10.4081/ni.2015.5966>
8. *Lupski JR, Pentao L, Williams LL, Patel PI*. Stable inheritance of the CMT1A DNA duplication in two patients with CMT1 and NF1. *Am J Med Genet* 1993;45(1):92-6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320450122>
9. *Onu DO, Hunn AW, Peters-Willke J*. Charcot-Marie-Tooth syndrome and neurofibromatosis type 1 with multiple neurofibromas of the entire spinal nerve roots. *BMJ Case Rep* 2013. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-010078>
10. *Roos KL, Pascuzzi RM, Dunn DW*. Neurofibromatosis, Charcot-Marie-Tooth disease, or both? *Neurofibromatosis* 1989;2(4):238-43.
11. *Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, et al*. Linkage of familial moyamoyadisease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke* 2000;31(4):930-5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.4.930>
12. *Vargiami E, Sapountzi E, Samakovitis D, Batzios S, Kyriazi M, Anastasiou A, Zafeiriou DI*. Moyamoya syndrome and neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr* 2014;21;40:59. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-59>
13. *Hsairi-Guidara I, Fourati H, Kamoun F, Ellouz E, Ayadi I, Ben Othmen H, et al*. Neurological complications of neurofibromatosis type 1. Moya Moya syndrome. *Arch Pediatr* 2015;22(1):90-1, 106-108. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.10.015>
14. *Tan RM, Chng SM, Seow WT, Wong J, Lim CC*. 'Moya' than meets the eye: neurofibromatosis type 1 associated with Moyamoya syndrome. *Singapore Med J* 2008;49(4):e107-109.
15. *Ulusal SD, Gürkan H, Atlı E, Özal SA, Çiftdemir M, Tozkır H, et al*. Genetic analyses of the NF1 gene in Turkish neurofibromatosis Type I patients and definition of three novel variants. *Balkan J Med Genet* 2017;20(1):13-20. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0008>
16. *Ece SA, Isik E, Atik T, Ozkinay F, Onay H*. Mutation spectrum of the NF1 gene and genotype-phenotype correlations in Turkish patients: Seventeen novel pathogenic variants. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;208:106884. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106884>
17. *Sharifi S, Kalaycı T, Palanduz Ş, Öztürk Ş, Cefle K*. Clinical characteristics and mutation spectrum of neurofibromatosis Type 1 in 27 Turkish families. *Balkan Med J* 2021;38(6):365-73. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2021.21006>
18. *Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA*. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(6):1667-76. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.105>

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

A demográfiai és klinikai faktorok hatása a poststroke afázia súlyosságára

ZAKARIÁS Lilla^{1, 2, 3} , VÁSÁRI Vivien² , LUKÁCS Ágnes^{4, 5} ¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Bárczi Gusztáv Gyógypedagógiai Kar, Gyógypedagógiai Módszertani és Rehabilitációs Intézet, Budapest²Országos Mozgásszervi Intézet – OORI, Budapest³Eötvös Loránd Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Alkalmazott Nyelvészeti és Fonetikai Tanszék⁴MTA-BME Lendület Nyelvelsajátítás Kutatócsoport⁵Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Kognitív Tudományi Tanszék, Budapest |  | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0275> | www.elitmed.hu

The effects of demographic and clinical factors on the severity of poststroke aphasia

Zakariás L, PhD; Vásári V; Lukács Á, PhD

Background and purpose – Poststroke aphasia severity is related to several demographic, lesion-specific, and clinical factors. However, results about the importance of these factors are controversial. The aim of the current study was to investigate the effects of demographic and clinical factors on aphasia severity as well as on expressive and receptive language skills in a sample of Hungarian-speaking people with aphasia.

Methods – Ninety-four people with aphasia with mainly unilateral left-hemisphere stroke (87.88%) participated. We used multiple stepwise linear regression to investigate the relationships between potential predictors – i.e., sex, education, time postonset, etiology, lesion localisation, pathological changes in the brain caused by small vessel disease, and other neurogenic communication disorders/swallowing disorders – and language outcome. As outcome variables, we used the total score, the receptive score, and the expressive score of the Hungarian Aphasia Screening Test.

Results – Less years of education, pathological changes in the brain (white matter hypodensities/hyperintensities and subcortical lacunar lesions) and apraxia of speech were associated with more severe aphasia. Pathological changes and apraxia of speech were also associated with lower expressive language skills in aphasia. Finally, education, pathological changes, and sex predicted receptive language skills in poststroke aphasia ($p < 0.05$ in all three models).

Conclusion – Pathological changes, apraxia of speech, education, and sex may affect

Levelező szerző

(correspondent):

Dr. ZAKARIÁS Lilla,
ELTE, Bárczi Gusztáv Gyógypedagógiai Kar, Gyógypedagógiai Módszertani és Rehabilitációs Intézet;
1097 Budapest, Ecséri út 3.
Telefon: 0613585560,
e-mail: zakarias.lilla@barczi.elte.hu
<https://www.orcid.org/0000-0001-7478-2111>

Érkezett:

2023. február 24.

Elfogadva:

2023. május 22.

Háttér és cél – A poststroke afázia súlyossága számos demográfiai, laeiospecifikus és klinikai faktoral összefüggést mutathat, az eredmények azonban az egyes faktorok jelentőségét tekintve ellentmondóak. A jelen kutatás célja a demográfiai és klinikai faktorok afáziasúlyosságra, valamint a receptív és az expresszív nyelvi képességekre gyakorolt hatásának vizsgálata volt magyar anyanyelvű mintán.

Módszerek – A kutatásban 94, többségében egyoldali, bal féltekei stroke (87,88%) utáni afáziát mutató személy vett részt. Többszörös stepwise lineáris regresszió segítségével vizsgáltuk a lehetséges prediktorok – nem, életkor, iskolázottság, az agyi történések óta eltelt idő, etiológia, lokalizáció, kísérőbetegségek következtében kialakuló patológiás agyi elváltozások és egyéb neurogén kommunikációs zavarok/nyelészavarok társulása – és a nyelvi kimenet közötti kapcsolatot. Kimeneti változóként a Magyar Afázia Szűrőtesztben elért összpontszámot, a szűrőteszt receptív nyelvi mutatóját és a szűrőteszt expresszív nyelvi mutatóját emeltük a regressziós modellbe.

Eredmények – Mintánkban az alacsony iskolai végzettség, a patológiás elváltozások (fehérállományi hipodenzitások/hiperintenzitások és subcorticalis lacunaris laesiók) megjelenése és a beszédapraxia társulása súlyosabb afáziával, a patológiás elváltozások és a beszédapraxia társulása alacsonyabb expresszív nyelvi teljesítményre járt együtt. Az iskolai végzettség, a patológiás elváltozások megjelenése és a nem a receptív nyelvi teljesítményt jósolta be (mindhárom modell esetén $p < 0,05$).

Következtetés – A patológiás elváltozások és a beszédapraxia társulása, az iskolázottság és a nem hatással lehet a nyelvi kimenetre poststroke afázia esetén. Eredményeinket a nemzetközi szakirodalom tükrében részletesen tárgyaljuk.

Kulcsszavak: stroke, afáziasúlyosság, Magyar Afázia Szűrőteszt, kisérbetegség, felépülés

language outcome in poststroke aphasia. We discuss our findings in light of the results of previous studies.

Keywords: stroke, aphasia severity, Hungarian Aphasia Screening Test, small vessel disease, recovery

A stroke egyik legsúlyosabb következménye az afázia, ami jelentősen befolyásolhatja a személyek kommunikációs képességeit és életminőségét. Az afázia súlyossága nemcsak a laesio méretével és elhelyezkedésével, valamint a kezdeti tünetek súlyosságával áll összefüggésben, hanem számos más tényezővel is. Az alábbiakban bemutatott kutatás célja, hogy nagyobb magyar anyanyelvű mintán vizsgálja a demográfiai és klinikai faktorok hatását az afázia súlyosságára, valamint a receptív és az expresszív nyelvi képességekre.

Az eddig született eredmények összegzését és a tisztánlátást nehezíti, hogy bár a tanulmányok legtöbbször a felépülés kontextusában vizsgálják az afáziasúlyosságra ható tényezőket, sokszor eltérően határozzák meg és mérik a felépülést. Míg egyesek az egy megadott időpontban, jellemzően a szubakut vagy krónikus szakaszban mért afáziasúlyosságot használják a felépülés mutatójaként¹⁻³, mások két időpont között bekövetkezett változásként – jellemzően egy kezdeti, akut és egy későbbi, krónikus szakaszban mért súlyossági mutató különbségként – határozzák meg a felépülést⁴. Jelen tanulmányban törekszünk a két fogalom szétválasztására, és a „nyelvi kimenet” vagy az „afáziasúlyosság” kifejezést használjuk, amikor a szerzők az első értelmezésben utalnak a felépülésre, és a „felépülés mértéke” vagy a „fejlődés mértéke” kifejezést használjuk, amikor a második értelmezésben jelenik meg a fogalom a szakirodalomban. Az eredmények értelmezése és a megfelelő konklúziók levonása szempontjából fontos ezeket szétválasztani. Ennek jelentősége könnyen megérthető az alábbi példán keresztül: egy kezdetben közepesen súlyos Broca-afáziával diagnosztizált személy esetében a fejlődés mértéke nagyobb lehet, mint egy enyhe anómikus afáziát mutató személy esetében, miközben a hosszú távú nyelvi kimenet kedvezőbb lehet az anómikus afáziás személy esetében, mint a Broca-afáziás személy esetében. Sokszor az áttekintő tanulmányokból sem derül ki, hogy a szerzők hogyan definiálják a felépülést, illetve, hogy figyelembe veszik-e a tanulmányok beválogatásánál és az eredmények értel-

mezésénél a fent említett különbséget. A jelen tanulmány fókuszában az egy időpontban mért afáziasúlyosságra (nyelvi kimenetre) ható tényezők vizsgálata áll.

Demográfiai faktorok és afáziasúlyosság

Friss áttekintések szerint a demográfiai faktorok és az afáziából történő felépülés között gyenge a kapcsolat^{5, 6}, azonban néhány demográfiai faktor (például a páciensek életkora a stroke idején) hatással lehet az afáziasúlyosságra és egyes nyelvi képességekre¹⁻³. *Osa Garcia* és munkatársai¹ eredményei szerint a laesio mérete, az arcuatus fasciculus érintettsége és integritása, valamint a kezdeti (átlagosan két nappal a stroke után mért) afáziasúlyosság mellett az életkor is összefüggést mutat az afáziasúlyossággal 7–15 nappal a stroke után. Hasonlóképpen, *Lee* és munkatársai² diffúziós tenzor képalkotó (diffusion tensor imaging, továbbiakban DTI) vizsgálatukban egyes laeiospecifikus faktorok mellett a stroke idején mutatott életkor és a beszédértés megtartottsága között azonosítottak kapcsolatot: minél fiatalabb volt valaki a stroke idején, annál jobb teljesítmény volt tapasztalható a beszédértés területén két héttel a stroke után. *Johnson* és munkatársai³ vizsgálata krónikus afáziában (stroke óta eltelt idő minimum 6 hónap) erősítette meg az életkor és az afáziasúlyosság közötti összefüggést. Kutatásukban a demográfiai faktorok közül a nem nyelvi kognitív képességek, az agyi történés óta eltelt idő és a stroke idején mutatott életkor bizonyult az afáziasúlyosság szignifikáns prediktorának³.

Bár egyes eredmények szerint a poststroke afázia előfordulása gyakoribb nőknél⁷ (ellentétes eredményekért lásd a 8. hivatkozást), és enyhébb formában jelentkezik a nők körében⁹ (ellentétes eredményekért lásd a 10. hivatkozást), más kutatások nem találtak egyértelmű kapcsolatot a nem és az afáziasúlyosság között¹¹. *Hier* és munkatársai¹² az afázia típusában találtak nemi különbséget, amit etiológiai faktorokkal – a szív eredetű emboliás

ischaemiás stroke nők körében történő gyakoribb előfordulásával – magyaráztak. Mintájukban (n = 1805) a Wernicke- és az anómikus afázia gyakoribb volt a nők, a Broca-afázia gyakoribb volt a férfiak körében. Az inkonzisztens eredmények a nem és egyes laeiospecifikus faktorok, például a stroke típusa és a laesio lokalizációja közötti bonyolult kapcsolatnak is köszönhetőek.

Az iskolázottság és szocioökonómiai státusz hatását tekintve mostanáig szintén nem született konszenzus. Retrospektív kutatásokban Connor és munkatársai¹³ 39 afázias személynél vizsgálták az iskolázottság és a szocioökonómiai státusz kapcsolatát az afáziasúlyossággal és az afáziából történő felépüléssel. A szerzők azt találták, hogy minél alacsonyabb az iskolázottság és a premorbid foglalkoztatottság szintje, annál súlyosabb az afázia, rövidebb és hosszabb távon is (átlagosan négy hónappal és 8,6 évvel a stroke után). Ugyanakkor nem találtak kapcsolatot a szocioökonómiai státusz és az afáziából történő felépülés (azaz a két időpont közötti nyelvi fejlődés) mértéke között. Eredményeik módszertani korlátok miatt óvatosan kezelendők, a szerzők ugyanis sem a szocioökonómiai státusz mérési módszerét, sem a vizsgált minta jellemzőit nem dokumentálták kellő részletességgel. Ahogy Reis és Petersson¹⁴ rávilágít, az afáziasúlyosság meghatározására használt Boston Aphasia Diagnostic Examination az egészséges, nem afázias populációban is érzékenységet mutat az iskolázottságra és egyes szocioökonómiai faktorokra, amit feltétlenül figyelembe kell venni az eredmények értelmezésénél. Az értelmezést az is nehezíti, hogy az iskolázottság és a szocioökonómiai státusz számos más faktoral, például a nem nyelvi kognitív képességekkel és a premorbid intelligenciával, valamint a műveltségi szinttel is szoros kapcsolatban áll.

Klinikai faktorok és afáziasúlyosság

A jelen tanulmányban a laeiospecifikus és a páciens általános egészségével kapcsolatos (például premorbid cukorbetegség, a sportolás gyakorisága, body mass index) faktorokat együttesen a klinikai faktorok elnevezés alatt tárgyaljuk. Az egészséggel kapcsolatos faktorok között tartják számon a kisérbetegségek következtében kialakuló krónikus fehérallóományi elváltozásokat, azaz a fehérallóományi hiperintenzitásokat is, melyek jelentőségére az utóbbi évek kutatásai hívták fel a figyelmet afáziában (részletesen lásd később).

A laesio volumenének (másképpen méretének) hatását tekintve egybehangzóak az eredmények: minél nagyobb a laesio, annál súlyosabb afázia jelentkezik². A laesio mérete a felépülés mértékére és a prognózisra is hatással lehet: a nagyobb laesio jellemzően kisebb mértékű fejlődéssel jár együtt⁵. Plowman és munkatársai⁵ szerint a laesio mérete mellett a laesio lokalizációja a felépülés

legerősebb prediktora. Corticalis laesio esetén súlyosabb afázia jelentkezik, mint subcorticalis laesio esetén^{2, 15}. A szóértési és szemantikus feldolgozási zavar mértéke együtt járt a bal posterior temporalis és inferior parietalis területek sérülésének mértékével¹⁶.

Az afáziasúlyosság egyes fehérallóományi pályák sérülésével is összefüggést mutathat^{1, 17}. Korábbi eredmények szerint a dorsalis nyelvi pálya részét képező arcuatus fasciculus (AF) az expresszív-receptív nyelvi képességekben, a superior longitudinális fasciculus (SLF) az ismétlésben és az expresszív-receptív szintaktikai folyamatokban, a ventralis nyelvi pálya részét képező inferior frontooccipitalis fasciculus (IFOF) pedig a szemantikai folyamatokban tölt be fontos szerepet. Lee és munkatársai¹⁷ DTI-vizsgálatában az SLF, AF és IFOF frakcionális anizotrópiája (ezen rostkötegek integritásának egyik mutatója) a Western Aphasia Battery (WAB) valamennyi részterületén (fluencia, auditív verbális megértés, ismétlés, megnevezés) mért teljesítménnyel korrelált 25 nappal a stroke után. Hasonlóképpen, Osa García és munkatársai¹ az afáziasúlyosság és a bal AF megtartottsága, valamint a jobb AF frakcionális anizotrópiája között azonosított kapcsolatot 7–15 nappal a stroke után.

A laeiospecifikus faktorok jelentőségére több tanulmány is felhívja a figyelmet. Lee és munkatársai² retrospektív kutatásukban két héttel és három hónappal a stroke után vizsgálták az afáziasúlyosságra ható tényezőket több mint 60 páciens adatain. A kimeneti változók között a koreai WAB-bal számítható afázia kvociens (WAB-AQ) és a WAB egyes részpontszámai szerepeltek. Az eredmények szerint a stroke után két héttel mért afáziasúlyosságot a National Institutes of Health Stroke Scale-en elért pontszám (NIHSS-pontszám), valamint a laesio volumene és lokalizációja jósolta be: a magasabb WAB-AQ (enyhébb afázia) alacsonyabb NIHSS-pontszámmal (enyhébb stroke-kal), valamint kisebb kiterjedésű és a subcorticalis területeket érintő laesióval állt kapcsolatban. A nyelvi területeken nyújtott jobb teljesítmény (magasabb fluencia, jobb ismétlés és jobb megnevezés) alacsonyabb NIHSS-pontszámmal és kisebb volumenű laesióval állt kapcsolatban. A jobb megértés ugyancsak alacsonyabb NIHSS-pontszámmal, valamint a stroke idején alacsonyabb életkorral, a jobb ismétlés – a fent említettek mellett – a subcorticalis laesióval állt kapcsolatban két héttel a stroke után. Három hónappal a stroke után csak a kezdeti afáziasúlyosság és a depresszió diagnózisa bizonyult szignifikáns prediktornak: a súlyosabb afázia súlyosabb kezdeti afáziával és társuló depresszióval állt kapcsolatban. A szerzők nem találtak összefüggést az afáziasúlyosság és egyéb demográfiai faktorok között.

Lahiri és munkatársai¹⁸ az afáziasúlyosság demográfiai és laeiospecifikus prediktorait az afázia korai szakaszában, a stroke utáni első hétben vizsgálta (n = 208). Az afáziasúlyosság mutatójaként a WAB bengáli válto-

zatával számítható WAB-AQ-t használták. A vizsgált demográfiai faktorok az életkor, a nem, az iskolai évek száma és a kétnyelvűség voltak, a klinikai faktorok a stroke típusa (infarktuszos vagy vérzéses), a laesio volumene, a laesio elhelyezkedése (corticalis, subcorticalis vagy kevert corticalis-subcorticalis) és az afázia típusa. A kimeneti változót a WAB-ban nyújtott teljesítmény bináris mutatója (súlyos vagy nem súlyos) képezte a többszörös logisztikus regressziós elemzésben. Eredményeik szerint a stroke típusa, a laesio volumene és az afázia típusa jósolta be az afáziasúlyosságot: a korai szakaszban a vérzéses stroke, a nagyobb volumenű laesio és a non-fluens afázia súlyosabb afáziával állt kapcsolatban. A demográfiai faktorok és az afáziasúlyosság között a szerzők nem találtak szignifikáns kapcsolatot.

Wilmskoetter és munkatársai¹⁹ a kísérbetegségek okozta fehérállományi hiperintenzitások (*white matter hyperintensities*, WMH) súlyossága és a fehérállományi rostkötegek száma és hossza, valamint az afázia súlyossága közötti kapcsolatot vizsgálták krónikus afáziában. A kutatásban 48 afázias személy vett részt, akiknél unilaterális bal féltelkei stroke történt, átlagosan 54 hónappal a kutatás előtt. A WMH jelenlétét és súlyosságát a négyfokozatú Fazekas-skálával értékelték, valamint DTI traktográfiával a fehérállományi rostkötegek számát és hosszát is megbecsülték összesen 384 szürkeállományi régió között. Az eredmények szerint a periventricularis WMH súlyossága szignifikáns hatással volt az afáziasúlyosságra, és ezt a hosszú és rövid rostkötegek száma egyaránt mediálta. A súlyosabb periventricularis WMH kevesebb hosszú rostköteggel állt kapcsolatban, a kevesebb hosszú rostköteg pedig *súlyosabb* afáziával. Az eredmények arra utalnak, hogy a WMH mellett a fehérállományi hosszú rostkötegek száma is az agy egészségének mutatója lehet. Végezetül, a WMH súlyossága az afáziából történő felépülés mintázataira⁴ és a nyelvi terápia eredményeként bekövetkező fejlődés mértékére²⁰ is hatással lehet.

A jelen kutatás motivációja és célja

Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a stroke-kal kapcsolatos egyes faktorok (például a laesio mérete és elhelyezkedése, valamint a kezdeti afázia súlyossága) összefüggést mutatnak a későbbi nyelvi kimenettel. A demográfiai faktorok közül az életkor és a postonset (az agyi történés óta eltelt idő) szintén hatással lehet az afáziasúlyosságra. Ezzel szemben a nem és az iskolázottság hatását tekintve inkonzisztensek az eredmények. A kísérbetegségek következtében kialakuló elváltozások megjelenésének és súlyosságának poststroke afáziákkal mutatott összefüggéseit mostanáig kevesen vizsgálták, az eredmények azonban arra utalnak, hogy a WMH az afázia súlyosságára, a felépülés mintázataira és a nyelvi

terápiára történő fogékonyságra egyaránt hatással lehet. A jelen vizsgálat célja az volt, hogy nagyobb magyar anyanyelvű poststroke mintán megvizsgáljuk egyes demográfiai és klinikai faktorok hatását az afáziasúlyosságra, valamint a receptív és az expresszív nyelvi képességekre. A vizsgálat egy longitudinális kutatás keretében zajlott (FK 131828).

Módszerek

Vizsgálati személyek

A vizsgálatban összesen 94, többségében egyoldali, bal féltelkei stroke (87,88%) utáni afáziát mutató személy (47 nő; átlagéletkor = 59,78 év; postonset átlaga = 15,51 hónap) vett részt. A vizsgálati személyek demográfiai és klinikai jellemzőit az **1. táblázatban** foglaltuk össze. Valamennyi személy magyar anyanyelvű volt. A vizsgálatba bevont személyek valamennyien a stroke orvosi diagnózisával és a Western Aphasia Battery (WAB²¹) alapján az afázia logopédiai diagnózisával rendelkeztek (WAB-AQ átlaga = 62,21; terjedelem = 3,20–93,70). A páciensek 39,36%-a (n = 37) anómikus, 26,60%-a (n = 25) Broca-, 14,89%-a (n = 14) transcorticalis motoros, 6,38%-a globális (n = 6), 6,38%-a (n = 6) vezetési és 6,38%-a (n = 6) Wernicke-afáziát mutató. Kizáró kritériumot jelentett a premorbid közepes/súlyos hallás- vagy látás-csökkenés, a pszichiátriai betegség (például depresszió, alkoholfüggőség) és az egyéb neurológiai betegség (dementia, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, sclerosis multiplex stb.) diagnózisa. A páciensek 62,77%-ának infarktuszos, 21,28%-ának vérzéses és 15,96%-ának kevert (infarktuszos és vérzéses) stroke szerepelt a kórtörténetében. Az agyi képalkotó vizsgálatokról (CT vagy MRI) készült szöveges szakvéleményekben 14 esetben (14,89%) írtak le társló fehérállományi periventricularis hipodenzitásokat/hiperintenzitásokat, öt esetben (5,32%) bal féltelkei vérzés vagy infarktus mellett megjelenő krónikus lacunaris infarktuszokat a törzsdúcok, a capsula interna, a híd vagy a kisagy területén, két esetben (2,13%) részletes leírás nélkül kísérbetegség diagnózisát bal ACM vagy ACP területi infarktus mellett, és egy esetben (1,06%) mérsékelt atrófiát. Vizsgálatunkban ezek az esetek (n = 22; 23,40%) alkotják a „társló patológiás elváltozások” elnevezésű alcsoportot. A vizsgálati minta 69,15%-ában (n = 65) a szakvélemény nem írt le patológiás elváltozásokat, és a szakvélemény alapján nem merült fel kísérbetegség gyanúja, hét esetben (7,45%) nem állt rendelkezésre elegendő információ ennek eldöntéséhez (**1. táblázat**).

Az adatgyűjtésben három fővárosi intézmény vett részt, az Országos Mozgásszervi Intézet – OORI, a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház és egy olyan kórház, melynek nevét titoktartási megállapodás miatt nem tüntetjük fel. Az adatgyűjtés kilenc logopédus közreműködésével valósult meg, összesen egy neurológiai és öt rehabilitá-

1. táblázat. A vizsgálati személyek demográfiai és klinikai adatai

Nem (%)	Férfi	50
	Nő	50
Életkor (év)	Átlag	59,78
	Terjedelem	33-81
Iskolázottság (%)	1-8 osztály	6,38
	Szakiskola	27,66
	Érettségi	31,91
	Főiskola/egyetem	27,66
	Nem ismert	6,38
Postonset (nap)	Átlag	473,20
	Terjedelem	6-8270
Etiológia (%)	Infarktus	62,77
	Vérzés	21,28
	Kevert	15,96
Lokalizáció (%)	Bal	87,78
	Jobb	2,13
	Bilaterális	8,51
	Kisagy/ agytörzs	1,06
	Kevert	3,19
Patológiás elváltozások (%)	Nincs	69,15
	Van	23,40
	Nem ismert	7,45
Egyéb kommunikációs zavarok és nyelészavarok (%)	Nincs	79,79
	Beszédapraxia	14,89
	Dysarthria	3,19
	Dysphagia	2,13
WAB-AQ (max. 94)	Átlag	61,21
	Terjedelem	3,20-93,70
MASZT-összpontszám (max. 20)	Átlag	10,47
	Terjedelem	0-20

WAB-AQ: Western Aphasia Battery afáziakvíciens, MASZT: Magyar Afázia Szűrőteszt. Jelen vizsgálatban a MASZT eredményeit a diagnóziskutáshoz nem, csak a regressziós elemzésekhez használtuk fel. Emiatt lehetséges, hogy a mintánkban több olyan személy ($n = 5$) is előfordult, aki az afáziadiagnózis megállapításához használt vágópont (17) fölött teljesített a MASZT-ban. Fontos kiemelni, hogy a MASZT szenzitivitása ezen a mintán is igen magasnak (94,68%) bizonyult.

ciós osztályon. A kutatás Intézményi vagy Regionális Kutatásértékelési Bizottság (IKEB/RKEB) jóváhagyásával zajlott.

Vizsgálati elrendezés és procedúra

A vizsgálati személyekkel két logopédiai vizsgálatot végeztünk, a WAB-ot²¹ és a Magyar Afázia Szűrőtesztet (MASZT²²) vettük fel. A WAB-ot az afázia diagnózisának megállapításához használtuk. A MASZT-pontszámok alkották a jelen vizsgálat függő változóit. A vizsgálat a páciensek állapotától függően 1-2 alkalmat vett igénybe.

Az afázia felismerésére és az afázia súlyosságának megállapítására használható MASZT öt szubtesztből áll, melyek a következők: Szóértés, Mondatértés, Ismétlés, Megnevezés és Szófluencia. A Szófluencia kivételével valamennyi szubtesztben négy tétel szerepel, melyekre 1 (önálló vagy ismételt bemutatást/önkorrekciót követő helyes válasz), vagy 0 (helytelen válasz) pont adható. A Szófluencia szubtesztben produkált helyes válaszok száma egy 0-4 közötti értékű alakitandó, így a tesztben maximum 5×4 , azaz 20 pont szerezhető (MASZT-összpontszám)²². A MASZT felvétele 5-10 percet vett igénybe. Kutatásunkban a MASZT-összpontszám (terjedelem: 0-20) szolgált az afáziasúlyosság mutatójaként, a Szóértésben és Mondatértésben elért pontszámok összege (terjedelem: 0-8) a MASZT receptív nyelvi mutatójaként, az Ismétlésben, Megnevezésben és Szófluenciában elért pontszámok összege (terjedelem: 0-12) pedig a MASZT expresszív nyelvi mutatójaként szerepelt.

A logopédiai tesztek mellett demográfiai és klinikai adatokat is gyűjtöttünk, ezeket az alábbiak szerint rögzítettük: nem (férfi, nő), életkor, legmagasabb iskolai végzettség (1-8 osztály, szakiskola, érettségi, főiskola/egyetem), az agyi történéstől eltelt idő napokban (postonset), etiológia (infarktus, vérzés, kevert [infarktus + vérzés]), lokalizáció (bal, jobb, bilaterális, kisagy/agytörzsi, kevert [bal/jobbbilaterális + kisagy/agytörzsi]), vascularis dementia kialakulásával összefüggésbe hozható, jellemzően kísérőbetegségek következtében kialakuló patológiás elváltozások (például periventricularis fehérállományi hipodenzitások/hiperintenzitások, krónikus subcorticalis lacunaris laesiók), egyéb neurogén kommunikációs zavarok (dysarthria, beszédapraxia) vagy nyelészavar (dysphagia). A patológiás elváltozások társulásának megállapítása az agyi képalkotó vizsgálatokról (CT/MRI) készült szöveges szakvélemények alapján történt (részletesen lásd a vizsgálati személyek leírását).

Az adatok elemzése

Annak vizsgálatára, hogy az egyes demográfiai és klinikai faktorok összefüggnek-e az afáziasúlyossággal és a receptív-expresszív nyelvi képességekkel, többszörös

lineáris stepwise (kétirányú lépésenkénti) regressziót végeztünk²³. Az elemzések során három modellt teszteltünk, az első modellben a MASZT-összpontszám, a másodikban a MASZT receptív nyelvi mutató, a harmadikban a MASZT expresszív nyelvi mutató szerepelt függő (kimeneti) változóként. A független (magyarázó) változók – lehetséges prediktorok – mindkét modellben a következők voltak: 1. *Nem*, 2. *Életkor*, 3. *Iskolázottság*, 4. *Postonset*, 5. *Etiológia*, 6. *Lokalizáció*, 7. *Patológiás elváltozások* és 8. *Egyéb neurogén kommunikációs zavarok vagy nyelészavarok* (a továbbiakban röviden: *Egyéb kommunikációs zavarok*). A legegyszerűbb szabályt követve (10 eset/prediktor) a 94 fős mintánk megfelelő méretű volt ahhoz, hogy többszörös regressziót végezzünk²³. *Field* és munkatársai²³ becslései szerint 8 prediktor esetén 90–100 fős mintán a nagy és közepes hatások detektálhatók. A többszörös regresszió feltételeinek ellenőrzése során *Field* és munkatársai²³ ajánlásait követtük. A kimeneti változók – MASZT-összpontszám, MASZT receptív nyelvi mutató, MASZT expresszív nyelvi mutató – folytonosak voltak; a magyarázó változók többsége kategorikus volt,

kivéve az *Életkor* és a *Postonset* változókat, melyek szintén folytonosak voltak. Az elemzéseket R-ben²⁴ végeztük el a „car”, az „lmtest” és az „olsrr” csomagok^{25–27} segítségével.

Eredmények

Afáziasúlyosság

A MASZT-összpontszám átlagai és szórásai a **2. táblázatban** olvashatók. A többszörös regresszió alkalmazásának feltételei teljesültek. A Kolmogorov–Smirnov-teszt szerint a reziduumok normáloszlást mutattak ($D = 0,08$; $p = 0,68$). A Breusch–Pagan-tesztel vizsgálva a homoszkedaszticitási feltétel (a reziduumok varianciájának állandósága) teljesült ($BP[16] = 11,03$; $p = 0,81$). A Durbin–Watson-teszt szerint a reziduumok nem korreláltak egymással, a DW-érték az ajánlott 2 közeli volt ($DW = 1,93$; $p = 0,75$).

Az első regressziós elemzés (1. modell) eredményeit

2. táblázat. A MASZT pontszámainak átlagai és szórásai a kategorikus változók egyes csoportjaiban

Magyarázó változók		n	MASZT-összpontszám		MASZT receptív pontszám		MASZT expresszív pontszám	
			Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás
Nem	1 Férfi	47	11,36	4,99	5,51	1,95	5,85	3,54
	2 Nő	47	9,57	4,57	4,64	1,51	4,94	3,53
Iskolázottság	1 1–8 osztály	6	7,67	3,72	3,50	1,22	4,17	2,56
	2 Szakiskola	26	11,54	5,22	5,62	1,94	5,92	3,78
	3 Érettségi	30	10,67	4,66	5,10	1,73	5,57	3,44
	4 Főiskola/egyetem	26	11,27	4,24	5,27	1,56	6,00	3,35
Etiológia	1 Infarktus	59	10,02	4,44	4,88	1,66	5,14	3,34
	2 Vérték	20	10,80	5,75	5,40	2,21	5,40	3,86
	3 Kevert	15	11,80	5,13	5,40	1,68	6,40	3,98
Lokalizáció	1 Bal	79	10,52	4,70	5,10	1,79	5,42	3,46
	2 Jobb	2	15,50	4,95	6,00	2,83	9,50	2,12
	3 Bilaterális	8	6,63	4,81	4,00	1,51	2,63	3,58
	4 Kisagy/agytörzs	1	17,00	-	7,00	-	10,00	-
	5 Kevert	3	14,00	3,61	6,33	1,15	7,67	2,52
Patológiás elváltozások	1 Nem társul	65	10,98	4,89	5,29	1,83	5,69	3,60
	2 Társul	22	9,36	4,86	4,59	1,82	4,77	3,42
Egyéb kommunikációs zavarok és nyelészavarok	1 Nem társul	75	10,89	4,79	5,11	1,81	5,79	3,51
	2 Beszédapraxia	14	7,43	4,31	4,64	1,86	2,79	2,83
	3 Dysarthria	3	15,00	2,65	6,33	1,15	8,67	1,53
	4 Dysphagia	2	9,00	4,24	5,00	1,41	4,00	2,83

MASZT: Magyar Afázia Szűrőteszt. A MASZT-összpontszám maximum 20, a MASZT receptív pontszám maximum 8, a MASZT expresszív pontszám maximum 12 volt.

3. táblázat. A MASZT-összpontszám összefüggései a prediktorokkal a stepwise regressziós elemzés eredményei alapján

		B	Standard hiba	Standardizált β	t	p	Konfidencia-intervallum	
							Alsó	Felső
(Intercept)		8,945	2,227		4,016	0,000	4,499	13,390
Iskolázottság	<i>Szakiskola</i>	4,721	2,371	0,452	1,991	0,051	-0,011	9,452
	Érettségi	2,630	2,324	0,267	1,132	0,262	-2,008	7,268
	Egyetem	2,936	2,348	0,285	1,251	0,215	-1,750	7,623
Patológias elváltozások	<i>Társul</i>	-2,581	1,203	-0,240	-2,146	0,036	-4,982	-0,180
Egyéb kommunikációs zavarok és nyelészavarok	<i>Beszédapraxia</i>	-4,954	1,467	-0,361	-3,378	0,001	-7,882	-2,027
	Dysarthria	1,604	3,186	0,064	0,504	0,616	-4,754	7,963
	Dysphagia	-0,011	3,246	0,000	-0,004	0,997	-6,490	6,467
Postonset		0,000	0,000	0,065	0,626	0,534	-0,001	0,001
Lokalizáció	Jobb	2,694	3,103	0,089	0,868	0,388	-3,500	8,888
	Bilaterális	-3,319	2,020	-0,170	-1,643	0,105	-7,351	0,713
	Kisagy/agytörzs	3,817	5,371	0,090	0,711	0,480	-6,903	14,537
	<i>Kevert</i>	4,984	2,588	0,200	1,926	0,058	-0,182	10,150

Korrigált $R^2 = 0,206$. Az iskolázottság és a lokalizáció pozitív, a társuló kisérbetegség és a beszédapraxia negatív prediktorként jelent meg a modellben ($p < 0,1$).

a **3. táblázatban** foglaltuk össze. A stepwise regresszió magyarázó változóként az *Iskolázottság*, *Patológias elváltozások*, *Egyéb kommunikációs zavarok*, *Postonset* és *Lokalizáció* faktorokat emelte be a regressziós modellbe ($F[86] = 2,707$; $p = 0,005$). A modellben a szakiskolai végzettség és a kevert lokalizációjú laesio pozitív, a patológias elváltozások és a beszédapraxia társulása negatív standardizált β regressziós koeficienssel vett részt. Ez azt jelenti, hogy a szakiskola elvégzése magasabb MASZT-összpontszámmal állt kapcsolatban, mint a nyolc osztály elvégzése ($t = 1,991$; $p = 0,051$). A kevert lokalizációjú laesio szintén magasabb MASZT-összpontszámmal állt kapcsolatban, mint a tisztán bal féltekei laesio ($t = -1,926$; $p = 0,058$). Ezzel szemben a patológias elváltozások és a beszédapraxia társulása alacsonyabb MASZT-összpontszámmal járt együtt, mint ha nem társult patológias elváltozás ($t = -2,146$; $p = 0,036$) vagy egyéb kommunikációs zavar ($t = -3,378$; $p = 0,001$). A magyarázó változók korrigált R^2 -értéke 0,206 volt, azaz a változók 20,6%-ban magyarázták a MASZT-összpontszám variációját.

Receptív nyelv

A MASZT receptív pontszám átlagai és szórásai a **2. táblázatban** olvashatók. A többszörös lineáris stepwise regressziót a MASZT receptív nyelvi mutatót tartalmazó modellen is elvégeztük. A többszörös regresszió al-

kalmazásának feltételei ebben az esetben is teljesültek. A Kolmogorov–Szmirnov-teszt szerint a reziduumok normáleloszlást mutattak ($D = 0,09$; $p = 0,57$), és a reziduumok varianciaállandósága teljesült ($BP[16] = 8,48$; $p = 0,93$). A Durbin–Watson-teszt szerint autokorreláció nem állt fenn ($DW = 1,94$; $p = 0,78$).

A 2. modell eredményeit a **4. táblázatban** foglaltuk össze. A stepwise regresszió magyarázó változóként az *Iskolázottság*, *Patológias elváltozások*, *Nem* és *Postonset* változókat emelte be a modellbe ($F[79] = 3,034$; $p = 0,011$). A modellben az *Iskolázottság* pozitív, a *Patológias elváltozások* és a *Nem* negatív standardizált β regressziós koeficienssel vett részt. Ez azt jelenti, hogy bármely iskolai végzettség magasabb receptív nyelvi pontszámmal állt kapcsolatban, mint a 8 osztályos végzettség ($p < 0,05$). A patológias elváltozások társulása alacsonyabb receptív nyelvi pontszámmal állt kapcsolatban, mint ha nem társult patológias elváltozás ($t = -1,952$; $p = 0,055$). A nők körében szintén alacsonyabb volt a receptív nyelvi pontszám, mint a férfiak körében ($t = -2,120$; $p = 0,037$). A magyarázó változók 13,4%-ban magyarázták a MASZT receptív nyelvi pontszám variációját.

Expresszív nyelv

A MASZT expresszív pontszám átlagai és szórásai a **2. táblázatban** olvashatók. A többszörös regresszió alkalmazásának feltételei a MASZT expresszív nyelvi mutatót

4. táblázat. A MASZT receptív pontszám összefüggései a prediktorokkal a stepwise regressziós elemzés eredményei alapján

		B	Standard hiba	Standardizált β	t	p	Konfidencia-intervallum	
							Alsó	Felső
(Intercept)		3,636	0,882		4,124	0,000	1,879	5,393
Iskolázottság	<i>Szakiskola</i>	2,632	0,932	0,654	2,823	0,006	0,774	4,490
	<i>Érettségi</i>	2,264	0,915	0,598	2,475	0,016	0,441	4,087
	<i>Egyetem</i>	2,209	0,923	0,556	2,393	0,019	0,370	4,048
Patológiás elváltozások	<i>Társul</i>	-0,875	0,448	-0,212	-1,952	0,055	-1,769	0,018
Nem	<i>Nő</i>	-0,843	0,397	-0,232	-2,120	0,037	-1,635	-0,051
Postonset		0,000	0,000	0,035	0,332	0,741	0,000	0,000

Korrigált $R^2 = 0,134$. Az iskolázottság pozitív, a társuló patológiás elváltozások és a nem negatív prediktorként jelent meg a modellben ($p < 0,1$).

tartalmazó modellen is teljesültek ($D = 0,06$; $p = 0,95$; $BP[16] = 12,06$; $p = 0,74$; $DW = 1,89$; $p = 0,59$).

A 3. modell eredményeit az **5. táblázatban** foglaljuk össze. A stepwise regresszió magyarázó változóként a *Patológiás elváltozások*, *Iskolázottság*, *Egyéb kommunikációs zavarok*, *Postonset* és *Lokalizáció* faktorokat emelte be a regressziós modellbe ($F[79] = 2,668$; $p = 0,006$). A patológiás elváltozások és a beszédapraxia társulása alacsonyabb expresszív nyelvi pontszámmal járt együtt, mint ha nem társult patológiás elváltozás ($t = -1,693$; $p = 0,095$) vagy beszédapraxia ($t = -3,912$; $p < 0,001$). Ezzel szemben a kevert lokalizációjú laesio magasabb expresszív pontszámmal állt kapcsolatban, mint a tisztán bal féltekei laesio ($t = 1,782$; $p = 0,079$). A magyarázó változók 20,2%-ban magyarázták az expresszív pontszám varianciáját.

Megbeszélés

Kutatásunk a poststroke afázia súlyosságát befolyásoló demográfiai és klinikai faktorok feltárására irányult magyar anyanyelvű mintán ($n = 94$). Az elemzések során többszörös stepwise lineáris regressziót használtunk, ami lehetővé tette, hogy egyszerre több lehetséges faktor hatását vizsgáljuk a nyelvi kimenetre. Mintánkban az egyes patológiás elváltozások és a beszédapraxia társulása, az iskolázottság, a nem és a lokalizáció jósolta be a nyelvi kimenetet. Mintánkban az alacsony iskolai végzettség (8 osztály végzése), a jellemzően kisérbetegségekhez társuló patológiás elváltozások (fehérállományi hipodenzitások/hiperintenzitások és subcorticalis lacunaris laesiók) megjelenése és beszédapraxia társulása esetén súlyosabb afázia jelentkezett. Továbbá, az alacsony iskolai végzettség és a patológiás elváltozások megjelenése alacsonyabb receptív nyelvi teljesítménnyel járt. A receptív nyel-

vi képességekben nemi különbséget is tapasztaltunk: a nők rosszabbul teljesítettek a receptív nyelvi modalitásban, mint a férfiak. Végül, patológiás elváltozások és beszédapraxia társulása esetén az expresszív nyelvi teljesítmény is rosszabbnak bizonyult.

Eredményeink összhangban vannak azokkal az eredményekkel¹³, melyek szerint az iskolázottság hatással lehet az afáziasúlyosságra. Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy az iskolázottság számos egyéb olyan faktorról is kapcsolatban lehet, amelyeket ebben a kutatásban nem vizsgáltunk (például premorbid intelligencia, nem nyelvi kognitív képességek). Emiatt az iskolázottság hatásával kapcsolatos eredményeink óvatosan kezelendők.

A nem nyelvi kognitív képességek – figyelem, rövid távú emlékezet, munkamemória, kognitív kontroll, végrehajtó funkciók – vizsgálatának hiánya a jelen kutatás egyik korlátja, ugyanis ezek a képességek számos nyelvi folyamatban, például a mondatértésben, a szóelőhívásban és a funkcionális kommunikációban is szerepet játszanak afáziában^{28, 29}. A mondatértés, különösen az olyan nyelvtanilag komplex mondatok értése, mint amilyenek a MASZT-ban szerepelnek, a rövid távú verbális emlékezettel, a munkamemóriával és az interferenciakontrollal is szoros kapcsolatot mutat. Annak, hogy kutatásunkban az iskolázottság a receptív nyelvi képességeket bejósolta, az expresszív nyelvi képességeket viszont nem, egy lehetséges magyarázata, hogy az iskolázottság és a nyelvi képességek közötti kapcsolatot egy harmadik változó, például egyes nem nyelvi kognitív képességek állapota mediálta. Mindezek alapján a jövőben érdemes lenne a nem nyelvi kognitív képességek afáziasúlyosságra és felépülésre gyakorolt hatását is vizsgálni.

Fontos eredményünk, hogy a jellemzően kisérbetegségek következményeként megjelenő és a vascularis dementia kialakulásával is összefüggésbe hozott fehér-

5. táblázat. A MASZT expresszív pontszám összefüggései a prediktorokkal a stepwise regressziós elemzés eredményei alapján

		B	Standard hiba	Standardizált β	t	p	Konfidencia-intervallum	
							Alsó	Felső
(Intercept)		5,22	1,625		3,213	0,002	1,977	8,463
Patológias elváltozások	Társul	-1,486	0,877	-0,190	-1,693	0,095	-3,237	0,266
Iskolázottság	Szakiskola	2,217	1,729	0,292	1,282	0,204	-1,235	5,669
	Érettségi	0,976	1,695	0,136	0,576	0,567	-2,407	4,359
	Egyetem	1,176	1,713	0,157	0,687	0,495	-2,242	4,595
Egyéb kommunikációs zavarok és nyelészavarok	Beszédapraxia	-4,185	1,070	-0,419	-3,912	0,000	-6,321	-2,050
	Dysarthria	1,289	2,324	0,071	0,555	0,581	-3,349	5,927
	Dysphagia	-0,724	2,368	-0,033	-0,306	0,761	-5,450	4,001
Postonset		0,000	0,000	0,068	0,662	0,510	0,000	0,001
Lokalizáció	Jobb	2,557	2,264	0,116	1,130	0,263	-1,961	7,076
	Bilaterális	-2,269	1,473	-0,160	-1,540	0,128	-5,210	0,672
	Kisagy/ agytörzs	2,511	3,918	0,081	0,641	0,524	-5,308	10,331
	Kevert	3,364	1,888	0,186	1,782	0,079	-0,404	7,133

Korrigált $R^2 = 0,202$. A társuló patológias elváltozások és a beszédapraxia negatív, a kevert lokalizáció pozitív prediktorként jelent meg a modellben ($p < 0,1$).

állományi hipodenzitások/hiperintenzitások és subcorticalis lacunaris laesiók társulása összefüggést mutatott a kutatásban használt valamennyi nyelvi mutatóval. Ezen elváltozások megjelenése esetén súlyosabb afázia, valamint rosszabb receptív és expresszív nyelvi teljesítmény jelentkezett. Korábbi eredmények szerint a fehérállományi hiperintenzitások súlyossága bejósolja az afázia súlyosságát a krónikus szakaszban¹⁹, valamint bejósolja az afáziából történő felépülés mintázatait⁴ és a nyelvi terápia hatására jelentkező fejlődés mértékét²⁰. Az agy általános egészségének és a neuralis hálózatok integritásának mutatójaként ezek az elváltozások a neuralis plaszticitásra is hatással lehetnek²⁰. Mivel mintánk heterogén volt a postonset szempontjából, a fent említett mechanizmusok a mi eredményeinket is magyarázhatják. Elképzelhető, hogy egyes személyek esetében a poststroke afázia tünetei a vascularis neurokognitív zavar tüneteivel összefonódva, egymást súlyosbítva jelentkeztek. Ugyan a premorbid dementia kizáró kritériumot jelentett a kutatásban, nem zárható ki, hogy diagnózis hiányában a mindennapokban jól funkcionáló, a vascularis neurokognitív zavar enyhe tüneteit mutató páciensek is bekerültek a mintába. Fontos limitációja a kutatásnak, hogy az általunk használt mutató nem tükrözte az elváltozások súlyosságát, és mivel a patológias elváltozások megjelenését a képalkotó vizsgálatok szöveges szakvéleményei alapján állapítottuk meg, lehetséges, hogy ezek előfordu-

lását alulbecsültük a mintában. A pontosabb összefüggések feltárása érdekében érdemes lenne a jövőben a fehérállományi hiperintenzitások súlyosságát finomabb mutatók segítségével megbecsülni. Továbbá, a képalkotó vizsgálatok eredményeinek részletes ismerete lehetővé tenné a stroke következtében kialakuló laesio elhelyezkedése és az afázias nyelvi tünetek közötti kapcsolat pontosabb azonosítását is. Jelen kutatásban a vizsgálati személyek többsége bal féltekei stroke-on esett át, azonban nem állt rendelkezésünkre elegendő információ ahhoz, hogy a lokalizáció alapján a pácienseket további alcsoportokba (például corticalis vagy subcorticalis laesio) soroljuk, és részletesebb elemzéseket végezzünk.

Klinikai szempontból az egyik legérdekesebb, ha nem is meglepő eredményünk, hogy a beszédapraxia társulása súlyosbítja az afázia megjelenését. A leggyakrabban ugyancsak stroke következtében kialakuló beszédapraxia a beszédmozgások tervezésének és programozásának a zavara, melynek tünetei elsősorban az artikulációt, a prozódia és a beszéd folyékonyságot érintik³⁰. A beszédapraxia tiszta formában ritkán, jellemzően afáziával együtt fordul elő. Kutatásunkban a beszédapraxia társulása az afáziasúlyossággal és az expresszív nyelvi képességekkel mutatott kapcsolatot, a receptív nyelvi képességekkel viszont nem. Eredményeink megerősítik, hogy a beszédapraxia és egyes afáziák elkülönítése a tünetek perceptuális hasonlósága miatt nehéz, és a

beszédapraxia az afáziavizsgálat részét képező beszédproduktív próbakban súlyos nehézségekhez vezethet.

Érdekes módon eredményeink azokat a korábbi eredményeket¹⁰ támogatják, amelyek nők körében találtak rosszabb nyelvi teljesítményt. Bár az afáziasúlyosságban jelentkező nemi különbségek tekintetében nincs konszenzus a szakirodalomban, a kutatások többsége elenyészőnek tartja a nem hatását a nyelvi kimenetre. Jelen kutatásban a receptív nyelvi képességekben jelentkező nemi különbség a férfiak javára.

Nem találtunk kapcsolatot az életkorral, a postonsettel és a stroke típusával. Bár a postonset mindhárom modellben megjelent, egyik esetben sem volt szignifikáns. Az életkor és a nyelvi teljesítmény közötti kapcsolat hiányát magyarázhatja, hogy ebben a kutatásban a páciensek kutatás idején mutatott – és nem a stroke idején mutatott – életkorát emeltük be az elemzésbe, szemben azokkal a kutatásokkal, melyek az életkor és az afáziasúlyosság között kapcsolatot találtak¹⁻³. Bár a kutatás idején a páciensek többsége (64,89%) az akut vagy a szubakut szakaszban volt, ahol nem kell számolni a két életkori mutató közötti jelentős különbséggel, a krónikus afázias személyek egy részénél a két mutató jelentősen eltérhetett (postonset átlaga a krónikus csoportban: 1240 nap, terjedelem: 190–8270 nap).

Összefoglalva, egyes demográfiai és klinikai faktorok, például az iskolázottság, a kísérbetegségek következtében kialakuló patológiás elváltozások és egyes szerzett beszédmotoros zavarok (beszédapraxia) társulása hatással lehet a poststroke afázia súlyosságára. A különböző

faktorok nyelvi teljesítménnyel és felépüléssel mutatott kapcsolatának pontosabb megértéséhez további vizsgálatok szükségesek, lehetőség szerint a laesiospecifikus faktorok – a laesio pontos helyének és volumenének, a fehérállományi hiperintenzitások súlyosságának – figyelembevételével, és a képalkotó vizsgálatok eredményeinek integrálásával.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS – Köszönjük a pácienseknek a kutatásban való részvételt; a logopédus kollégáknak, Bóla Emiliának, Buzás Lilinek, Földesi Ozvald Nórának, Józsa Fruzsínának, Kiss Sebestyénnek, Magyar Csengének és Németh Mariann-nak az adatgyűjtésben nyújtott segítséget; Magyar Csengének az adatfeldolgozásban nyújtott segítséget; az intézményvezetőknek és osztályvezető főorvosoknak/főorvosnőknek az adatgyűjtés engedélyezését.

TÁMOGATÁS – A vizsgálat megvalósítását és a kézirat elkészítését a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK pályázata („Intraindividuális variabilitás a nyelvi és munkamemória-folyamatokban post-stroke afáziában” 131828, vezető kutató: Z. L.) támogatta. A vizsgálat ideje alatt Z. L. az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának ösztöndíjasa. A munka során L. Á.-t az MTA Lendület programja (MTA-BME Lendület Nyelvelsajátítás Kutatócsoport, „Tanulásmechanismusok és tanulók: egyéni különbségek vizsgálata a zavaroktól a kiválóságig a statisztikai tanulásban és a nyelvelsajátításban” 96233, kutatócsoportvezető: L. Á.) támogatta.

Irodalom

1. *Osa García A, Brambati SM, Brisebois A, et al.* Predicting early post-stroke aphasia outcome from initial aphasia severity. *Front Neurol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00120>
2. *Lee S, Na Y, Tae W-S, et al.* Clinical and neuroimaging factors associated with aphasia severity in stroke patients: Diffusion tensor imaging study. *Sci Rep* 2020;10(1):12874. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69741-1>
3. *Johnson L, Nemati S, Bonilha L, et al.* Predictors beyond the lesion: Health and demographic factors associated with aphasia severity. *Cortex* 2022;154:375-89. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.06.013>
4. *Basilakos A, Stark BC, Johnson L, et al.* Leukoaraiosis is associated with a decline in language abilities in chronic aphasia. *Neurorehabil Neural Repair* 2019;33(9):718-29. <https://doi.org/10.1177/1545968319862561>
5. *Plowman E, Hentz B, Ellis C.* Post-stroke aphasia prognosis: A review of patient-related and stroke-related factors. *J Eval Clin Pract* 2012;18(3):689-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01650.x>
6. *Wattila MM, Balarabe S.* Factors predicting post-stroke aphasia recovery. *J Neurol Sci* 2015;352(1):12-8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.020>
7. *Wallentin M.* Sex differences in post-stroke aphasia rates are caused by age. A meta-analysis and database query. *PLoS One* 2018;13(12):e0209571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209571>
8. *Berglund A, Schenck-Gustafsson K, von Euler M.* Sex differences in the presentation of stroke. *Maturitas* 2017;99:47-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.007>
9. *Sharma S, Briley PM, Wright HH, et al.* Gender differences in aphasia outcomes: Evidence from the AphasiaBank. *Int J Lang Commun Disord* 2019;54(5):806-13. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12486>
10. *Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS.* Aphasia after stroke: Type, severity and prognosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(1):35-43. <https://doi.org/10.1159/000073896>
11. *Godefroy O, Dubois C, Debachy B, et al.* Vascular aphasias. *Stroke* 2002;33(3):702-5. <https://doi.org/10.1161/hs0302.103653>
12. *Hier DB, Yoon WB, Mohr JP, et al.* Gender and aphasia in the Stroke Data Bank. *Brain Lang* 1994;47(1):155-67. <https://doi.org/10.1006/brln.1994.1046>
13. *Connor LT, Obler LK, Tocco M, et al.* Effect of Socioeconomic Status on Aphasia Severity and Recovery. *Brain Lang* 2001;78(2):254-7. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2459>

14. *Reis A, Petersson KM.* Educational level, socioeconomic status and aphasia research: A comment on Connor et al. (2001)-Effect of socioeconomic status on aphasia severity and recovery. *Brain Lang* 2003;87(3):449-52. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(03\)00140-8](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(03)00140-8)
15. *Kang EK, Sohn HM, Han M-K, et al.* Severity of post-stroke aphasia according to aphasia type and lesion location in Koreans. *J Korean Med Sci* 2010;25(1):123. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.1.123>
16. *Hart J, Gordon B.* Delineation of single-word semantic comprehension deficits in aphasia, with anatomical correlation. *Ann Neurol* 1990;27(3):226-31. <https://doi.org/10.1002/ana.410270303>
17. *Lee J-K, Ko M-H, Park S-H, et al.* Prediction of aphasia severity in patients with stroke using diffusion tensor imaging. *Brain Sci* 2021;11(3):304. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030304>
18. *Lahiri D, Dubey S, Ardila A, et al.* Factors affecting vascular aphasia severity. *Aphasiology* 2021;35(5):633-641. <https://doi.org/10.1080/02687038.2020.1712587>
19. *Wilmskoetter J, Marebwa B, Basilakos A, et al.* Long-range fibre damage in small vessel brain disease affects aphasia severity. *Brain* 2019;142(10):3190-201. <https://doi.org/10.1093/brain/awz251>
20. *Varkanitsa M, Peñaloza C, Charidimou A, et al.* White matter hyperintensities predict response to language treatment in poststroke aphasia. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34(10):945-53. <https://doi.org/10.1177/1545968320952809>
21. *Osmánné Sági J.* Az afázia klasszifikációja és diagnosztikája. *Ideggyogy Sz* 1991;44(8):339-62.
22. *Zakariás L, Lukács Á.* Magyar Afázia Szűrőteszt: új szűrő-eljárás a poststroke aphasia gyors felismerésére. *Orv Hetil* 2022; 163(50):2000-8. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32649>
23. *Field A, Miles J, Field Z.* *Discovering Statistics Using R.* London: Sage Publications; 2012.
24. *R Core Team.* *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* 2022.
25. *Fox J, Weisberg S, Price B, et al.* *Car: Companion to Applied Regression.* 2022.
26. *Hothorn T, Zeileis A, Farebrother RW, et al.* *Lmtest: Testing Linear Regression Models.* 2022.
27. *Hebbali A.* *Olsrr: Tools for Building OLS Regression Models.* 2020.
28. *Martin N, Reilly J.* Short-term/working memory impairments in aphasia: Data, models, and their application to aphasia rehabilitation. *Aphasiology* 2012;26(3-4):253-7. <https://doi.org/10.1080/02687038.2011.648163>
29. *Zakariás L, Kelly H, Salis C, et al.* The methodological quality of short-term/working memory treatments in poststroke aphasia: A systematic review. *J Speech Lang Hear R* 2019;62(6):1979-2001. https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-L-18-0057
30. *Zakariás L, Kas B.* Zavar a beszéd tervezésében: a szerzett beszéd-apraxia etiológiai, diagnosztikai és terápiás vonatkozásairól. *Logopédia* 2016;1(1):23-39.



Patient with recurrent neuralgic amyotrophy; right brachial plexitis and left posterior interosseous neuropathy


Betül ÖZENÇ¹ , Kübra IŞIK² , Ersin TAN³ , Zeki ODABAŞI⁴ 

¹Gülhane Training and Research Hospital, Neurology Department, Ankara, Turkey

²State Hospital, Neurology Department, Şanlıurfa Suruç, Turkey

³Hacettepe University Faculty of Medicine, Neurology Department, Ankara, Turkey

⁴University of Health Sciences, Gülhane Medical School, Neurology Department, Ankara, Turkey

 | English | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0286> | www.elitmed.hu

Correspondent:

Dr. Betül ÖZENÇ,
Gülhane Training and
Research Hospital, Neurology
Department, Ankara, Turkey.
E-mail:
betulozenc01@gmail.com
<https://www.orcid.org/0000-0003-3674-7643>

Érkezett:

2022. október 5.

Elfogadva:

2023. február 17.

Neuralgic amyotrophy (NA), also known as Parsonage-Turner syndrome or idiopathic brachial plexopathy, is a multifocal inflammatory neuropathy that usually affects the upper limbs. The classic picture is a patient with acute onset of asymmetric upper extremity symptoms, excruciating pain, rapid onset of multifocal paresis often involving winged scapula, and a monophasic course of the disease.

We present an unusual case of recurrent NA characterized first by right brachial plexitis and then isolated left posterior interosseous nerve palsy.

Keywords: recurrent neuralgic amyotrophy, brachial plexitis, posterior interosseous nerve (PIN)

Visszatérő neuralgikus amyotrophiás beteg; jobb oldali brachialis plexitis és bal oldali hátsó interossealis neuropathia

Özenc B, Isik K, Tan E, Odabasi Z

A neuralgikus amyotrophia (NA), más néven Parsonage-Turner-szindróma vagy idiopathiás brachialis plexopathia egy multifokális gyulladós neuropathia, ami általában a felső végtagokat érinti. A klasszikus képet a betegnél akutan kezdődő aszimmetrikus felső végtagi tünetek, kínzó fájdalom, gyorsan kialakuló, gyakran elálló, „szárnyas” lapockát eredményező, multifokális paresis és monofázisos lefolyás jellemzi.

Bemutatunk egy szokatlan esetet, amikor a visszatérő NA-t először jobb oldali brachialis plexitis, majd izolált bal oldali nervus interosseus posterior bénulás jellemezte.

Kulcsszavak: rekurrens neuralgikus amyotrophia, brachialis plexitis, nervus interosseus posterior (PIN)

Neuralgic amyotrophy (NA) is characterized by neuropathic pain attacks and subsequent patchy paresis in the upper extremities. Although the exact mechanism of NA is not yet known, it is thought that the brachial plexus or its branches may develop idiopathic inflammation in response to intrinsic or extrinsic conditions, resulting in extreme pain at symptom onset and rapid paresis of upper extremity muscles¹. NA is associated with immune-mediated disorders of the peripheral nervous systems; the extent and distribution of affected nerves are quite variable. The dis-

tribution of abnormalities in NA can vary from an isolated nerve (suprascapular, long thoracic, and anterior interosseous nerves) to the widespread involvement of the brachial plexus².

PIN paralysis can usually result from direct injury, repeated overuse of wrist and forearm muscles, compression, mass effect tumors, and sometimes NA.

The purpose of this case report is to present a rare case of recurrent NA that is characterized by right brachial plexitis and left PIN palsy despite being negative for the SEPT 9 gene.

Case report

A 43-year-old male patient was presented with severe right neck and shoulder pain that began 7 days ago and woke him from sleep. His medical history and family history were unremarkable. Previously, there was no triggering cause such as fever, infection, or physical activity. After 5 days, the severe pain subsided, but the patient was unable to raise his right arm. On neurologic examination according to the Medical Research Council (MRC) muscle strength on the examination scale, right arm abduction was 0/5, right arm external rotation was 0/5, right arm flexion was 4/5, and right arm extension was 4/5. The patient was primarily suspected of having a cervical disc herniation, and magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spine was performed. No compressive lesion was noted on the cervical MRI.

The nerve conduction study did not reveal sensory nerve action potential (SNAP) in the right lateral antebrachial cutaneous nerve. The right medial antebrachial cutaneous nerve SNAP, median and ulnar nerve SNAP and compound muscle action potential (CMAP) were normal. Electromyography performed on day 15 showed signs of abnormal spontaneous activity in the right deltoid and infraspinatus, and there was no motor unit potential (MUP). MUP loss was observed in the biceps, brachioradialis, pronator teres, and triceps muscles. Electrophysiological findings were consistent with the involvement of the superior and middle trunks of the right brachial plexus. Increased focal thickness and enhancement in the right brachial plexus were found to be significant for plexitis (**Figure 1**).

He was diagnosed with NA mainly at the upper and middle trunks of the brachial plexus and was treated with high-dose steroid (7 days of pulse therapy) and active physical therapy. After a few months, partial movement of the shoulder was observed.

The patient presented severe left arm pain and an inability to lift the fingers of his left hand 4 months after his first application. The patient was examined on the 3th day of his complaint. The neurological examination according to the MRC scale of muscle strength on the examination of the extension of the left fingers were 1/5. Electrophysiological findings showed a complete conduction block between the forearm and elbow on the left radial nerve, with recording from the extensor indicis proprius muscle (**Figure 2**). Sensory findings of the left superficial radial nerve and sensory and motor findings of the median and ulnar nerves were normal. On the control EMG performed 2 weeks later, CMAP was not

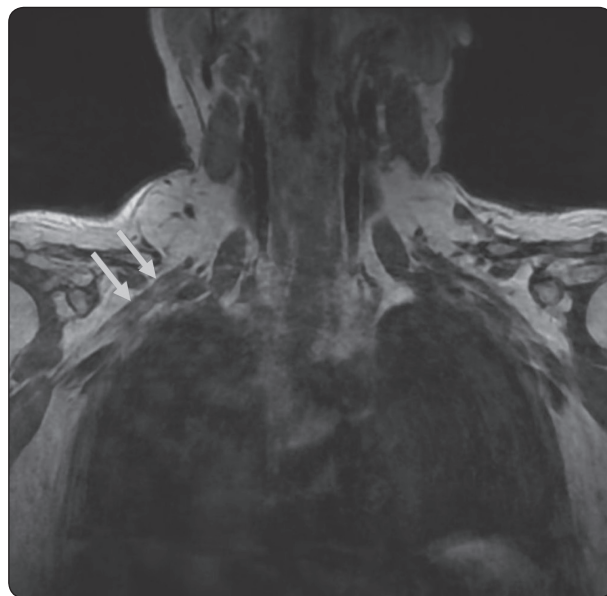


Figure 1. Focal thickness increase and contrast enhancement in the right brachial plexus on T2-weighted MRI image

detected in the left radial nerve. Total denervation was noted in the left extensor indicis proprius and extensor digitorum communis muscles. The extensor carpi radialis muscle was normal. Electrophysiological findings were consistent with total axonal degeneration of the left posterior interosseous nerve in the acute phase. Because the conduction block detected on electrophysiological testing on day 3 disappeared on day 15, it was considered a pseudoblock. For the left PIN lesion, an MRI of the forearm was performed in the early phase and no compression was detected.

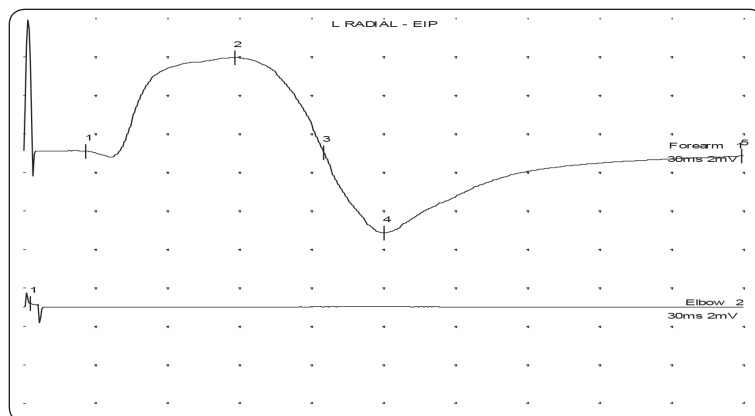


Figure 2. Motor conduction of the left radial nerve (pseudo-block) with the recording from the EIP muscle; A normal CMAP response is obtained with stimulation from the distal to the radial tunnel (upper trace), whereas no response is obtained with stimulation from the proximal elbow (lower trace)

Serologic testing, including autoantibodies and vasculitis markers, revealed no significant findings. HEV serology was negative. The patient with a history of recurrent NA (with brachial plexitis and isolated PIN lesion) underwent SEPT9 testing for hereditary neuralgic amyotrophy, which was negative.

The patient received IVIG for 5 days and treatment with 64 mg prednol was started. The patient partially benefited from the treatment and follow-up is continued.

Discussion

The classic presentation of neuralgic amyotrophy is a patient with acute onset of asymmetric upper extremity symptoms with excruciating pain during most attacks, rapid multifocal paresis often involving a winged scapula, and a monophasic disease course³. After the pain is disappeared, NA usually presents as the involvement of the superior brachial plexus, with weakness of the peri-scapular and glenohumeral muscles, including the infraspinatus, supraspinatus, serratus anterior, and deltoid.

The etiology of NA is unclear and the pathophysiology of the upper part of the brachial plexus, which is frequently affected, is still unclear. *Alfen* et al. report that NA affects the brachial plexus due to erosion and weakening of the blood-nerve barrier, which normally prevents immune factors from reaching the peripheral nervous system. Disruption of the blood-nerve barrier is more common, especially in the upper extremities, as shoulder movement is greater⁴. PIN paralysis can result from acute or structural compression of the nerve in Frohse's arch, resulting in poor finger extension. True neurogenic PIN palsy is not usually accompanied by widespread

pain or tenderness. Therefore, if the physician is unaware of the clinical feature of NA, which is an episodic pain followed by rapid onset weakness with muscle atrophy, he/she may perform unnecessary testing and misdiagnose the patient with a herniated cervical disc, PIN syndrome, or other musculoskeletal problems.

The four-month interval between brachial plexus and PIN in our case suggests that peripheral nerve involvement may recur in different nerves at NA. Several case series suggest that corticosteroids and intravenous immunoglobulin can be effective in the acute phase of NA, and the earlier treatment initiation, the higher the chance of a favorable response⁵. Up to 30% of NA patients have permanent motor deficits, and nonhealing nerves often have focal hourglass stenosis, which can lead to severe nerve stenosis⁶. If there is no significant clinical improvement, surgical neurolysis is indicated within 6-12 months to restore reinnervation⁷.

Recurrent attacks occur in a substantial proportion of patients, with at least 25% of idiopathic cases and 75% of hereditary cases experiencing a second attack within the first few years after the first attack⁴. But if we search the literature, this case is the first report of the SEPT9 negative recurrent NA with brachial plexus involvement on one side and isolated PIN involvement with early conduction block on the other side.

The clinical features and diagnostic studies, in this case, support the contention that NA may present as multiple mononeuropathies associated with inflammation of the peripheral nerves and the plexus.

FINANCIAL SUPPORT AND SPONSORSHIP – No.

CONFLICTS OF INTEREST – Here are no conflicts of interest.

References

1. Yang JS, Cho YJ, Kang SH, Choi EH. Neuralgic amyotrophy manifesting as mimicking posterior interosseous nerve palsy. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58(5):491-3. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.58.5.491>
2. Kim MG, Han MH, Kim MW, Lee SU, Jang DH. Bilateral idiopathic neuralgic amyotrophy involving selective branches of peripheral nerves with a stepwise progression: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(19):e15549. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015549>
3. Van Eijk JJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve* 2016;53(3):337-50. <https://doi.org/10.1002/mus.25008>
4. Van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006;129(Pt 2):438-50. <https://doi.org/10.1093/brain/awh722>
5. Chuk R, Sheppard M, Wallace G, Coman D. Pediatric hereditary neuralgic amyotrophy: Successful treatment with intravenous immunoglobulin and insights into SEPT9 pathogenesis. *Child Neurol Open* 2016;3:2329048X16668970. <https://doi.org/10.1177/2329048X16668970>
6. Pan Y, Wang S, Zheng D, et al. Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. *Neurosurgery* 2014;75:10-22. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000350>
7. Gstoettner C, Mayer JA, Rassam S, et al. Neuralgic amyotrophy: a paradigm shift in diagnosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:879-88. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323164>