

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**KOMPLEX NEURORADIOLÓGIAI ÉS
NEUROPSZICHOLÓGIAI ÁLLAPOTFELMÉRÉS
RHEUMATOID ARTHRITISES BETEGEKEN**

Dr. OLÁH CSABA ZSOLT

Témavezetők: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán

Prof. Dr. Bereczki Dániel



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen , 2020

KOMPLEX NEURORADIOLÓGIAI ÉS NEUROPSZICHOLÓGIAI ÁLLAPOTFELMÉRÉS RHEUMATOID ARTHRITISES BETEGEKEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Oláh Csaba Zsolt, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
(klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezetők: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, az MTA doktora
Prof. Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Oláh László, az MTA doktora
Prof. Dr. Bálint Péter, PhD, c. egyetemi tanár

A doktori szigorlat időpontja: 2020.12.10. 11:00

Az értekezés bírálói: Dr. Klekner Álmos , az MTA doktora
Dr. Kumánovics Gábor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora
opponensek: Dr. Klekner Álmos , az MTA doktora
Dr. Kumánovics Gábor, PhD
tagok: Prof. Dr. Oláh László, az MTA doktora
Prof. Dr. Bálint Péter, PhD, c. egyetemi tanár

Az értekezés védésének (online formában) időpontja: 2020.december 10. 13:00

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a olahcs@gmail.com e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2020.december 9.) 12 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. BEVEZETÉS

1.1. Kognitív funkciók

A kognitív funkciók, képességek az értelmi működés alapelemei. A képességek két nagy csoportba oszthatók: közvetlen és közvetett megismerő folyamatokra. Közvetlen képességek: érzékelés (-receptió), észlelés (-percepció) és figyelem (-szelekció). A közvetlen képességek a pillanatnyi valóság felfogását, értelmezését teszik lehetővé.

Az érzékelés a külvilág ingereinek felfogása az érzékszervek segítségével. Az érzékszervekre ható impulzusok által az agyban érzékletek jönnek létre. Az észlelés az érzékelések jelentéssel való felruházása, értelmezése. A figyelem, vagyis a valamire célzottan figyelés során az ingerek közül kiemeljük, elkülönítjük a fontos ingereket. Közvetett képességek: emlékezés (-memória), képzelet (-fantázia) és gondolkodás. A közvetett képességek a pillanatnyilag jelen nem lévő valóság megismerését, felfogását teszik lehetővé. Emlékezés révén a korábbi észleléseinket fel tudjuk felidézni anélkül, hogy az eredeti kiváltó ingerek jelen lennének. A képzelet révén a valóság ismert elemei alapján hozunk létre új képeket. A gondolkodás a legmagasabb szintű mentális képesség. A gondolkodás új ismeretek szerzését, a valóság összefüggéseinek megértését és a problémák megoldását teszi lehetővé. Az induktív gondolkodás az új tudás megszerzésének egyik legfontosabb eszköze, szoros kapcsolatban áll a problémamegoldással, az intelligenciával, a kritikai gondolkodással, a tanulási potenciállal. A kombinatív gondolkodásnak meghatározó a szerepe a különböző alkotó tevékenységekben, a felfedezésekben, az innovációban és a fantázia működésében.

A két legjelentősebb komplex kognitív képesség a kreativitás és intelligencia. Wechsler meghatározása szerint intelligencia az egyén globális képessége arra, hogy célszerűen cselekedjék, környezetében hatékonyan működjön, racionálisan gondolkodjon. A kognitív képességek jelentős mértékben különböznek a különböző korcsoportokban, a korrallal együtt folyamatosan változnak.

Csecsemő- és gyerekkorban a kognitív funkciók nagyon gyorsan kialakulnak, javulnak, fejlődnek. A gyerekek kognitív paramétereit csak részben határozzák meg az öröklött tényezők, a genetikai háttér. Számos ikerkutatás igazolta, hogy a családi háttér, iskolai oktatás és számos szociális komponens jelentős mértékben befolyásolja

a gyerekek kognitív paramétereit . Míg gyerekkorban a kognitív paraméterek folyamatosan javulnak, időskorban a agyidegsejtek folyamatos elhalásával párhuzamosan a kognitív paraméterek is romlanak.

A kognitív tesztek mindig egy adott pillanat állapotát rögzítik, és különböző kognitív paraméterek mérésére szolgálnak. A tudományos feldolgozás során ezek eredményeit mindig korban, nemben, iskolázottságban azonos csoporttal kell összevetni.

A betegségeknek a kognitív funkcióra kifejtett hatását az alkalmazott terápiák is jelentős mértékben befolyásolják. Bizonyos betegségek kezelése során alkalmazott új gyógyszerek (például biológiai terápiák) bevezetésének pillanatában, a humán I-IV. klinikai vizsgálatok révén csak a farmakokinetikai és akut farmakodinámias hatások ismertek. Az évek alatt történő folyamatos alkalmazásuknak azonban nem csak az alapbetegségre kifejtett jótékony hatása igazolható, hanem az egyéb szervekre kifejtett hatásai is mérhetővé válnak. Ezek lehetnek kedvezőek, de hosszú távon akár károsak is. A biológiai kezelések kognitív funkciókra kifejtett hosszútávú hatása nagyon érdekes területe a klinikai farmakológiának és klinikai kutatásnak.

A mindennapos klinikai alkalmazás során számos kognitív teszt került be, illetve a kutatások során is számos tesztet alkalmaznak. Ha több különféle tesztet egyidejűleg alkalmazunk, akkor a vizsgált személyek kognitív állapotáról komplexebb képet kapunk.

1.2. Kognitív diszfunkciók krónikus autoimmun reumatológiai betegségekben

A krónikus autoimmun reumatológiai betegség közül a rheumatoid arthrosist (RA), a szisztémás lupus erythematosust (SLE) és a szisztémás sclerosist (SSc) mutatjuk be. Csakúgy, mint az egészséges embereknek, ezen betegeknek a napi aktivitásához normális kognitív funkció szükséges. E betegségek azonban kognitív diszfunkciókkal járhatnak.

1.2.1. Rheumatoid arthritis

Az RA számos neuropszichiátriai eltérést okoz. Különösen az idősebb RA-s betegek stroke rizikója fokozott. A depresszió vagy az anxiétás a betegek kétharmadánál alakul ki. A kognitív tesztek során az RA-s betegek az egészségesekhez képest szignifikánsan rosszabb eredményt tudnak elérni. Kognitív funkcióromlás már a betegség korai szakaszában, akár fiatal betegeknél is megjelenhet. Ez befolyásolja a fájdalomküszöbüket és gyógyszereik hatásosságát és a betegek önellátását. Az RA betegség-aktivitás a szisztémás gyulladás révén ugyanúgy befolyásolja a kognitív állapotromlás kialakulásának gyorsaságát, mint a depresszióét és szorongását. Depresszióban romlik a koncentráció és a feladatmegoldó képesség. Gyógyszerek közül a metotrexat (MTX) és kortikoszteroidok befolyásolják a kognitív állapotromlás kialakulását és prognózisát. Ezen gyógyszerek hatása azonban ellentmondásos. Mind a MTX, mind a kortikoszteroid csökkenti a szisztémás gyulladást, és ez közvetve kedvező hatású lehet a kognitív funkcióra. Másrésztől a MTX összefüggést mutat a kognitív állapotromlással, a hangulatzavar és zavartság kialakulásával, míg a kortikoszteroid negatív hatással van a memóriára és a hippocampus funkciójára. A kognitív funkció helyreállítása szempontjából a betegség aktivitásának kontrollja a legalapvetőbb kezelési lehetőség. Bár a gyulladásos mediátorok szerepet játszanak az RA-ban kialakult kognitív zavarban, mégis nagyon kevés vizsgálat mérte fel az RA gyógyszerek kognitív funkciókra kifejtett hatását.

1.2.2.Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

Az SLE gyakori és változatos neuropszichiátriai manifesztációi közé tartozik a stroke, a myelitis transversa, a kognitív állapotromlás, a zavart állapotok, fejfájás, hangulatzavarok. A kognitív diszfunkciót a különböző vizsgálatok 3–81%-ban igazolták. Érdekes aspektusa a kognitív állapotromlásnak, hogy alattomosan alakul ki, illetve hogy megjelenése és progressiója független egyéb SLE tünetektől és általában nem reagál standard immunszuppresszióra.

1.2.3.Szisztémás sclerosis (SSc)

SSc-ben az egyik legritkábban érintett szervrendszer a centrális idegrendszer. SSc-ben a kognitív állapotromlás ritka, viszont gyakori a depresszió, a szorongás és a hangulatzavarok.

1.3. Neurológiai eltérések és neuroradiológiai vizsgálatok rheumatoid arthritisben

Az RA-s betegek halálának két fő oka a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris halálozás, mely elsősorban az akcelerált atherosclerosis talaján alakul ki. Az RA közvetlenül és közvetve az idegrendszert is érinti:

- perifériás idegrendszer: – polyneuropathia, mono-neuritis multiplex, alagút szindrómák
- gerinc: – C.I., C.II. destruktív elváltozások
- agy: – strukturális és funkcionális elváltozások

1.3.1.A perifériás idegrendszer eltérései

Polyneuropathiás tünetek és kompressziós szindrómák jelentkezhetnek. Leggyakrabban carpalis alagút szindrómával találkozhatunk. Emellett tarsalis és cubitalis alagút szindrómák is jelentkezhetnek. Az RA talaján kialakult polyneuropathia kesztyű- és zokniszerű zsibbadást, ritkábban fájdalmat okoz.

1.3.2.A gerinc eltérései

Az atlanto-occipitalis és atlanto-axiális ízületek speciális gerincszakaszok, mivel itt nincs intervertebralis discus, csak synovialis ízületek. Ez az oka, hogy a RA ezt a gerincszakaszt érinti a leggyakrabban. Az RA erozív pannusképződése krónikus synovitissel jár, ami odontoid eróziót, ligamentum gyengeséget, gerinc instabilitást és atlanto-axiális subluxatiót (AAS) eredményezhet. Az AAS lehet anterior, posterior és verticalis. Az anterior AAS a leggyakoribb forma, fő oka a szalag gyengesége.

Az RA lefolyása során a nyaki elváltozások hosszú ideig nem okoznak klinikai tüneteket. Neurológiai tünetek nem jelennek meg, amíg az AAS el nem éri a 10 mm-t. Az AAS leggyakoribb jele a tarkótáji fájdalom, bár ez hiányozhat azon betegek akár felénél is, akiknél már instabilitás is igazolható. Szédülés, fülzúgás és nyelészavar szintén jelentkezhet. Tünetmentes betegeknél a funkcionális nyaki gerinc röntgen és nyaki MR vizsgálat feltárhat olyan eltéréseket, amelyek hirtelen mozdulat, traumás vagy altatásos repozíció során már tüneteket, neurológiai eltéréseket okozhatnak. A

gerincvelő-kompresszió a legsúlyosabb komplikáció. A myelopathia okozhat súlyos fájdalmat, irreverzibilis bénulást, légzési zavart és következményes halált.

2.3.3. Agyi eltérések

A stroke morbiditása és mortalitása jelentősen emelkedett az RA-s betegek körében. Mind a vérzéses, mind az ischaemiás stroke aránya növekedett.

1.3.4. A központi idegrendszer radiológiai vizsgálata

A nyaki gerinc vizsgálóeljárásai a röntgen vizsgálat, a komputer tomográfias vizsgálat (CT) és mágneses rezonancia (MR) vizsgálat. A röntgen vizsgálat a nyaki gerinc csigolyák durva degeneratív elváltozásait, töréseit és a nyaki gerinc instabilitását tudja igazolni. Számos korábbi RA tanulmányban a nyaki gerincet ezzel vizsgálták. A CT vizsgálattal már pontosabban láthatók a nyaki csigolyák degeneratív és traumás eltérései, a gerincvelő és az ideggyökök is ábrázolódnak. A nyaki gerinc „gold standard” vizsgáló eljárása az MR vizsgálat. MR vizsgálattal lehet legpontosabban diagnosztizálni a nyaki szakaszt érintő degeneratív, gyulladásos, tumoros elváltozásokat.

Az agyi struktúrák kimutatására a CT és az MR vizsgálat alkalmas. Az agyi MR vizsgálat ábrázolja legjobban a cerebrumot érintő eltéréseket (lágylulások, vérzések, hydrocephalus, daganat, tályog).

A nyaki nagyerek kimutatására alkalmas eljárások a mágneses rezonancia angiográfia (MRA), a komputer tomográfias angiográfia (CTA), a digitális szubsztrakciós angiográfia (DSA) és az ultrahang (UH) vizsgálat. Az arteria carotis interna és communis szűrővizsgálatának az UH kiválóan alkalmas. Általa megítélhetőek a strukturális és áramlási paraméterek, nem jár sugárzással, nem szükséges kontrasztanyag sem.

A CTA, MRA, DSA és transzkraniális Doppler-ultrahang (TCD) vizsgálat alkalmasak az agyi erek és érelváltozások kimutatására. A TCD noninvazív, könnyen, akár ágy mellett is kivitelezhető vizsgáló eljárás. TCD-vel nemcsak anatómiai, hanem patofiziológiai információkat is kapunk segítségével. A véráramlási (csúcscsisztolés, illetve végdiasztolés) sebességek mellett a pulzatilitási és rezisztencia-indexből az agyi keringés számos aspektusa kiderül. A hiperventillációval és légzésvisszatartással

végzett funkcionális TCD vizsgálat során meghatározható a cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás (CRC), mely a vaszkuláris autoreguláció állapotáról ad pontos információt . Ha az agyi erek CRC értéke csökken, az fenyegető jelnek tekinthető a lágyulások stroke-ot illetően még akkor is, ha a vizsgált személy tünet- és panaszmentes.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Vizsgálataink alapvető feltevései:

- A rheumatoid arthritis befolyásolja a betegek kognitív állapotát.
- A biológiai kezelések javítják a rheumatoid arthritises betegek kognitív paramétereit.
- A rheumatoid arthritises betegek kognitív paramétereit és a cerebrovaszkuláris eltérések között összefüggés van.
- A rheumatoid arthritisben kialakult felső nyaki gerinc elváltozásokra a biológiai kezeléseknek kedvező hatása lehet.
- A 3 Tesla MR vizsgálat alkalmas - a cervicalis gerinc tekintetében tünet és panaszmentes -RA-s betegek nyaki gerinc elváltozásainak pontos detektálására, ami speciális kezelések vagy intervenciók előtt a veszélyeztetett betegek kiszűrését teszik lehetővé.

2.2. Célkitűzéseink

2.2.1. Első vizsgálat: komplex neuropszichológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

Fő célok:

1. Rheumatoid arthritises nőbetegek kognitív paramétereinek mérése.
2. Rheumatoid arthritises betegek neuropszichológiai és neuroradiológiai paraméterek közötti összefüggések meghatározása.
3. A biológiai kezelések kognitív állapotra és cerebrovaszkuláris státuszra kifejtett hatásának mérése.

Kiegészítő célok:

1. Rheumatoid arthritises betegek depressziójának, szorongásának meghatározása.

2. Rheumatoid arthritises betegek életminőség paramétereinek felmérése.
3. Rheumatoid arthritises betegek komplex neuroradiológiai feltérképezése.
4. A biológiai kezelések pszichés státuszra és életminőségre kifejtett hatásának meghatározása.
5. Rheumatoid arthritises betegek kognitív paramétereinek, továbbá a betegség aktivitás paraméterek közötti összefüggések elemzése.

2.2.2. Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisen

Fő célok:

1. Rheumatoid arthritises betegek nyaki gerinc elváltozásainak 3 Teslás MR vizsgálattal történő elemzése.
2. A biológiai kezelések rheumatoid arthritises betegek nyaki gerinc elváltozásaira kifejtett hatásainak meghatározása.
3. Az MR vizsgálat szerepének elemzése tünetmentes rheumatoid arthritises betegek nyaki gerinc elváltozásaival összefüggésben.

Kiegészítő cél:

1. Rheumatoid arthritises betegek esetében a nyaki gerinc elváltozások és betegség paraméterek közötti összefüggések elemzése.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. *Első vizsgálat: komplex neuropszichológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben*

3.1.1. *Betegek és kontroll csoport*

Összesen 60 RA-s beteg választottunk be, akik a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Reumatológia Osztályán álltak gondozás és kezelés alatt. Beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: a beleegyező nyilatkozat aláírása, 18 év vagy idősebb életkor, női nem, igazolt RA betegség és a vizsgálat előtti 6 hónapban MTX, kortikoszteroid és biológiai terápia stabil dózisa. Kizáró kritériumok az alábbiak voltak: terhesség, szoptatás, fém implantátum, klausztrófia, korábbi koponya sérülés, korábbi cerebrovasculáris betegség, mentális betegség és ismert depresszió vagy hangulatzavar.

Húszt beteg biológiai terápiában nem, csak MTX ($7,2 \pm 4,9$ év) monoterápiában részesült. Az MTX átlagos dózisa $14,1 \pm 4,4$ mg/hét volt. 40 biológiai kezelésben részesült betegből 20 beteg infliximabot (IFX), a másik 20 beteg tocilizumabot (TCZ) kapott a MTX terápia mellett. A biológiai kezelés időtartama $4,0 \pm 2,0$ év volt. Olyan betegeket válogattunk be, akik intravénásan kapták a biológiai kezelést, azért, hogy növeljük a terápiás kontrollt és a betegek együttműködését. Az MTX és biológiai terápiák dózisa minimum 3 hónapig stabil volt. A betegség aktivitást DAS28 index és We érték alapján minden betegnél 3 havonta ellenőriztük és 12 hónap alatt mért 5 érték átlagával számoltuk a kiértékelés során.

A kontroll csoportba 39 egészséges nőt válogattunk be, ők korábban kórházunkban egy cardiovascularis szűrőprogramban vettek részt. A kontroll csoport beválasztási és kizárási kritériumai megegyeztek a betegcsoportnál leírtakkal. A kontroll csoport átlag életkora $60,2 \pm 6,7$ év volt. Ez nem különbözött jelentősen a betegcsoport életkorához képest. Az RA-s betegek életminőségi (SF-36) értékeit a hivatalosan közölt és publikus (korban és nemből megegyező) magyar átlaghoz hasonlítottuk. Kontroll

csoportban is felmértük az iskolázottságot, a dohányzási szokásokat és az alkoholfogyasztást. Minden beteg és egészséges önkéntes aláírta a beleegyező nyilatkozatot. A vizsgálat előtt a Miskolci Egyetem Regionális Etikai Bizottságtól engedélyt kértünk és kaptunk. Az engedély száma: 1046-63/2015.

3.1.2. Kognitív és pszichológiai tesztek

A vizsgálat során magyar nyelvre lefordított nemzetközi tesztek használtunk.

3.1.2.1. Mentális képesség

Montreal kognitív felmérő teszttel (MOCA) meghatározható a mentális képesség és általa az enyhe kognitív funkcióromlás is igazolható. Az értéke 0-30 között változik, magasabb értékek jobb kognitív készségre utalnak.

3.1.2.2. Figyelem/koncentráció

A Wechsler Felnőtt Intelligencia Skála (WAIS) teszt a vizuális perceptorális funkciót méri, a vizuális-motoros ügyességet és sebességet. A helyesen lemásolt szimbólumok számát az adott időintervallumon belül kell teljesíteni. Az eredményeket az azonos korú magyar női átlagértékhez is hasonlítottuk.

A "Trail making teszt" (TMT) a vizuális figyelmet, a vizuális felfogóképesség sebességét, a mentális rugalmasságot, a végrehajtott funkciót vizsgálja. A TMT-A rész a vizuális motoros reakció sebességét méri. A vizsgálatot irányító arra kéri a vizsgált személyt, hogy a számokat növekvő sorrendben a lehető leggyorsabban kösse össze. A TMT-B rész a frontális lebenyfunkciókat vizsgálja. Ezen belül a mentális flexibilitást, illetve a végrehajtott funkciókat. Ebben a részben számok és betűk együtt szerepelnek és a betűket és számokat együttesen kell sorrendbe rendezni. A teljesen, helyesen végrehajtott feladatok idejét számoljuk. A gyorsabb megoldás jobb funkcióra utal.

3.1.2.3. Végrehajtott funkciók

Viktória Stroop Teszt (VST) egy rövid verziója a STROOP tesztnek. A VST 24 részfeladatot tartalmaz. A pontok színének, majd független szavak színének, majd

különböző színű színek nevét jelölő számokat kell megnevezni. A megoldás idejét mérjük. A végrehajtó funkciót tudjuk komplexen mérni általa.

3.1.2.4. Memória

Benton (BVRT) teszttel a betegek rövid idejű vizuális memóriáját tudjuk mérni. Rövid ideig 10 geometriai ábrát, figurát mutatunk a betegeknek, amit pontosan le kell rajzolni. Az ábrákat a résztvevők csak 10 másodpercig látják, majd pontosan rögzíteni kell. Maximális eredményt akkor kap, ha mindegyiket hibátlanul rajzolja le.

3.1.2.5. Depresszió

Beck Depresszió Vizsgálat (BDI) teszt önkítöltő jellegű, mely a depresszív viselkedést és tüneteket méri fel. Magasabb BDI érték súlyosabb depresszióra utal.

3.1.2.6. Anxietas

Spielberger State-Tait Anxietas Felmérő teszt (STAI) általánosan elfogadott és használt szorongás önkítöltő teszt, mely számos feladattípust tartalmaz. Mind a kitöltési idő, mind a rontások száma pontosan rögzítésre kerül. A beteg jelenlegi státusza (STAIS) és általános jellemvonása (STAIT) is meghatározható általa. Alacsony értékek enyhe szorongásra utalnak.

3.1.3. Életminőség vizsgálat

Vizsgálatunk során az SF-36 magyar validált tesztjét használtuk fel. Az SF-36 általános egészségfelmérő tesztrel 8 tényező mérhető fel: fizikális funkció, fizikális állapot, általános egészség, érzelmi állapot, fájdalom, vitalitás, szociális funkció és mentális egészség. Minden érték 0 és 100 között lehet, magasabb érték jobb állapotra utal. A mentális állapot 4 komponensből épül fel, a fizikális állapot szintén 4 összetevőből adódik .

3.1.4. Laboratoriumi vizsgálatok

A szérumból az anti-CCP2 autoantitesteket. Szeropozitívnek akkor tekintettük, ha az érték 25 IU/ml fölött volt. A vérsüllyedést (We) a hagyományos Westergren módszerrel határoztuk meg. A DAS28 és We értéket minden betegnél 5 alkalommal mértük és ezek átlagával számoltunk.

3.1.5. Neuroradiológiai vizsgálatok

3.1.5.1. Transcranialis Doppler vizsgálat

TCD vizsgálattal az artéria cerebri mediák keringését mértük, a vizsgálatokat Multi-Dop T Digital (DWL GmbH, Singen) készüléssel végeztük. Funkcionális vizsgálat során az erek vasokonstriktós és vasodilatációs képességét hyperventillációval és légzésvisszatartással mértük. Normál értéknek tekintettük, ha inger hatására 30 %-ot meghaladó vasodilatációt értékelünk. A vizsgálatokat nagyon képzett radiográfus végezte és neuroradiológus értékelté ki.

3.1.5.2. Arteria carotis ultrahang vizsgálata

Az arteria carotis internákban és communisokban a keringést VividE (GE Healthcare) ultrahang készülékekkel és 8 MHz lineáris transducerrel mértük. Mindkét oldali arteria carotis internáról és communisról High resolution B módú ultrahang vizsgálatot végeztünk. Az intima media vastagságokat a szakmai kritériumok szerint mértük 5 helyen mindkét oldalon és ezek átlagát vettük. Minden látható plakkot feljegyeztünk. Minden vizsgálatot szonográfiában nagyon jártas neurológus végzett.

3.1.5.3. Agyi MR vizsgálatok

A 60 RA-s betegből 49 betegnél készült koponya MR vizsgálat Siemens Magnetom Verio 3T készülékkel. Az alábbi szekvenciákat csináltuk a betegeknél és kontroll csoport tagjainál: T2 axialis, FLAIR axialis, diffúzió axialis, T1 3D – axialis, coronalis, sagittalis és T2 sagittalis.

Vizsgáltuk az agysorvadást, a fokális léziókat és lágyulásokat. Minden vizsgálatot két független neuroradiológus értékelt. A globális agysorvadás során 0-nak vettük, amikor nincs atrophia, 1-nek amikor mérsékelt az agysorvadás, mely a sulcusok tágasságának növekedésével járt, 2-nek amikor a közepesen súlyos agysorvadás a gyrusok volumenének csökkenésével járt és 3-nak amikor súlyos atrophiat észleltünk. Vaszkuláris lézióknak tartottuk azokat a T2 és Flair szekvenciákon hyperintenzív léziókat, melyek más fehérállomány betegségre nem voltak specifikusak.

3.1.6. Statisztikai elemzés

Statisztikai analízishez az IBM SPSS22 szoftvert használtuk. A folytonos adatokat átlag±szórás, a kategórikusakat az előfordulások számával és százalékkal fejeztük ki. A változók eloszlásának meghatározáshoz Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. Variabilitáshoz Mann-Whitney tesztet használtunk, míg korrelációhoz Spearman-féle analízist. Többszörös lineáris regresszióval prognosztikus faktorokat kerestünk a kognitív tesztek eredményéhez, illetve a magyarázó változók függetlenségét vizsgáltunk. Ha p értéke kisebb volt, mint 0.05, akkor tekintettük az összefüggéseket szignifikánsnak.

3.2. Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

3.2.1. Betegek és kontroll csoport

Összesen 49 RA-s beteget a BAZ Megyei Kórház és Oktató Kórház beteg anyagából választottunk ki. A betegek stabil remisszióban voltak vagy betegség aktivitásuk alacsony volt. Egyik betegnek sem volt nyaki fájdalom vagy neurológiai tünete. Valamennyi beteg nő volt, az átlag életkor 60 (43-78) év. Az átlagos betegségstartam 9 (0,5-36) év. A betegek 71%-a volt IgM RF pozitív, 67 %-uk volt anti-CCP2 pozitív. A betegek közül 15 nem kapott biológiai terápiát. Ők az MTX kezelést 6 (0,5-15) éven keresztül kapták, melynek átlagos dózisa 15 (7,5-20) mg/hét volt. 17 kapott IFX-et, míg 17-en TCZ-t kaptak. A biológiai kezelésben részesült beteget is kaptak MTX kezelést. Az átlagos biológiai kezelés időtartama 5 (1-10) év, míg az MTX terápia átlagos ideje 5,5 (0,5-12) év és dózisa 15 (7,5-25) mg/hét volt.

3.2.2. Nyaki gerinc MR vizsgálat

Mind a 49 betegnek felső nyaki gerinc MR vizsgálata készült. Minden beteget ugyanazon a 3T Siemens Magnetom Verio készüléken vizsgáltuk. Összesen 3 paraméter jelenlétét vagy hiányát véleményyeztük: periodontalis lágyrész megvastagodás, odontoid erózió és atlantoaxialis sublúxió (AAS). AAS normális esetben 3 mm-nél kisebb. Ha ez az érték 3,5 mm, akkor instabilitásról beszélünk, 10 mm felett idegsebészeti műtét indokolt.

3.2.3. Kéz röntgen vizsgálat

Minden betegnél készült összehasonlító kéz röntgenfelvétel. Ezen röntgen vizsgálatokkal következtettünk a betegség progressziójának fokára. Az eróziókat a módosított van der Heijde-Sharp elv alapján értékeltük. Minden ízületet osztályoztunk úgy, hogy a normális 0 pontot a maximálisan deformált ízület 5 pontot kapott.

3.2.4. Laboratóriumi vizsgálatok

Az első vizsgálatnál leírt laboratóriumi paraméterekeket az ott leírt módon mértük és értékeltük.

3.2.5. Statisztikai elemzés

Statisztikai elemzés során az IBM SPSS25 Software-t használtuk. A folytonos adatokat átlag±szórás, a kategórikusakat az előfordulások számával és százalékkal fejeztük ki. A változók eloszlásának meghatározáshoz Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A különbségeket függetlenmintás t-teszttel vagy Man-Whitney teszttel határoztuk meg. Két csoport közötti variabilitást Chi² és Fisher-féle exact teszttel vetettük össze. Ha p értéke kisebb volt mint 0,05, akkor tekintettük az összefüggéseket, különbségeket szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Első vizsgálat: *komplex neuropszichológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben*

4.1.1. A betegek és kontrollok összehasonlító elemzése

Az átlag életkoruk $60,7 \pm 9,5$ (27-78) év volt, az átlagos betegség-hossz $11,6 \pm 7,6$ (2-36) év volt. A betegek 70 %-a volt IgM RF pozitív és 65%-uk anti-CCP2 pozitív. Iskolázottság tekintetében nem volt különbség az RA-s betegek és kontroll csoport között. Az RA-s betegeknél a kontroll csoporthoz képest magasabb volt a dohányosok aránya. Minden negyedik kontroll személy fogyasztott rendszeresen alkoholt, míg az RA-ás betegeknek 8,3%-a. Az arteria carotis communis plakkot RA-ás beteg 55%-nál igazoltuk. Az RA-s betegek 46,9%-ánál, míg a kontroll csoport 23,5%-ánál igazolódott koponya MR vizsgálaton legalább egy vaszkuláris lézió a bal agyféltekében. 46,9% RA betegnél és a kontroll csoport 20,6 %-ánál igazolódott MR-el kimutatható, legalább egy vaszkuláris lézió a jobb hemispheriumban. Az RA-s betegek 26,5%-ánál még a kontroll csoport 2,9%-ánál igazolódott MR vizsgálattal igazolható cerebrális atrophia.

4.1.2. Kognitív teszt eredmények

Az összes kognitív teszt eredmény jól korrelált a többi eredménnyel. BVRT teszt során a tökéletes ábrarajzolás szignifikánsan alacsonyabb volt, mind a teljes RA-s csoportban ($p=0,005$), mind a biológiai kezelt csoportban ($p=0,006$) a kontroll csoporthoz hasonlítva. A BVRT hibák vonatkozásában nem volt különbség az alcsoportok között. A MOCA eredmény szignifikánsan alacsonyabb volt az RA-s betegeknél ($p=0,002$) és a biológiaiilag kezelt csoportban is ($p=0,001$), mint a kontroll csoportban. Alacsony MOCA érték a teljes RA betegcsoport 66%-ában volt kimutatható, míg a MTX kezelt csoportban 50%, a biológiai kezelt csoportokban 70%, a kontroll csoportban 46% volt. Az RA-ás betegek TMT-A idő hosszabb volt, mint a kontroll csoportban ($p=0,029$).

Biológiai kezelt csoportban a TMT-A idő hosszabb volt mint a kontroll csoportnál ($p=0,007$). A biológiai kezelésben részesült betegeknél ez az érték

magasabb volt, mint az MTX kezelt betegeknél ($p=0,041$). A TMT-B idő magasabb volt az RA-ás betegeknél, mint a kontroll csoportnál ($p=0,048$).

A VST-A teszt során az RA-s betegeknél ($p=0,040$) és a biológiai kezelésben részesült betegeknél ($p=0,019$) több időt igényelt a feladat megoldása, mint a kontroll csoportnak. A VST-B feladat során a biológiai kezelésben részesült csoportnak több időre volt szüksége, mint a kontroll csoportnak ($p=0,007$).

BDI értékek szignifikánsan magasabbak voltak a teljes RA csoportban ($p=0,023$) és a biológiai kezelt csoportban ($p=0,015$) mint a kontroll csoportban. WAIS szám szimbólum eredmények szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mind a teljes RA-s csoportban ($p=0,003$), mind a biológiailag kezelt csoportban ($p=0,006$) a kontroll csoporthoz képest. A STAIT értékek szintén magasabbak voltak a teljes RA csoportban ($p=0,004$) és a biológiai terápiában részesült RA csoportban ($p=0,002$), mint a kontroll csoportban. Az SF-36 értékek alacsonyabbak voltak az RA-ás betegeknél, mint a kontroll csoportnál, 4 mentális értékből 3 volt alacsonyabb.

4.1.3. Kognitív tesztek és egyéb paraméterek összefüggései

A STAIS, STAIT és BDI eredmények szignifikáns fordított korrelációt mutattak mind a 8 SF 36 paraméterrel ($p<0,05$). WAIS digitális szimbólum értékek pozitív korrelációt mutattak 7 darab SF 36 paraméterrel ($p<0,005$). Emelkedett TMT-A, TMT-B, VST-A, VST-B, VST-C idők, BVRT rontások és alacsony WAIS értékek összefüggést mutattak a korrallal ($p<0,05$). Magasabb VST-A idő korrelált a betegség hosszával ($p=0,027$) míg STAIT korrelált a We értékkel ($p=0,006$) és DAS28-al ($p=0,018$).

4.1.4. Neuropszichológiai és neuroradiológiai összefüggések

Azoknál akiknél az MR-en vaszkuláris lézió igazolódott a WT -A idő hosszabb volt ($p=0,032$), míg akiknél agyosorvadás igazolódott a WAIS érték volt alacsonyabb. Azon betegeknél, akiknél bal carotis plakk igazolódott STAIS, STAIT, BDI értékük magasabb lett, a TMT-A és TM-C idő hosszabb és a WAIS érték alacsonyabb ($p<0,05$).

RA-s betegeknek, akiknél jobb carotis plakkokat igazoltunk magasabb volt a STAIS, STAIT értékük, a VST hosszabb volt és alacsonyabb a WAIS értékük ($p < 0,05$). Jobb IMT fordítottan korrelált a WAIS digitális szimbólum eredménnyel ($p = 0,024$). Jobb ACM CRC értéke pozitív összefüggést mutat a BVRT teljes értékével ($p = 0,033$). Bal ACM CRC értéke pozitív korrelációt mutatott a MOCA-val. ($p = 0,016$) és fordítottan korrelált a BDI-vel ($p = 0,008$).

4.1.5. A kognitív funkciókat befolyásoló tényezők

Egyszeres regressziós elemzés azt igazolta, hogy számos teszt eredménye korrelált a korral és az iskolázottsággal ($p < 0,05$).

A carotis plakkok jelenléte korrelált a STAIS, STAIT, TMTA, VST-C idővel és a WAIS digitális szimbólum értékkel ($p < 0,05$). WAIS érték korrelált a jobb oldali IMT értékkel ($p = 0,024$).

VST-A idő korrelált az MR-en látható vaszkuláris léziókkal ($p = 0,006$). BDI és BVRT teljes érték korrelált a bal és jobb ACM CRC-vel ($p < 0,05$). A STAIT korrelált a We-el ($p = 0,009$) és a DAS28 értékkel ($p = 0,02$). A biológiai kezelt kar TMT-A értéke magasabb volt, mint az MTX kar értéke ($p = 0,03$).

A bal carotis plakk determinálja a STAIT-t ($p = 0,036$), míg az MR léziók független faktorai a VST-A időnek ($p = 0,001$). A biológiai terápiák vagy MTX terápia független faktora a TMT-A időnek ($p = 0,016$).

4.2. Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

4.2.1. A betegek és kontrollok összehasonlító elemzése

Az MTX és a biológiai terápiával kezelt RA-ás betegek klinikai és biológiai aktivitási markereinek többsége érdemben nem különbözött egymástól. MTX-el kezelt betegek DAS28 értéke [3,23 (1,86-4,34)] szignifikánsan magasabb volt, mint a

biológiaiag kezelt csoport értéke [2,59 (0,75-3,69)],($p=0,036$). A TCZ kezelt csoport DAS28 [2,78 (1,8–3,69)] vs [2,2 (0,75–3,29)], ($p<0.001$) és véresejtsüllyedés értéke [22,38 (9,62–50,86) mm/h vs [9,56 (2,62–24)] mm/h ($p<0,001$) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az IFX kezelt csoportnál. A TCZ kezelt csoport módosított van der Heijde-Sharp értéke magasabb [15 (0–146)] vs [26 (3–70)], ($p=0,040$) volt, mint az IFX kezelt csoportnál.

4.2.2. Nyaki MR eltérések

Anterior AAS az összes RA-ás beteg 26,5 %-ában, az MTX kezelt csoport 20,0%-ában, a biológiai gyógyszerekkel kezelt csoport 29,4 %-ában igazolódott. Az IFX-el kezelt csoport 23,5 %-ánál, míg a TCZ kezelt csoport 35,3 %-ánál észleltünk anterior AAS-t. Posterior vagy verticalis AAS-t egyik betegnél sem igazoltunk. A periodontalis lágyrész megvastagodás a MTX csoportban 24,5 %, a teljes biológiai gyógyszerekkel kezelt csoportban 33,3%, az IFX kezelteknél 20,6 %, a TCZ kezelteknél 5,8 % volt. Az odontoid erózió az összes RA-s beteg 16,3 %-ánál, az MTX kezelt betegek 20,0 %-ánál, a biológiai kezeltek 14,7 %-ánál, az IFX kezeltek 14,7 %-ánál és a TCZ kezeltek 17,7 %-ánál igazolódott. A MTX kezelt és a biológiai kezelésben részesült betegek MR eltérései között nem volt szignifikáns különbség. A két biológiai kezelési kar között sem észleltünk szignifikáns eltérést.

4.2.3. Az MR, röntgen , labor és klinikai leletek összefüggései

Azon betegeknél akiknél anterior AAS igazolódott szignifikánsan magasabb a CRP értékük [10,17 (2,16-21,8) mg/l] , mint akiknél AAS nem igazolódott [4,6 (0,16-26,32)mg/l] ($p=0,019$). AAS pozitív betegeknél a DAS28 érték és az MTX dózis magasabb, de az eltérés nem szignifikáns. Azon betegeknél akiknél periodontalis lágyrész megvastagodás igazolódott szignifikánsan fiatalabbak voltak [54,5 (45-63)], mint akiknél nem állt fenn hasonló elváltozás [61,0 (43-78)] ($p=0,013$). Nem szignifikáns összefüggés igazolódott a magas DAS28 és We értékek és a lágyrész megvastagodás között. Végül azon betegeknél akiknél odontoid erózió igazolódott a vdHSS érték szignifikánsan magasabb volt [38(21-58)] mint akiknél nem igazolódott [16(0-146)] ($p=0,007$) A többi értéket figyelembe véve mint a betegség hosszát, szeropozitivitást, MTX kezelési időt és dózist, biológiai kezelés típusait és idejét, TCZ és IFX kezelési karokat nem volt különbség a különböző kezelési karok között és a 3T MR paraméterek tekintetében.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Első vizsgálat: *komplex neuropszichológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben*

Kontroll csoportos prospektív vizsgálatot végeztünk női RA-s betegeken, melyben a komplex kognitív funkciójukat, depressziós és szorongás értékeiket korban és nemben megegyező önkéntes egészségesekhez hasonlítottuk. Az volt a célunk, hogy összefüggést igazoljunk a csökkenő kognitív funkció és az RA-val összefüggő paraméterek, cerebrovaszularis eltérések, életminőség és kezelési módok között. MOCA-t memória szűrő tesztként használtuk. A kognitív funkciók közül a figyelmet, koncentrációt a WAIS, TMT-A, TMT-B, a memóriát a BVRT, a végrehajtó kognitív funkciót TNT-B, VST tesztekkel mértük. A kognitív funkció mellett BDI-vel a depressziót, STAI-val az anxiétást mértük fel. Újdonság vizsgálatunkban, hogy a betegek kognitív állapotát - számos tesztet alkalmazva- nagyon komplex módon vizsgáltuk, és ezzel párhuzamosan egy komplex neuroradiológiai kivizsgálást (carotis UH, koponya MR és TCD) is alkalmaztunk.

A MOCA érték, TMT-A, TMT-B, VST-A, és VST-B idők, WAIS digitális szimbólum értékek és a BVRT értékei szignifikánsan rosszabbak voltak az RA-ás betegeknél, mint a kontroll csoportban. Különböző kognitív funkciók között összefüggés van így nem meglepő, hogy a különböző kognitív funkciók esetén hasonló eltéréseket igazoltunk az RA-s betegek körében. RA-ás betegeknél a depresszió és anxiétás magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Számos kognitív funkció romlás azonban nem korrelált a BDI és STAIT eredménnyel, így a kognitív funkció romlás nem magyarázható csak pszichés tényezőkkel. Újdonsága a vizsgálatunknak, hogy a kognitív funkció eltéréseket és depresszió/ anxiétás skálákat nagy számú betegeken vizsgáltuk és kontroll csoportokhoz hasonlítottuk. Ehhez hasonló prospektív vizsgálatot nem közöltek korábban.

Az SF-36 kérdőív 4 mentális paraméteréből 3 alacsonyabb volt az RA-s betegeknél. A WAIS értékei összefüggést mutattak az SF-36 7 paraméterével. TMT-A és TMT-B idők szintén korreláltak számos SF-36 paraméterrel. STAIS, STAIT és BDI értékek korreláltak mind a 8 SF-36 paraméterrel, ami arra utal, hogy a kognitív romlás,

a depresszió és anxieta negatív hatással van a betegek életminőségére, teljes egészségi állapotára. Vizsgálatunkban a kognitív tesztek eredményei korreláltak egyéb paraméterekkel, mint betegség hosszal, a We-el és DAS28-al.

RA-s betegeknél az atherosclerosis szerepet játszik a kognitív funkció romlásban. Vizsgálatunkban mértük a cerebrovascularis léziókat és agysorvadást (MR vizsgálattal), carotis atherosclerosisist (UH vizsgálattal), agyi véráramlást (TCD vizsgálattal). A vaszkuláris eltérések és kognitív tesztek között összefüggéseket igazoltunk. A cerebrális áramlás és kognitív állapot közötti összefüggést RA-s betegeknél korábban egyáltalán nem vizsgálták.

TMT-A idő hosszabb volt a biológiai kezelt betegek körében, mint az MTX csoportnál. Bár számos vizsgálat azt igazolta, hogy az MTX kezelés rontja a kognitív funkciókat, mégis valószínűbb, hogy az RA-s betegség súlyossága önmagában fontosabb oki tényező. Bár a fennálló gyulladásnak is nagy szerepe van a kognitív állapot romlásban, mégis nagyon kevés vizsgálat elemzte az antirheumás gyógyszerek kognitív funkcióra kifejtett hatását.

Vizsgálatunknak vannak erősségei és gyengeségei. Vizsgálatunkban nagyon széles körben elemeztük számos kognitív test eredményét laboratóriumi, klinikai paraméterek, agyi vaszkuláris léziók, carotis atherosclerosis, CRC és életminőség vonatkozásába. Vizsgálatunk erőssége, hogy modern neuroradiológiai vizsgálatokat és komplex neuropszichológiai kivizsgálást végeztünk relatív nagy számú beteg és kontroll csoporton.

Lehetséges gyengesége a vizsgálatunknak, hogy az RA-s betegek száma és a kontroll beteszám relatív alacsony. Nagyobb betegszámmal kivitelezett vizsgálatot javasolunk. Utánkövetéses vizsgálat szintén plusz információkat tudna nyújtani ezen területen. A laboratóriumi biomarkereket, életminőség tényezőket számtanilag pontosan tudtuk meghatározni, míg az alkoholfogyasztást, dohányzást és iskolai végzettséget csak körülbelül tudtuk értelmezni. Az általunk meghatározott értékeket össze lehetne vetni a nemzetközi eredményekkel dohányzás, alkoholfogyasztás és képzettség tekintetében, mely további kutatás alapja lehet.

5.2. Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

A modern terápia ellenére még jelenleg is észlelünk RA talaján kialakult felső nyaki gerincszakasz eltéréseket. AAS, odontoid erózió és lágyrész megvastagodás tünetmentes betegeknél is igazolható. Anterior AAS már a betegség korai szakaszában kialakulhat izoláltan, majd később odontoid erózió és lágyrész megvastagodás is ronthatja a nyaki gerinc helyzetét. Kezdeti tünetek általában a nyaki és tarkótáji fejfájás, amit neurológiai kiesések, akár myelopathia is követhetnek. A 3T MR vizsgálattal elemeztük RA-s betegeink nyaki gerinc eltéréseit. Nagyon kevés közlemény vizsgálta korábban a biológiai kezelésben részesült betegek nyaki gerinc eltéréseit. Az általunk vizsgált 49 RA-s betegnek nem volt nyaki gerinc eredetű panasza és tünete.

Az RA-s betegek leggyakoribb nyaki gerinc eredetű eltérése az anterior AAS. Vizsgálatunkban minden 4. betegnél tudtuk ezt kimutatni. Vizsgálatunkban az anterior AAS szoros összefüggést mutatott a magas CRP értékkel, illetve összefüggés igazolódott a magas DAS28 és magas MTX értékkel. Korábbi tanulmányok szerint AAS-re hajlamosító tényezők: a szeropozitivitás, az RA fiatalkori megjelenése, magas betegség aktivitás, kéz erózió jellegű elváltozásai és kortikoszteroidok alkalmazása. Kéz kisízületek röntgen eltérései szintén hajlamosító tényezőnek tekinthetők. Eredményünk szerint azonban a AAS és vdHSS között nincs összefüggés. Ízületi implantációs műtétek szükségessége és nyaki gerinc eltérések között szintén összefüggések igazolódtak. A csípő és térd protézisre váró RA-s betegek 44-65%-ánál van igazolható AAS. Az MR sokkal hasznosabb vizsgálati eljárás, mint a hagyományos röntgen vizsgálat, mert jól ábrázolható a lágyrész megvastagodás és az odontoid erózió is. Vizsgáltuk a C. I. és C. II. szakaszon synovitis jeleit és fibrozus pannus megjelenését, illetve a dens-en megjelenő erózió jeleket is. A betegek negyedénél igazoltunk lágyrész megvastagodást és 16 %-uknál dens eróziót. Érdekes módon a lágyrész megvastagodás a fiatal RA-s betegeken gyakoribb volt, míg az odontoid erózió a magas vdHSS szinttel (kifejezett perifériás ízületi destrukció) mutatott összefüggést. Csak néhány klinikai vizsgálat elemezte korábban a biológiai kezelésben részesült betegek nyaki elváltozásait. Jelen vizsgálatunkban korábbi vizsgálatokhoz képest sokkal komplexebb elemzést végeztünk. Az MTX kezelt betegek eltéréseit a biológiai kezelt betegekkel vetettük össze, illetve az IFX és a TCZ kezelt betegek elváltozásait szintén összehasonlítottuk. Csak a DAS28 érték volt magasabb az MTX csoportban. A TCZ

kezelt betegek DAS28, We és CRP értékei alacsonyabbak voltak, mint az IFX kezelt csoportban, ami arra utal, hogy az IFX-nek és TCZ-nek különböző hatásai vannak a gyulladás aktivitására. A TCZ kezelt csoportnak magasabb a vdHSS érték, ami arra utal, hogy ezen betegek állapota súlyosabb. A klinikai és radiológiai eltérések ellenére az AAS, a lágyszövet megvastagodás és az odontoid erózió tekintetében nem volt szignifikáns eltérés a különböző kezelésben részesülő csoportok között.

Sandstrom és kollégái 2019-ben publikálták a NEORACo korai arthritises vizsgálat eredményeit. Újnan diagnosztizált RA betegeket konvencionális és korticosteroid kezelésre állítottak be, majd randomizálták placebo és IFX karokba. 10 év múlva a betegek 4,7 %-ában jelentek meg nyaki gerinc elváltozások. 2 esetben írtak le AAS-t, mindkét beteg IFX-t kapott. Ez az adat eredményünkhöz képest jóval ritkább AAS eltérést igazolt. Salli és munkatársai IFX-el történő sikeres periodontális pannus kezelésről számoltak be. Kanayama és munkatársai 47 RA-s beteget vizsgáltak prospektív módon, akik legalább 1 éven keresztül IFX-et kaptak. Az IFX a betegek 83%-ánál a nyaki gerinc eltérések progresszióját megállította. Egyéb olyan irodalmat nem találtunk, ami a biológiai terápiát nyaki gerincre kifejtett hatását vizsgálta volna RA betegek körében. Szintén nem találtunk olyan irodalmat, ami a TCZ kezelés nyaki gerincre kifejtett hatását vizsgálta.

Vizsgálatainknak vannak erősségei és gyenge pontjai. Limitálja a vizsgálatunk eredményeit hogy a betegszám relatíve alacsony, különösen, ha az alcsoportokat nézzük. Erőssége hogy az RA-s betegek nyaki gerinc eltéréseit a modern biológiai kezelések tükrében vizsgáltuk és mindezt 3 Tesla MR vizsgáló módszerrel, mely a nyaki gerinc legérzékenyebb vizsgáló eljárásának tekinthető. Vizsgálatunkba azon betegeket vontuk be, akiknél régóta fennáll az RA betegség, így a nyaki elváltozásokat jóval nagyobb számban igazoltuk, mint a korai arthritises vizsgálatok.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Számos kognitív teszt igazolta, hogy a rheumatoid arthritises betegek kognitív állapota szignifikánsan rosszabb, mint a korban megegyező egészséges egyéneké. Rheumatoid arthritises betegeknel a depresszió és anxietas gyakoribb volt, mint az egészségesek között. Számos kognitív funkció romlás azonban nem korrelált a depresszió és anxietas mértékével, így a kognitív funkció romlás nem magyarázható csak pszichés tényezőkkel. A kognitív tényezők romlása összefüggést mutatott a betegség hosszal és aktivitással, gyulladásai markerekkel, az SF-36 mentális faktoraival és számos neurovaszkuláris paraméterrel. A methotrexatos és biológiai karok között a kognitív állapotromlások között nem volt szignifikáns különbség. A különböző biológiai terápiák hatására észlelhető eltérés a különböző kognitív funkciókban, de a különbség nem szignifikáns. Kognitív állapotromlás következtében a betegek életminőség paraméterei is romlottak.

Vizsgálatunkban mértük a cerebrovascularis léziókat és agysorvadást (MR vizsgálattal), carotis atherosclerosisist (UH vizsgálattal), agyi véráramlást (TCD vizsgálattal). Az agysorvadás, agyi vaszkuláris léziók, nyaki verőerek atherosclerosis és agyi erek csökkent reverz kapacitása és a csökkent kognitív funkciók között számos összefüggést igazoltunk.

A 3 Teslás MR vizsgálat az AAS mellett a periodontoid lágyrész elváltozást és az odontoid eróziót pontosan igazolta. A biológiai terápiák ellenére az RA betegek 15-30 %-ának van - tüneteket nem okozó-nyaki gerinc elváltozása és ez összefüggést mutat a szisztémás gyulladás fokával és a kéz kisízületek deformitásával. A MTX kezelt és a biológiai kezelésben részesült betegek MR eltérései között nem volt szignifikáns különbség. A két biológiai kezelési kar között sem észleltünk szignifikáns eltérést.

Azon betegeknel, akiknel periodontalis lágyrész megvastagodás igazolódott szignifikánsan fiatalabbak voltak. Nem szignifikáns összefüggés igazolódott az emelkedett betegség aktivitás értékek és a lágyrész megvastagodás között. Azon betegeknel, akiknel odontoid erózió igazolódott a kis kézizületek deformitása kifejezettebb volt.

A betegség tartamot, szeropozitivitást, MTX kezelési időt és dózist, biológiai kezelés típusait és idejét, TCZ és IFX kezelési karokat figyelembe véve nem volt

különbség különböző kezelési karok között a 3 Teslás MR paraméterek tekintetében. Az MR vizsgálat szenzitív radiológiai vizsgálat tünetmentes nyaki gerinc elváltozások kimutatására az RA-s betegek körében.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Számos kognitív teszt igazolta, hogy a reumatoid arthritises betegek kognitív állapota szignifikánsan rosszabb, mint a korban megegyező egészséges egyéneké. Rheumatoid arthritises betegeknél a depresszió és anxietas magasabb volt, mint az egészségesek között. Számos kognitív funkció romlás azonban nem korrelált a depresszió és anxietas mértékével, így a kognitív funkció romlás nem magyarázható csak pszichés tényezőkkel. A biológiai terápiával kezelt betegek és methotrexatos betegek TMT-A értéke különbözött. A különböző biológiai terápiák hatására észlelhető eltérés a különböző kognitív funkciókban, de a különbség nem szignifikáns.

Néhány kognitív érték korrelált a betegség hosszával, We-el és DAS28-al. Carotis plakk előfordulása összefüggést mutatott számos kognitív paraméterrel, vaszkuláris léziók jelenléte a VST-A-val, míg a CRC a BVRT, MOCA, és BDI értékekkel. Kognitív funkciók romlása összefüggést mutatott a depresszió és szorongás mértékével. Kognitív állapot szűrése hasznos eszköz arra, hogy meghatározzuk azon betegcsoportokat, akiknél a cerebrovasculáris eltéréseket érdemes kivizsgálni és kezelni. A MTX kezelt és a biológiai kezelésben részesült betegek agyi MR eltérései között nem volt szignifikáns különbség. A 2 biológiai kezelési kar között sem észleltünk szignifikáns eltérést.

Anterior AAS-t és periodontalis lágyrész megvastagodást a betegek negyedénél, míg odontoid eróziót a betegek 16%-ánál észleltünk. Nem volt szignifikáns különbség a terápiás csoportok között. Posterior és verticalis AAS nem igazolódott egyik betegnél sem.

Az anterior AAS megjelenés összefüggést mutatott a magas gyulladási paraméterekkel. Periodontalis lágyrész megvastagodás fiatalabb betegeknél igazolódott, míg az odontoid erózió összefüggést mutatott a kéz van der Heijde-Sharp indexével. Magas betegség aktivitás és az erózió jellegű eltérés összefüggést mutat az atlanto-axiális eltérésekkel. A betegség hosszát, szeropozitivitást, MTX kezelési időt és dózist, biológiai kezelés típusait és idejét, TCZ és IFX kezelési karokat figyelembe véve nem volt különbség különböző kezelési karok között és a 3 Teslás MR paraméterek tekintetében. 3 Teslás MR szenzitív vizsgálat az AAS, periodontoid lágyrész elváltozások és odontoid erózió kimutatására.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Dr. Szekanez Zoltán és Dr. Bereczki Dániel Professzor Úrknak, Dr. Kardos Zsófia Főorvosnőnek és Hodosi Katalinnak szeretném megköszönni a folyamatos segítségüket, önzetlen támogatásukat. Nélkülük nem készülhetett volna el ezen tudományos munkám. Köszönöm minden társszerzőm segítségét és külön köszönöm Dr. Sas Attila Főorvos Úrnak a carotis ultrahang vizsgálatok, Sepsi Mariannának a TCD vizsgálatok precíz megvalósítását.

Köszönöm szüleimnek és gyermekeimnek a támogatásukat.

A PhD munkám a GINOP 2.3.2-15-2016-00015-I-KOM TEAMING pályázat támogatásával valósult meg.



Nyilvántartási szám: DEENK/190/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Oláh Csaba

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- 1. Oláh, C.,** Kardos, Z., Kostyál, L., Hódosi, K., Tamási, L., Bereczki, D., Szekanez, Z.: Assessment of cervical spine involvement in rheumatoid arthritis patients in the era of biologics: a real-life, cross-sectional MRI study.
Rheumatol. Int. 40 (6), 915-921, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04549-w>
IF: 2.2 (2018)
- 2. Oláh, C.,** Kardos, Z., Andrejkovics, M., Szarka, E., Hódosi, K., Domján, A., Seps, M., Sas, A., Kostyál, L., Fazekas, K., Flórián, Á., Lukács, K., Miksi, Á., Baráth, Z., Kerekes, G., Péntek, M., Valikovics, A., Tamási, L., Bereczki, D., Szekanez, Z.: Assessment of cognitive function in female rheumatoid arthritis patients: associations with cerebrovascular pathology, depression and anxiety.
Rheumatol. Int. 40 (4), 529-540, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04449-8>
IF: 2.2 (2018)
- 3. Oláh, C.,** Schwartz, N., Denton, C., Kardos, Z., Putterman, C., Szekanez, Z.: Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases.
Arthritis Res. Ther. 22 (1), 1-7, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-02180-5>
IF: 4.148 (2018)

További közlemények

- 4. Jancsó, Z.,** Rurik, I., Kolozsvári, L. R., Mester, L., Nánási, A., **Oláh, C.,** Ungvári, T., Tóth Csabáné, V. K., Kalabay, L., Torzsa, P.: Care management of patients with high cardiovascular risk in Hungary an international and Hungarian longitudinal comparison of target level achievement.
BMC Fam. Pract. 21 (1), 1-8, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12875-020-01150-9>
IF: 2.431 (2018)





5. Forgó, B., Tárnoki, Á. D., Tárnoki, D. L., Kovács, D. T., Szalontai, L., Persely, A., Hernyes, A., Szily, M., Littvay, L., Medda, E., Szabó, Á., Kozák, L. R., Rudas, G., Sas, A., Sepsi, M., Kostyál, L., **Oláh, C.**: Are the Variants of the Circle of Willis Determined by Genetic or Environmental Factors?: results of a Twin Study and Review of the Literature.
Twin Res. Hum. Genet. 21 (5), 384-393, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/thg.2018.50>
IF: 1.159
6. Kardos, Z., **Oláh, C.**, Sepsi, M., Sas, A., Kostyál, L., Bóta, T., Bhattoa, H. P., Hódosi, K., Kerekes, G., Tamási, L., Bereczki, D., Szekanez, Z.: Increased frequency of temporal acoustic window failure in rheumatoid arthritis: a manifestation of altered bone metabolism?
Clin. Rheumatol. 37 (5), 1183-1188, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4003-8>
IF: 2.293
7. **Oláh, C.**, Kardos, Z., Sepsi, M., Sas, A., Kostyál, L., Bhattoa, H. P., Hódosi, K., Kerekes, G., Tamási, L., Valikovics, A., Bereczki, D., Szekanez, Z.: Assessment of intracranial vessels in association with carotid atherosclerosis and brain vascular lesions in rheumatoid arthritis.
Arthritis Res. Ther. 19 (1), 213, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1422-x>
IF: 4.269
8. **Oláh, C.**, Oláh, M.: A súlyfürdő kezelés múltja, jelene és jövője.
Gerincgyogy. Szle. 4 (1), 34-38, 2017.
9. **Oláh, C.**, Sandra, S., Lajgut, A., Demeter, B., Kardos, Z., Oláh, M.: Balneológiai kezelések idegsebészeti kórképekben.
Gerincgyogy. Szle. 4 (1), 38-42, 2017.
10. **Oláh, C.**, Czabajszi, M., Lázár, I.: Komplex nyaki és agyi érpatológia endovascularis kezelése.
Orv. Hetil. 158 (18), 706-710, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30716>
IF: 0.322
11. **Oláh, C.**, Tallián, K., Mozgovej, I.: Katasztrófahelyzetek, sürgősségi, pszichiátriai krízisintervenciója - határon átnyúló együttműködés.
IME. 8 (5), 10-12, 2014.
12. **Oláh, C.**, Birinyi, Z., Kosztopulosz, N., Oláh, Z., Sas, A., Lovász, R., Valikovics, A., Lázár, I.: Kétoldali carotis interna szignifikáns szűkületének együttes neurointervencios kezelése.
Értelegések. 21 (2), 67-71, 2014.
13. **Oláh, C.**, Demeter, B., Szólics, A., Lázár, I.: Nebivolol alkalmazása többszörös agyi aneurysmák esetén.
Idégyogy. Szle. 66 (7-8), 273-276, 2013.
IF: 0.343





14. **Oláh, C.**, Csiba, G., Zámbóné Benkő, M., Pungor, A.: Innovatív preklinikai labor megvalósítása Miskolcon.
IME. 10 (1), 18-21, 2011.
15. Oláh, M., Koncz, Á., Fehér, J., Kálmánczhey, J., **Oláh, C.**, Nagy, G., Bender, T.: The Effect of Balneotherapy on Antioxidant, Inflammatory, and Metabolic Indices in Patients With Cardiovascular Risk Factors (Hypertension and Obesity): a Randomised, Controlled, Follow-Up Study.
Contemp. Clin. Trials. 32 (6), 793-801, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2011.06.003>
IF: 1.814
16. **Oláh, C.**, Oláh, M., Demeter, B., Jancsó, Z., Páll, V., Bender, T.: The effects of infrared laser therapy and weightbath traction hydrotherapy in disorders of the lumbar spine: a controlled pilot study with follow-up.
Biomech Hung. 3 (1), 174-182, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17489/biohun/2010/1/21>
17. Oláh, M., Koncz, Á., Fehér, J., Kálmánczhey, J., **Oláh, C.**, Balogh, S., Nagy, G., Bender, T.: The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels.
Int. J. Biometeorol. 54 (3), 249-254, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00484-009-0276-6>
IF: 1.84
18. Oláh, M., Molnár, L., Dobai, J., **Oláh, C.**, Fehér, J., Bender, T.: The effects of weightbath traction hydrotherapy as a component of complex physical therapy in disorders of the cervical and lumbar spine: a controlled pilot study with follow-up.
Rheumatol. Int. 28 (8), 749-756, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0522-y>
IF: 1.327

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,346

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgált közleményekre): 8,548

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományterületi ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2020.06.12.

