

TERÁPIÁS DÖNTÉSEKET BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA
MOZGÁSZAVAROKBAN

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Aschermann Zsuzsanna

Klinikai Idegtudományok

Doktori Iskola és program vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel MTA doktora

Témavezetők: Prof. Dr. Komoly Sámuel MTA doktora

és Dr. Kovács Norbert Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Neurológiai Klinika

Pécs

2016

1. Bevezetés

Mozgászavarok

A mozgászavarok vagy bazális ganglion betegségek olyan neurológiai kórképek gyűjtőfogalma, ahol az agyi mozgásszabályozás károsodása következtében rendellenes vagy akaratlan mozgásminták jönnek létre. A bazális ganglionok rendszere egy nagy, szubkortikális szabályozó rendszer, mely számos kapcsolattal rendelkezik az előagy, köztiagy és középagy felé. A bazális ganglionok közé sorolt struktúrák a striatum (nucleus caudatus, putamen, nucleus accumbens), nucleus subthalamicus, globus pallidus és substantia nigra. Hagyományosan a bazális ganglionokat a motoros rendszer részének tekintették, azonban a frontális kéreggel és limbikus rendszerrel való kapcsolataik révén az a kognitív és emocionális funkciók szervezésében is szerepet játszanak. A mozgászavarokat két fő csoportra osztjuk. A mozgásszegénységgel, mozgáslelassulással és izomtónus fokozódással járó „hipokinetikus” kórképek közé a Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák tartoznak. A „hiperkinetikus” csoportba mozgás többlettel, akaratlan mozgásokkal járó betegségek sorolhatók. Ilyen típusú kórképek az esszenciális tremor, a fokális és generalizált disztóniák és gyógyszer indukálta diszkinézisek.

Parkinson-kór

A Parkinson-kór progresszív lefolyású, neurodegeneratív megbetegedés. Patológiailag Lewy testek (synucleint tartalmazó zárványtestek) központi idegrendszeri jelenléte jellemzi. A motoros tünetekért a nigrostriatalis pályarendszer működészavarát teszik felelőssé, mely a substantia nigra pars compacta dopaminerg neuronjainak pusztulása következtében alakul ki. A Parkinson-kór prevalenciája 100-200/100 ezer fő. Eredete ismeretlen, kialakulásában örökletes tényezők, környezeti hatások, toxikus ágensek együttesen játszanak szerepet. A klinikai diagnózis felállítása a motoros tüneteken alapul. Bradikinézis (mozgásszegénység) mellett rigor és/vagy tremor jelenléte szükséges. A tremor típusosan nyugalmi. A tünetek jellemzően féloldali indulásúak, bár a betegség néhány év után az ellenoldali végtagokra is áttérjed, az aszimmetria mindvégig megmarad. A motoros tünetek mellett nem-motoros tünetek is jellemzők, melyek jelentősen befolyásolhatják az életminőséget és gyakran

komoly terápiás nehézséget okoznak. Ezek a tünetek akár a premotor szakban is jelentkezhetnek, mint például a fájdalom, az alvászavar, hangulatzavar és obstipáció. A betegség előrehaladott fázisában a késő motoros tünetek (tartási instabilitás, elesések, freezing) mellett vegetatív tünetek (ortosztatikus vérnyomásesés, inkontinencia, stb.) és kognitív hanyatlás is előfordulhat. A Parkinson-kór kezelésében évtizedek óta a levodopa számít a leghatékonyabb tüneti szernek. A hosszú távú kezelésben azonban problémát jelentenek a késői levodopa szövődmények (fluktuációk, diszkinéziák). Ennek megelőzésében, mérséklésében a „folyamatos dopaminerg stimuláció” elvét szem előtt tartva egyénre szabott gyógyszeres kezelés szükséges. Per os gyógyszerekkel nem megfelelően kontrollálható tünetek esetén ún. „advanced terapiák” (mélyagyi stimulátor implantáció, levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés) jönnek szóba.

Disztóniák, cervikális disztónia

A disztónia olyan mozgászavar, mely tartós vagy időszakos izomkontrakciók következtében gyakran ismétlődő akaratlan mozgást és/vagy kóros tartást eredményez. A kóros mozgás rendszerint csavaró, de lehet remegésszerű. A disztóniákat csoportosíthatjuk klinikai jellemzők (életkori megjelenés, érintett testtájak, társuló tünetek) illetve kóreredit (öröklődés, idegrendszeri patológia) alapján. Etiológia alapján megkülönböztetünk primer disztóniákat, szekunder disztóniákat és disztónia plusz szindrómákat. Primer disztónia esetén disztónián túl egyéb neurológiai tünet nem észlelhető illetve a betegség hátterében nem igazolható egyéb kóreredit (pl.anyagcserezavar, toxikus tényező). Szekunder disztónia esetén jól definiált alapbetegség tünete a disztónia. A disztónia plusz szindrómákban disztónia mellé egyéb neurológiai tünet (pl. mioklonus, parkinsonizmus) is társul. Fokális disztóniáról akkor beszélünk, ha a tünetek egyetlen testtájat érintenek. Nyakizmok involváltsága esetén a cervikális disztónia elnevezés használatos.

A primer cervikális disztónia a fokális disztóniák egyik leggyakoribb formája, eredete ismeretlen. Prevalenciája 28-183/millió fő, nőknél gyakoribb. A fejtartás iránya szerint négy alcsoport különíthető el: torticollis, laterocollis, anterocollis és retrocollis. A primer cervikális disztónia diagnózisának felállítása gyakran nem könnyű, a klinikus tapasztalata sokszor perdöntő. Első vonalbeli terápia az érintett nyakizmokba adott botulinum A toxin, mely a betegek döntő részénél jótékony hatású.

2. Célkitűzések

Dolgozatomban a mozgászavarok témakörén belül három különböző kérdésre kerestünk választ.

1. Primer cervikális disztóniában agyi vas akkumulációra vonatkozó adat korábban nem volt ismert. R2* relaxometria módszerét alkalmazva megvizsgáltuk az agyi vas felhalmozódás szerepét primer cervikális disztóniában, mellyel célunk az volt, hogy jobban megismerjük kórkép patofiziológiáját illetve diagnózisának felállításához biomarkert keressünk.

2. A Parkinson-kórban megjelenő, életminőséget jelentősen befolyásoló, gyakran komoly terápiás dilemmát okozó egyik nem motoros tünet a fájdalom. Ennek eredetét kutatva a centrális szenzitizáció elektrofiziológiai megfelelőjének tartott „wind-up” jelenségre kidolgozott paradigma segítségével klinikai és funkcionális MRI méréseket végeztünk Parkinson-betegek és egészséges kontroll egyének csoportjaiban. Vizsgáltuk a fájdalomérzékelésbeli aszimmetriát is, azzal a céllal, hogy megállapítsuk a Parkinson-kór motoros tüneteire jellemző aszimmetria a fájdalom érzékelésében, feldolgozásában is megnyilvánul-e.

3. A levodopa-carbidopa intesztinális gél (LCIG) az előrehaladott, per os gyógyszereléssel nem kontrollálható Parkinson-kór kezelésére szolgáló eljárás. Vizsgálataink során a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő előrehaladott stádiumú Parkinson-betegek életminőségében, motoros és nem motoros tüneteiben bekövetkező változásokat követtük nyomon pontozó skálák segítségével.

3. Tanulmányok

3.1. Agyi vas lerakódás vizsgálata primer cervikális disztóniában: MRI tanulmány

Bevezetés

Hasonlóan a primer disztóniák legtöbb formájához, a cervikális disztónia oka nem ismert. Konvencionális képalkotó módszerek (CT, MRI) nem jeleznek központi idegrendszeri elváltozást, morfológiai abnormalitást. Modern MRI technikákkal - mint voxel-alapú morfomertia (VBM) és diffúzió tenzor leképezés (DTI) - kimutathatók finom eltérések, az eredmények azonban ellentmondásosak.

A vasnak esszenciális szerepe van az agy normál patofiziológiájában. Abnormális vas felhalmozódás azonban oxidatív stresszt indukáló, magas reaktivitású, toxikus szabad gyökök képződését segíti elő. Ezidáig számos mozgászavarban mutattak ki vas felhalmozódást: így esszenciális tremor, Parkinson kór, Parkinson szindrómák, Huntington kór, Friedreich ataxia esetén. Másrészt ismerünk vas tárolási betegségeket (PKAN), melyeknek gyakran vezető tünete a disztónia.

Az R2* relaxometria olyan kvantitatív MRI technika, melyet széles körben használnak és elfogadnak in vivo vas tartalom meghatározásra. Az R2* relaxációs ráta és agyi vas tartalom közti lineáris összefüggést postmortem vizsgálat igazolja. Az R2* relaxometria módszerét alkalmazták már egészséges és beteg csoportokon végzett vizsgálatok során is.

Primer cervikális disztóniában agyi vas akkumulációra vonatkozó adat ezidáig nem volt ismert. Tanulmányunk célja, hogy az R2* relaxometria módszerét alkalmazva megvizsgáljuk az agyi vas felhalmozódás szerepét a primer cervikális disztónia patofiziológiájában.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban a tizenkét nő adatait dolgoztuk fel, akiket primer cervikális disztónia miatt a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján gondozunk (átlagos életkor: 45.4±8.0). A páciensek anamnézisében belszervi és pszichiátriai megbetegedés ill. családi

anamnézisében disztónia nem szerepelt. A fejtartás iránya alapján a betegeknek torticollisa és/vagy laterocollisa volt. Minden beteg rendszeres botulinum toxin A kezelésben részesült. A cervikális disztónia súlyosságát közvetlenül botulinum toxin kezelés előtt mértük fel TWSTR skála (Toronto Western Spasmodic Rating Scale) segítségével. Az MRI vizsgálat szintén a botulinum toxin kezelés napján készült. Kontroll csoportként tizenkét nemben és korban (átlagos életkor: 45.0 ± 8.0) illetett egészséges egyén szolgált. A vizsgálatban részt vevők részletes tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A tanulmány a helyi etikai bizottság jóváhagyásával készült.

A MRI mérések 3T MRI készülékekkel (MAGNETOM Trio a Tim System, Siemens AG, Erlangen, Germany) 12 csatornás fejtekerccsel készültek. A hagyományos képalkotó protokoll az alábbi szekvenciákat tartalmazta: T2-súlyozású turbo spin-echo, 2D turbo spin-echo FLAIR, T1-súlyozott 3D MPRAGE. Az R2* mappinghez multi-echo 3D FLASH szekvenciát használtunk 12 egyenlő térközös echoval.

A képanalízist Matlab (MathWorks, Natick, MA), FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool), FIRST (FMRIB's Image Registration Segmentation Tool) alkalmazásával végeztük.

A statisztikai elemzések az SPSS 20.0 szoftverrel készültek (SPSS Inc, Chicago, IL). Mann-Whitney U-tesztet, többszörös lineáris regresszió analízist, Spearman korrelációt alkalmaztunk.

Eredmények

Az egészséges kontrollokhoz képest a primer cervikális disztóniás betegeknél a globus pallidus R2* értékei magasabbak voltak. A különbség szignifikáns maradt életkorral összevetett többszörös lineáris regresszióval történt statisztikai elemzést követően is.

A másik három vizsgált struktúránál (thalamus, nucleus caudatus, putamen) nem találtunk különbséget az R2* értékekben a vizsgált csoportok között.

A többszörös lineáris regresszió analízis az életkor és putamen R2* értékei közt igazolt szignifikáns pozitív korrelációt. Egyéb összefüggést életkorral kapcsolatosan nem találtunk.

Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a primer cervikális disztóniás betegek klinikai adatai (i.e. TWSTRS, betegségstartam) és $R2^*$ relaxációs értékek közt.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban $R2^*$ relaxometria módszerét alkalmazva elsőként igazoltuk primer cervikális disztónia esetében az agyi vas depozíció tényét. Szignifikánsan emelkedett $R2^*$ relaxációs rátát észleltünk primer cervikális disztóniás betegek globus pallidusa területén egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Korábban végzett funkcionális MRI (fMRI), pozitron emissziós tomográfia (PET), voxel-alapú morfometria (VBM) és diffúzió tenzor leképzés (DTI) módszerével készült tanulmányok szintén a pallidum megváltozott működésére utaltak primer fokális disztóniák esetén. A pallidális mélyagyi stimuláció cervikális disztóniában kifejtett kedvező terápiás effektusa is emellett szól.

Az agyi vas felhalmozódás mechanizmusát és szerepét primer cervikális disztóniában vizsgálatunk nem tisztázza. Azt azonban tudjuk, hogy az emelkedett vas szint toxikus hatású, szabadgyök képződésben játszott szerepe révén neurodegenerációban játszik szerepet. A vas akkumuláció jelenléte primer cervikális disztóniában is neurodegenerációra utalhat.

Adataink alapján nincs kapcsolat az $R2^*$ érték és a betegség jellemzői közt. Az összefüggés hiányát több tényező is magyarázhatja. Először is, a betegség időtartama nem ad feltétlenül információt a betegség súlyosságára vonatkozóan. Ugyanígy a TWSTRS értéke sem, ráadásul azt a korábbi botulinum toxin kezelés reziduális hatása is befolyásolhatja.

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az életkor és putamen $R2^*$ értékei közt, mely arra utal, hogy az idő múlásával a putamen vas tartalma növekszik. Az életkorral összefüggő agyi vas szint növekedés post mortem és MRI tanulmányokból is ismert. Adatainkkal egybehangzóan korábbi vizsgálatok is azt mutatták, hogy az életkorral összefüggő vas felhalmozódás (kb. 60 év felett) különösen hangsúlyos a putamenben. Nem találtunk szignifikáns összefüggést az életkor és thalamus ill. globus pallidus $R2^*$ értékei közt. Ez nem meglepő, ha figyelembe vesszük azt a feltételezést, hogy a thalamus és globus pallidus vastartalmának növekedése 30 életév után kezdődik, tanulmányunk alanyai ugyanis döntően középkorúak voltak. Azt találtuk, hogy a nucleus caudatus $R2^*$ értékei nem változnak az életkorral. Korábbi vizsgálatok erre vonatkozó adatai ellentmondásosak.

3.2. Fájdalom Parkinson kórban. „Wind-up” jelenség vizsgálata: funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) tanulmány

Bevezetés

Parkinson-kórban a fájdalom prevalenciája 40-85%. A Parkinson-kórban előforduló fájdalmak a leggyakrabban használt Ford féle klasszifikáció szerint muszkuloszkeletális, radikuláris, disztóniához társuló, akatíziához társuló illetve centrális típusra oszthatók. Defazio és munkatársai által elvégzett vizsgálat szerint a kizárólag Parkinson-kórban megjelenő, off-disztóniához társuló fájdalom mellett, az izomgörcsök és centrális neuropátiás fájdalom előfordulási aránya Parkinson-kóros betegek közt gyakoribb, mint a normál populációban. A DoPaMiP (Douleur et maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées) tanulmány szerint a Parkinson-betegek 2/3-a szenved krónikus fájdalomtól. Parkinson-kórban a klinikai, neurofiziológiai és képalkotó vizsgálatok a fájdalomérzékelés abnormitásait igazolják.

A Parkinson-kórban előforduló fájdalmak pathomechanizmusa nem teljesen ismert. Eredhet a perifériás tényezőkből vagy a fájdalomingerek kóros központi idegrendszeri feldolgozásából. A nociceptív információ kóros feldolgozása szenzitizációhoz vezethet.

A fájdalom feldolgozást olyan módszerekkel tesztelhetjük, melyek során ismétlődő fájdalmas ingereket adunk. Az 1965-ben Lorne Mendell által leírt „wind-up” fenomén az afferens C-rostok által közvetített gerincvelői válaszok frekvencia-függő facilitációját jelenti. Mendel szerint a „wind-up” a gerincvelői interneuronok reverberációs aktivitásának köszönhető, mely 2-3 másodpercig tart. Ezen időn belül a gerincvelőhöz érkező új ingerek folyamatos aktivitássá adódnak össze és az interneuronok intenzívebb kisülését eredményezik. Hasonlóan az afferens C-rostok szelektív ingerléséhez, ha 3 másodpercenként vagy ezidőn belül ismételt fájdalmas hő ingereket adunk, az a kiváltott fájdalmas érzés összegződéséhez vezet. Ez a temporális szummációból adódó másodlagos fájdalom vagy „wind-up”. A „wind-up” rendszerint centrális szenzitizációval, krónikus fájdalommal társítható, ideális eszköznek látszik ezek vizsgálatára, jellemzőik megismerésére.

Azt feltételeztük, hogy Parkinson-kórban a fájdalom, a fájdalom súlyossága centrális, perifériás idegrendszeri károsodásból vagy funkcionális okból eredően összefügg a „wind-up” jelenséggel. Célunk az volt, hogy Parkinson-betegeket egészséges kontrollokkal hasonlítsunk össze. Vizsgáltuk a fájdalomérzékelésbeli aszimmetriát is, azzal a céllal, hogy megállapítsuk a Parkinson-kór motoros tüneteire jellemző aszimmetria a fájdalom érzékelésében, feldolgozásában is megnyilvánul-e.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján gondozott tizenkét Parkinson-beteget és hat korban és nemben illesztett egészséges kontrollt vontunk be.

3.2.1. táblázat A résztvevők demográfiai és Parkinson-betegségre vonatkozó adatai

csoport	létszám	kor	betegségtartam	Hoehn-Yahr (±SD)	UPDRS III (±SD)
bal oldali dominanciájú PD	6	62.2 ± 12.2	6.2 ± 5.6	2.0 ± 0.6	11.2 ± 4.9
jobb oldali dominanciájú PD	6	58.8 ± 13.0	5.5 ± 2.0	2.1 ± 0.6	15.8 ± 4.2
kontroll	6	59.0 ± 7.29	-	-	-

PD: Parkinson-kór

Minden résztvevő jobbkezes férfi volt, anamnézisükben nem szerepelt drog és alkohol fogyasztás, analgetikum vagy antidepresszáns szedés. A Parkinson-kór diagnózist UKPDSBB (United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank) kritériumok alapján állítottuk fel. Mindannyiuk antiparkinson gyógyszerelése „optimálisan” volt beállítva. A betegeket „on” fázisban vizsgáltuk. A pácienseknek nem volt akut vagy krónikus fájdalma. Kognitív hanyatlás (MMSE <28) kizárási kritériumként szerepelt. A vizsgálati alanyok beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A tanulmány a helyi etikai bizottság jóváhagyásával készült.

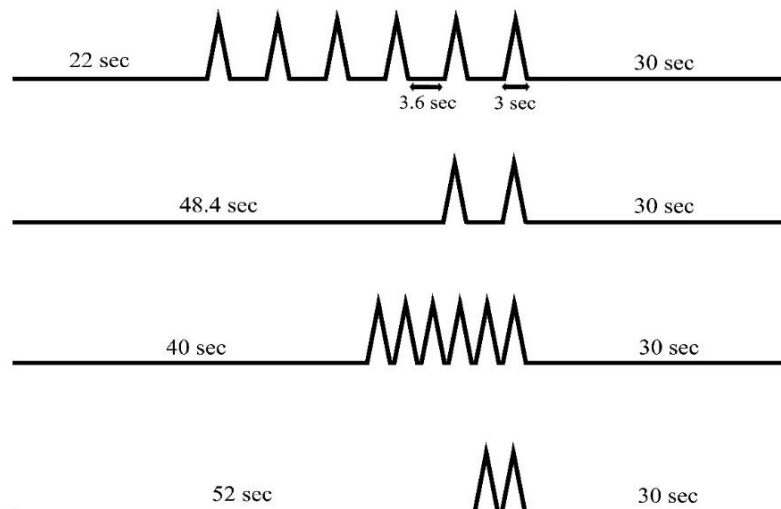
A hő stimulusokat fMRI-vel kombinált Pathway Pain Evaluation System (Medoc Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel) CHEPS (Contact Heat Evoked Potential Stimulator) termóddal generáltuk. Ez a termód extrém gyors fűtési (akár 70 °C/s) és hűtési (40 °C / s) sebességre képes 27 mm átmérőjű kör alakú bőrfelületen. A termódot a vizsgálati alany alkarjára helyeztük, kontrollok és jobb oldali dominanciájú Parkinson-betegek esetén

jobb, bal oldali dominanciájú Parkinson-betegek esetén bal oldalra. A fájdalomküszöb megállapításához 0.15 Hz-es paradigmát használtunk (3.2.1. ábra). Az ingerlés hat 46 °C-os impulzussal indult, majd 30 másodperc szünet után megkértük a vizsgálati alanyt, hogy verbális analóg skálán (VAS) értékelje a fájdalom erősségét 0-tól 10-ig (0=nem érzett semmit, 10=tűrhetetlen fájdalom), az értéket feljegyeztük, majd 1 °C-kal magasabb hőmérsékleten megismételtük a stimulációt. Ezt addig folytattuk, míg a vizsgált személy 4-5 közti VAS pontszámot jelzett (4=diszkrét fájdalom, 5=enyhe fájdalom). Ezt a hőfokot vettük az adott alany szubjektív fájdalomküszöbének, melyet a vizsgálat során a későbbiekben alkalmaztunk.

Az MRI mérések 3T MRI készülékkel (MAGNETOM Trio a Tim System, Siemens AG, Erlangen, Germany) 12 csatornás fejtekerccsel készültek. Az fMRI a hagyományos 2D EPI szekvenciával készült. Az anatómiai viszonyok felméréséhez T1-súlyozott axiális 3D-MPRAGE szekvenciákat használtunk. A vizsgálati alanyokkal való kommunikációhoz Nordic NeuroLab's fMRI Hardwaret használtunk. Az MRI felvételeket vizuálisan értékelve nem észleltünk abnormalitást.

Az fMRI mérésekhez a Staud és társai által leírt módosított „wind-up” paradigmát használtuk (lásd 3.2.1. ábra).

3.2.1.ábra



Az ábra a kísérleti paradigma egy blokkját mutatja be, mely négy 88 másodperig tartó periódusból áll. Az első két periódusban a stimuláció frekvenciája 0.15 Hz, hat illetve két ingerléssel. A következőkben az ingerlés frekvenciája 0.33 Hz. Ez utóbbi –magasabb frekvenciájú- stimuláció esetén várható temporális szummáció következtében másodlagos fájdalom kialakulása.

A paradigma hierarchikusan épül fel, blokkokból áll, jobb és bal oldalon is három blokkot tartalmaz, a blokkok nem változnak. Mindegyik blokk négy 88 másodperces periódust tartalmaz. Így vizsgálati alanyonként 24 fMRI mérés készül ($24 = 3 \text{ blokk} \times 4 \text{ periódus} \times 2 \text{ oldal}$).

A funkcionális MRI adatfeldolgozáshoz és statisztikai analízishez FEAT (FMRI Expert Analysis Tool, Version 5.98, part of FSL) és a FMRIB's Software Library egyéb szoftvereit használtuk. Háromlépcsős, többszintű elemzés történt. Végül nyolc eredeti és hat származtatott kontraszt jött létre, melyek a következők: eredetei: LS6, RS6, LS2, RS2, LF6, RF6, LF2, RF2, származtatott: LF6-LS6, LS6-LS2, LF6-LF2, RF6-RS6, RS6-RS2, RF6-RF2 (R=jobb, L=bal, S=lassú, 0.15 Hz, F=gyors, 0.33 Hz, 6=6 inger, 2=2 inger). A három csoport (LD-PD=bal oldali dominanciájú Parkinson, RD-PD=jobb oldali dominanciájú Parkinson és kontroll) közti különbségek elemzésékor négy újabb kontraszt adódott: pl. bal oldali dominanciájú PD vs. kontroll összehasonlításnál: LD-PD csoport átlag, kontroll csoport átlag, LD-PD>kontroll (csoport különbség), LD-PD<kontroll (csoport különbség).

Klinikai adatok gyűjtése érdekében minden 88 másodperces periódus után leállítottuk a szkennert, a vizsgálati alanyt megkértük, értékelje a legutolsó inger erősségét verbális analóg skálán (VAS) 1-től 10-ig, a választ feljegyeztük. Értékeléskor az LF6, LS6, RF6 és RS6 stimulációk után adott pontok átlagértékeivel számoltunk minden csoportnál. Bal és jobb „wind-up”-ot kalkuláltunk és a magas ill. alacsony frekvenciájú hatszoros ingerlés végén kapott pontszámok különbségét értékeltük.

A tanulmány statisztikai analízisei GraphPad Prism 4.0 segítségével készültek.

Eredmények

A fájdalomküszöb klinikai meghatározás céljából történt a statisztikai elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok közt a VAS (verbális analóg skála) értékek tekintetében. Az egészséges kontroll csoportnál a bal és jobb „wind-up” pontszámok (LF6-LS6 és RF6-RS6) korreláltak egymással. A Parkinson-csoportok esetében azonban a „wind-up” érték a betegség által jobban érintett oldalon 5%-kal alacsonyabb volt, mint az ellenoldalon. Ez a trend a jobb és bal oldali dominanciájú tünetekkel járó Parkinson-csoportoknál is megjelent, az alacsony esetszám miatt azonban az elemzés nem adott statisztikai

szignifikanciát. Az átlagos „wind-up” pontszámok Parkinson-betegek esetében (mindkét oldalon) kb. 10%-kal voltak magasabbak az egészséges kontrollokénál.

Funkcionális MRI elemzésekor két kérdésre próbáltunk választ kapni:

1. Van-e különbség az egészséges kontrollok és Parkinson-betegek fájdalom feldolgozása közt?

Az fMRI adatok azt mutatták, hogy a Parkinson-csoportnál a kontrollokhöz képest két régió mutat fokozott aktivitást „wind-up” során: a gyrus cinguli hátsó részlege és a precuneus cortex. Ezek a területek oldali dominanciától, ingerlés oldalától függetlenül magasabb aktivitást mutattak a Parkinson-betegeknél. Két további régió mutatott még különbséget: az intracalcarin cortex és gyrus angularis, de itt az eredmények nem voltak egységesek a különböző Parkinson-csoportoknál (dominancia, ingerelt oldal) és alacsonyabb volt a statisztikai szignifikancia is. A lateralis occipitalis cortex a lehetséges négy összehasonlításból egy esetben mutatott magas szignifikanciájú aktivitást, a többi esetben nem.

2. Parkinson-kór motoros tüneteiben megnyilvánuló aszimmetria a fájdalom feldolgozásban is megjelenik-e?

Nem hasonlíthattuk össze direkt az azonos oldalakat a két Parkinson-csoportnál (pl.: bal kar ingerlés bal oldali dominanciájú Parkinson-beteg – bal kar ingerlés jobb oldali dominanciájú Parkinson beteg), mert nem zárhattuk ki annak a lehetőségét, hogy fájdalom érzékelés szempontjából kevésbé érintett végtag az egyik csoportnál súlyosabban érintett a másiknál. Ezért csoportok közti oldal különbségeket hasonlítottuk össze (LD-PD RS6-LS6 vs. RD-PD RS6-LS6). Az összehasonlítás a bilateralis supramarginalis gyrus anterior ill. posterior régiójának és gyrus postcentralis fokozott aktivációját mutatta.

Megbeszélés

A „wind-up” stabil és reprodukálható jelenség, mely ideális a nociceptív információ központi idegrendszeri feldolgozásának vizsgálatára. Normál körülmények között 3-4 stimulus után jelenik meg, így kísérletek tervezésekor 4-8 ingerből álló sorozat látszik optimálisnak modellezéséhez. Herrero és munkatársai szerint a „wind-up” a centrális szenzitizáció elektrofiziológiai megfelelőjének tekinthető. Sőt, mivel tisztán centrális jelenség, különböző kísérleti beállításokkal vizsgálati lehetőséget ad arra, hogy különbséget

tegyünk a nociceptív ingerek feldolgozásában részt vevő perifériás és centrális komponensek közt.

A vizsgált csoportok „wind-up” eredményei közt többféle különbség is adódott. Egyrészt a Parkinson-betegeknél –a domináns oldaltól függetlenül – a „wind-up” értékek magasabbak voltak az egészséges kontrollokhoz képest. Másrészt, míg az egészséges csoportnál a jobb és bal oldali végtagon mért „wind-up” eredmények korreláltak egymással, a Parkinson-betegeknél aszimmetriát tapasztaltunk: a motoros tünetek által súlyosabban érintett oldalon a „wind-up” érték alacsonyabb volt. Az eltéréseket centrális és perifériás tényezőkkel próbáltuk magyarázni.

Parkinson-kór tekintetében perifériás károsodásra utaló adatok korábbról már ismertek. Nolano és munkatársai bőr denerváció jelenlétét, az epidermális nem-mielinizált idegrostok mennyiségének szignifikáns csökkenését mutatták ki egészséges kontrollokhoz viszonyítva, mely a motoros tünetek által dominánsan érintett oldalon kifejezettebb volt. Ezek az eredmények összhangban vannak a mi adatainkkal, azaz a perifériás ingerületvezetés hiányossága magyarázhatná a domináns oldali alacsonyabb „wind-up” értéket.

A Parkinson-csoportnál az aszimmetriát vizsgáló fMRI méréseknél a nem-domináns oldali ingerlés bilaterálisan a gyrus postcentralis (SI, SII) és gyrus supramarginalis területén magasabb aktivációt eredményezett. Ezek a területek (primer szomatoszenzoros cortex és szomatoszenzoros asszociációs cortex része) egészségeseknél fájdalmas ingerek felléptekor és allodynia, krónikus fájdalom (pl. fibromyalgia) esetén is aktivitást mutatnak. Ez arra utal, hogy a központi idegrendszer szintjén is van különbség a fájdalomingerek feldolgozásában a domináns és nem-domináns oldal közt. Ez eredhet a hiányos efferens információból, de neurodegeneráció is részt vesz ebben a folyamatban.

Herrero hipotézise szerint a „wind-up” kompenzációs mechanizmus lehet, mely a nem-mielinizált C-rostok korlátjainak legyőzése miatt alakult ki. A Parkinson-betegek egészséges kontrollokhoz viszonyított magasabb „wind-up” értékei általános kompenzációs mechanizmust reprezentálhat, mely megpróbálja ellensúlyozni a finom, nem-mielinizált rostok veszteségét.

Azon fMRI értékelésnél, ahol a Parkinson-csoport és egészséges kontroll csoport közti különbséget vizsgáltuk „wind-up” során a gyrus cinguli hátsó részlege és a precuneus cortex

mutatott magasabb aktivitást Parkinson-betegeknél oldali dominanciától és ingerlés oldalától függetlenül.

A gyrus cinguli hátsó részlege magába foglalja a gyrus cinguli posteriort és gyrus cinguli középső-hátsó részét. Ezekről a régiókról azt feltételezik, hogy az ártalmas ingerek intenzitásának kódolásáért felelősek. A cinguláris fájdalommal és emóciókkal foglalkozó egy újabb megközelítés szerint a középső cinguláris cortexnek a válaszok kiválogatásában van szerepe és olyan kognitív utasítások irányában elkötelezett, melyekhez nem szükséges mozgás vagy döntés. Ugyanezen megközelítés szerint a posterior cinguláris cortex a téri-vizuális tájékozódásban vesz részt, egyik fő funkciója, hogy a test a káros szomatoszenzoros inger felé orientálódjon. A posterior cingularis cortex néhány funkcióban osztozik az anterior cingularis cortex perigenuin területével, mely a cingularis cortex azon legfőbb része, mely a fájdalomhoz kapcsolódó emocionális komponensekért, szenvedésért felelős.

A másik terület, ahol fokozott aktivitást észleltünk Parkinson-betegeknél a kontroll csoporthoz viszonyítva a precuneus. Margulies és munkatársai a precuneus három al régióját különböztetik meg: elülső-szenzorimotor, centrális-kognitív/asszociatív és hátsó-vizuális területet. Eszerint a felosztás szerint a Parkinson és kontroll csoport közt észlelt aktivitás különbség az első és második régió határára, de legfőképpen a kognitív/asszociatív centrális területre esett. Az elülső rész kapcsolatai a motoros areák, gyrus cinguli középső hátsó része és insula felé vezetnek. A precuneus centrális része multiszenzoros asszociatív régiókkal és a dorsolateralis prefrontalis kéreggel van összeköttetésben. A dorsolateralis prefrontalis kéregnek kiemelt szerepe van a fájdalom feldolgozásban, a cortico-subcorticalis és cortico-corticalis pályák működésének modulációja révén kontrollálja a fájdalom érzékelést.

Összegezve tehát tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy különbség észlelhető Parkinson-betegek és egészséges kontrollok közt fájdalom ingerek feldolgozásának tekintetében. A különbségek több tényezőtől is adódhatnak. Egyrészt cutan denervációból és ennek kompenzálására irányuló idegrendszeri válaszreakcióból, másrészt a centrális szenzitizáció jelensége, központi idegrendszeri neurodegeneráció magyarázhatja az eltéréseket.

3.3. Levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés hatása az életminőségre

Bevezetés

A Parkinson-kór előrehaladott fázisában a per os gyógyszerelés hatékonysága változékonnyá válik. Az egyenetlen gyógyszerfelszívódás, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatis gyógyszer szint-ingadozás következtében megjelenő motoros komplikációk a betegek mozgását kiszámíthatatlanná teszik, mely életviteli nehézségeket, életminőségbeli romlást okoz. Azoknál az előrehaladott állapotú Parkinson-kóros betegeknél, akiknél a súlyos motoros komplikációk „optimális” per os kombinációs kezeléssel nem javíthatók a mély agyi stimuláció vagy a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés jelentheti a megfelelő terápiát. LCIG kezelés során a betegek PEG/PEJ szondán keresztül pumpa által adagolva kapnak folyamatosan levodopa-carbidopa intesztinális gél. Megfelelően indikált esetekben jelentős motoros teljesítménybeli javulás érhető el, csökkenthető az OFF és növelhető az ON fázisok időtartama, mérsékelhetők a diszkinéziák, javulnak a nem-motoros tünetek, jobb lesz a betegek életminősége.

Jelen tanulmányunkban a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő Parkinson-kóros betegek állapotában bekövetkező javulás mértékének meghatározását tűztük ki célul.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő huszonkét Parkinson-kóros beteget vontunk be. A betegek átlag életkora 68.9 ± 4.9 év, az átlagos betegségtartam 15.2 ± 7.0 év, míg a fluktuációk megjelenésétől a LCIG kezelés elindításáig eltelt idő 7.9 ± 3.3 év volt. Tizennégy beteg esetében a Parkinson-kór rigid-akinetikus, míg nyolc betegnél kevert típusba volt sorolható. LCIG kezelés indikációjaként a per os gyógyszeres kezeléssel nem uralható motoros komplikációk (peak-of-dose diszkinézia, megjósolhatatlan OFF állapot, OFF disztónia) szolgált. A betegek a vizsgálatba beleegyezésüket adták.

A betegek állapotát az LCIG kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés megkezdését követően fél évvel (6 ± 2 hónappal) és egy évvel (12 ± 2 hónappal) később mértük fel.

A Parkinson-kór súlyosságát a Hoehn-Yahr Skála, a Klinikai Összbenyomás – Súlyosság (CGI, Clinical Global Impairment-Severity) és MDS-UPDRS (Movement Disorders Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale) segítségével határoztuk meg. Az életminőséget az EuroQol EQ-5D(-5L) és a PDQ-39 skálák használatával mértük fel. Az EQ-5D egy általános életminőség skála. Az első rész az egészséggel kapcsolatos életminőség öt területét térképezi fel: a mozgékonyt, az önellátást, a szokásos tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy rossz közérzet jelenlétét illetve a szorongás vagy lehangoltság mértékét. A második rész egy vizuális analóg skála, amin a betegnek az egészségügyi állapotát kell jellemeznie. A PDQ-39 egy Parkinson-kórra specifikus életminőséget felmérő skála, mely nyolc területet vizsgál: a mozgékonyt, a mindennapi tevékenységeket, az érzelmi jóllétet, a stigmát, a szociális támogatás igényét, a gondolkodást, a kommunikációt és a testi diszkomfortot. A nem motoros tüneteket a Parkinson-kór Alvás Pontozó Skála 2. verziójával (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2), az Epworth Aluszékonyság Skálával és a Beck Depresszió Önkitöltő Kérdőívvel értékeltük. A fluktuációk időtartamát betegnapló alapján számoltuk ki, ahol a betegek félóránként értékelték mozgásteljesítményüket (ON diszkinézia nélkül, ON nem zavaró diszkinéziával, ON zavaró diszkinéziával, OFF állapot, alvás). A fluktuációk súlyosságát az Egységes Diszkinézia Pontozó Skálával (UDysRS, Unique Dyskinesia Rating Scale) határoztuk meg.

A statisztikai analízist az IBM SPSS programcsomag 21-es verziójával (IBM Inc., USA) végeztük. Nem parametrikus Friedman-tesztet alkalmaztunk.

Eredmények

Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát mérő skálák közül az MDS-UPDRS mindennapi életvitel motoros tünetei (M-EDL) és a motoros komplikációk (MC) részei, az MDS-UPDRS összes pontszám, a UDysRS összes pontszám és a Klinikai Globális Összbenyomás - Súlyosság mutatott statisztikailag szignifikáns mértékű javulást. A Hoehn-Yahr Skála, az MDS-UPDRS motoros tünetek vizsgálata (ME) alsóskálája tendenciózus javulást mutatott. Az EQ-5D skála összesítő indexe, vizuális analóg skálája, illetve a Mozgékonyt és a Fájdalom/Rossz

közérzet alegysége szignifikáns mértékű javulást mutatott. A PDQ-39 skála Összesítő Indexe, a Mozgékonyosság, a Mindennapi tevékenységek, a Stigma, a Kommunikáció és a Gondolkodás alegysége is szignifikáns mértékben javult az LCIG kezelést követően. LCIG kezelés mellett az éjszakai alvás minősége (PDSS-2) jelentős mértékben, míg a depresszió mértéke (a Beck Depresszió Önkitöltő Kérdőív alapján) és a nappali aluszékonyosság (Epworth Skála) tendenciózusan javult. Egy évvel a LCIG kezelés elkezdését követően az átlagos ON időtartam 4.5 órától 10.5 órára nőtt. Ezzel párhuzamosan az OFF idő 5.0 órától 0.5 órára, a súlyos diszkinézia időtartama 2.0 órától 0.0 órára csökkent. Miközben a nappali alvásmennyiség érdemben nem változott, az éjszakai alvás hossza közel 2 órával megnőtt, ami indirekt módon az alvásminőség javulására utalhat.

Megbeszélés

LCIG terápia mellett betegeink életminősége az általános életminőség felmérésére szolgáló EQ-5D és Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 skálákkal mérve is jelentősen jobb lett. Adataink a nemzetközi eredményekkel korrelálnak. Mivel a betegek jó mozgásteljesítménnyel járó diszkinézia nélküli ON ideje 6.5 órával megnőtt és az OFF időtartam is 4.5 órával csökkent, a betegek életvitele kiszámíthatóbbá vált. Ez a motoros tünetek okozta korlátozottság (MDS-UPDRS nM-EDL: Mindennapi életvitel motoros tünetei) számottevő csökkenéséhez is vezetett. Az LCIG kezelés mellett nemcsak a motoros, hanem a főbb nem-motoros tünetekben is javulást észleltünk.

4. A tézisek összefoglalása

A dolgozat alapjául szolgáló három munka a mozgászavarok témakörébe tartozó egy-egy problémát vizsgál.

1. Az értekezés első részében primer cervikális disztóniás betegeknél R2* relaxometria módszerét alkalmazva vizsgáltuk a központi idegrendszeri vas lerakódás jelenlétét. Vizsgálatunkban szignifikánsan emelkedett R2* relaxációs rátát mutattunk ki primer cervikális disztóniás betegek globus pallidusa területén egészséges kontrollokhoz viszonyítva, munkánkkal elsőként igazolva ebben a kórképben az agyi vaslerakódás tényét, mely, mint biomarker is szóba jöhet. Vizsgálatunk ugyanakkor nem tisztázta, hogy a globus pallidus területén kimutatott vas akkumuláció elsődleges oka a primer cervikális disztónia kialakulásának vagy epifenomén. Klinikai adatokkal való pontosabb összefüggések tisztázása érdekében nagyobb esetszámú illetve longitudinális vizsgálatok elvégzése volna célszerű.

2. Az értekezés második részében a Parkinson-kórban előforduló fájdalom eredetével kapcsolatos vizsgálati eredményeinket mutattam be. Vizsgálatunk során a centrális szenzitizáció elektrofiziológiai megfelelőjének tartott „wind-up” jelenségre kidolgozott paradigma segítségével klinikai és funkcionális MRI méréseket végeztünk Parkinson-betegeknél és egészséges kontrolloknál. Azt is tanulmányoztuk, hogy a Parkinson-kór motoros tüneteiben megjelenő aszimmetria a fájdalom érzékelésben is megnyilvánul-e. Tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy mind klinikai, mind funkcionális MRI vizsgálatok szintjén igazolható különbség Parkinson betegek és egészséges kontrollok közt fájdalom érzékelés tekintetében. Emellett a motoros tünetekben megnyilvánuló aszimmetria a fájdalom feldolgozás szintjén is megnyilvánul. Ez utóbbiban valószínűleg perifériás komponensek - cutan denerváció és ennek kompenzálására irányuló idegrendszeri válaszreakció- is szerepet játszanak. Centrális tényezők, a centrális szenzitizáció jelensége, központi idegrendszeri neurodegeneráció magyarázhatja a további eltéréseket. Eredményeink azt sugallják, hogy a Parkinson-kórban előforduló fájdalom kezelésénél

látóköri szélesítésére van szükség a centrális típusú fájdalomban használt terápiás lehetőségek kipróbálása tekintetében.

3. Az értekezés harmadik része a Pécsi Neurológiai Klinikán levodopa/carbidopa intesztinális gél terápiában részesülő betegeink klinikai tesztekkel történt nyomonkövetésével kapcsolatos eredményeiről szól. Ez a kezelés olyan betegeknél alkalmazható, akik az „optimális” per os antiparkinson gyógyszerekkel nem kezelhetőek megfelelően. Vizsgálatunk a nemzetközi adatokkal összhangban azt igazolta, hogy LCIG kezelés alkalmazásával megnövekedett a jó mozgásteljesítménnyel járó időszakok (ON fázisok) hossza, csökkent a motoros tünetek okozta korlátozottság, a betegek életvitele kiszámíthatóbbá vált, javultak egyes nem motoros tünetek (alvás, hangulat, fájdalom) is.

5. Publikációk jegyzéke

5.1. Ph.D dolgozat alapjául szolgáló eredeti közlemények

Zsuzsanna Aschermann, Ferenc Nagy, Gabor Perlaki, Jozsef Janszky, Attila Schwarcz, Norbert Kovacs, Peter Bogner, Samuel Komoly, Gergely Orsi: "Wind-up" in Parkinson's Disease: a Functional Magnetic Resonance Imaging Study European Journal of Pain 2015 Mar 12. doi: 10.1002/ejp.659. IF: 2.928

Norbert Kovács, Zsuzsanna Aschermann, Péter Ács, Edit Bosnyák, Gabriella Deli, József Janszky, Sámuel Komoly: The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease Ideggyógyászati szemle 2014; 67(7-8):245-50 IF:0.386

Zsuzsanna Aschermann*, Gábor Perlaki*, Gergely Orsi, Szilvia Anett Nagy, Andrea Horvath, Beata Bone, Katalin Bihari, Peter Acs, Jozsef Janszky, Samuel Komoly, Peter Bogner: Quantitative assessment of brain iron by R2* relaxometry in patients with cervical dystonia Mov Disord. 2015 Sep;30(10):1422-6. doi: 10.1002/mds.26306. Epub 2015 Jul 30 (*megosztott első szerzők) IF:5.68

5.2. Egyéb közlemények

Aschermann Z, Gomori E, Kovacs GG, Pal E, Simon G, Komoly S, Marodi L Illes Z: X-linked hyper-IgM syndrome associated with rapid course of progressive multifocal leukoencephalopathy Arch.Neurol. 2007 Feb, 64(2): 273-6 IF:5.783

Pál Endre, Aschermann Zsuzsanna, Gömöri Éva, Kovács Gábor Géza, Simon Gábor, Maróti László, Komoly Sámuel, Illés Zsolt: Progresszív multifokális leukoencephalopathia Ideggyogy Sz 2007 May 30, 60 (5-6):263-268

Aschermann Z, Szalay F, Schmidt E, Komoly S, Illés Z.: Persistent akinetic-rigid side effects of neuroleptics may indicate Wilson's disease Ideggyogy Sz 2007 Sep30, 60 (9-10):404-405

Kovács Norbert dr., Balás István dr., Llumiguano Carlos dr., Aschermann Zsuzsanna dr., Bóné Beáta dr., Tasnádi Emese dr., Nagy Ferenc dr., Janszky József dr., Dóczi Tamás dr., Varga Dezső dr., Hollódy Katalin dr., Karádi Kázmér dr., Illés Zsolt dr., Komoly Sámuel dr.: Mély agyi stimuláció – a disztónia kezelésének egy új perspektívája Gyermekorvos Továbbképzés 2008, 7:(Suppl A) 1-20

Kovács N, Balás I, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Dóczi T, Komoly S.: Special aspects of patient care after implantation of deep-brain-stimulator Ideggyogy Sz. 2008 Jan 30; 61(1-2):4-15.

Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, Dóczi T, Komoly S: Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében Lege artis medicina 2009, 19:(2) 119-126

Aschermann Zsuzsanna dr, Kovács Norbert dr, Komoly Sámuel dr: A Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák klinikai elkülönítése és korszerű kezelése Gyógyszerész Továbbképzés 2010, 4 (3):53-56

Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study Mov Disord. 2010 Oct 30; 25(14):2311-7. IF: 4.48

Fehér G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, Balázs E, Nagy F, Kovács N. Analysis of antiparkinsonian drug reduction after bilateral subthalamic deep brain stimulation Ideggyogy Sz. 2010 Sep 30; 63(9-10):314-9. IF:0.236

Kalmar Z, Kovacs N, Perlaki G, Nagy F, Aschermann Z, Kerekes Z, Kaszas B, Balas I, Orsi G, Komoly S, Schwarcz A, Janszky J. Reorganization of motor system in Parkinson's disease. Eur Neurol. 2011;66(4):220-6. IF:1.811

Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karádi K. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis

Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jun; 18(5):553-6. IF: 3,274

Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczy T, Janszky J, Illés Z, Aschermann Z, Tasnádi E, Nagy F, Pfund Z, Bóné B, Bosnyák E, Kuliffay Z, Szijjartó G, Kovács N. Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases *Ideggyogy Sz.* 2012 Jul 30; 65(7-8):249-60. IF:0.348

Aschermann Z, Kovács N, Komoly S. Continuous dopaminergic stimulation in Parkinson disease: possibilities in 2013 *Ideggyogy Sz.* 2013 May 30; 66(5-6):209-10. IF:0.343

Horváth K, Aschermann Z, Komoly S, Kovács A, Kovács N. Treatment of tardive syndromes *Psychiatr Hung.* 2014;29(2):214-224.

Krisztina Horváth; Zsuzsanna Aschermann; Péter Ács; Edit Bosnyák; Gabriella Deli; Endre Pál; Ildikó Késmárki; Réka Horváth; Katalin Takács; Sámuel Komoly; et al. Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: Why do we need a new Parkinson scale? *Ideggyogyászati Szemle.* 2014;67(3-4):129-134. IF:0.386

Edit Bosnyák, Mihály Herceg, Endre Pál, Zsuzsanna Aschermann, József Janszky, Ildikó Késmárki, Sámuel Komoly, Kázmér Karádi, Tamás Dóczy, Ferenc Nagy, Norbert Kovács: Are Branded and Generic Extended-Release Ropinirole Formulations Equally Efficacious? A Rater-Blinded, Switch-Over, Multicenter Study Parkinson's Disease. 2014, 2014: 158353 IF:2.098

Krisztina Horváth, Zsuzsanna Aschermann, Péter Acs, Edit Bosnyák, Gabriella Deli, Endre Pál, József Janszky, Béla Faludi, Ildikó Késmárki, Sámuel Komoly, György Dibó, László Vécsei, Annamária Takács, Adrián Tóth, Piroska Imre, Ferenc Nagy, Mihály Herceg, Anita Kamondi, Eszter Hidasi, Norbert Kovács: Is the MDS-UPDRS a Good Screening Tool for Detecting Sleep Problems and Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease? *Parkinson's disease* 2014, 2014:806169 IF: 2.098

Krisztina Horváth, Zsuzsanna Aschermann, Péter Acs, Gabriella Deli, József Janszky, Kázmér Karádi, Sámuel Komoly, Béla Faludi, Norbert Kovács: Test-Retest Validity of Parkinson's

Disease Sleep Scale 2nd Version (PDSS-2) Journal of Parkinson's Disease 2014 Jan 1;4(4):687-91 IF:1.083

Kázmér Karádi, Tivadar Lucza, Zsuzsanna Aschermann, Sámuel Komoly, Gabriella Deli, Edit Bosnyák, Péter Ács, Réka Horváth, József Janszky, Norbert Kovács, Taylor and Francis
Visuospatial impairment in Parkinson's disease: The role of laterality Lateralit
Lateralit: 2015; 20(1):112-27 IF:1.335

Deli G, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Janszky J, Faludi B, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczy T, Kovács N. Bilateral Subthalamic Stimulation can Improve Sleep Quality in Parkinson's Disease J Parkinsons Dis. 2015;5(2):361-8 IF: 1.91

Lucza T, Karádi K, Komoly S, Janszky J, Kállai J, Makkos A, Kovács M, Weintraut R, Deli G, Aschermann Z, Kovács N.: Neurocognitive disorder in Parkinson's disease Orv Hetil. 2015 Jun 7; 156(23):915-26.

Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horvath R, Takacs K, Balázs E, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtós J, Takáts A, Tóth A, Klivényi P, Dibó G, Vecsei L, Hidas E, Nagy F, Herceg M, Imre P, Kovács N. Validation of the Hungarian Unified Dyskinesia Rating Scale Ideggyogy Sz. 2015 May 30; 68(5-6):183-8. IF: 0.386

Gabriella Deli, István Balás, Tamás Dóczy, József Janszky, Kázmér Karádi, Zsuzsanna Aschermann, Ferenc Nagy, Attila Makkos, Márton Kovács, Edit Bosnyák, Norbert Kovács and Sámuel Komoly: Deep Brain Stimulation Can Preserve Working Status in Parkinson's Disease Parkinson's Disease Volume 2015, Article ID 936865 IF: 2.01

Kumulatív impakt faktor: 36.575

A tézisekhez kapcsolódó közlemények kumulatív impakt faktora: 8.994

6. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni a Doktori Iskola vezetőjének Prof. Dr. Komoly Sámuelnek, a lehetőségért és támogatásáért, mely ennek a munkának az alapjául szolgált. A „Fájdalom Parkinson-kórban. Wind-up jelenség vizsgálata: funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) tanulmány” című munkában nyújtott segítségért Dr. Nagy Ferencnek tartozom köszönettel. Köszönöm Dr. Kovács Norbertnek a mozgászavarok területén eltöltött sok évi közös munkát. Nagyra értékelem Prof. Bogner Péter, Orsi Gergely és Perlaki Gábor közreműködését, hozzáértésük és szakmai tudásuk nélkül ez a dolgozat nem valósulhatott volna meg. Az „Agyi vas lerakódás vizsgálata cervikális disztóniában” című tanulmányban nyújtott segítségért Dr. Bóné Beátát, Dr. Ács Pétert és Fülöp-Szeifert Nórát illeti külön köszönet. A „Levodopa/carbidopa intesztinális gél hatása az életminőségre” című tanulmány Balázs Éva és Takács Katalin munkája nélkül nem valósulhatott volna meg, szorgalmukért köszönettel tartozom. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm barátaim és családom a támogatását.