

TERÁPIÁS DÖNTÉSEKET BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA
MOZGÁSZAVAROKBAN

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Aschermann Zsuzsanna

Klinikai Idegtudományok

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

Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel MTA doktoa

Témavezetők: Prof. Dr. Komoly Sámuel MTA doktora

és Dr. Kovács Norbert Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2015

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
1.1. Mozgászavarok	4
1.1.1. Parkinson-kór	4
1.1.2. Disztóniák, cervikális disztónia	5
2. Célkitűzések	7
3. Agyi vas lerakódás vizsgálata primer cervikális disztóniában: MRI tanulmány	8
3.1. Bevezetés	8
3.2. Módszerek	9
3.2.1. Résztvevők	9
3.2.2. Mágneses rezonancia vizsgálat	10
3.2.3. Kép analízis	10
3.2.4. Statisztikai analízis	11
3.3. Eredmények	12
3.4. Megbeszélés	13
3.5. Módszertani megfontolások	15
3.6. Következtetések	15
4. Fájdalom Parkinson-kórban. „Wind-up” jelenség vizsgálata: funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) tanulmány	16
4.1. Bevezetés	16
4.2. Célkitűzések	17
4.3. Módszerek	18
4.3.1. Résztvevők	18
4.3.2. Fájdalominger	19
4.3.3. MRI-t megelőző vizsgálat	19
4.3.4. Mágneses rezonancia vizsgálat	19
4.3.5. Paradigma	20
4.3.6. Funkcionális MRI adatfeldolgozás	21
4.3.7. Klinikai adatok elemzése	22
4.4. Eredmények	23
4.4.1. Klinikai eredmények	23
4.4.2. Funkcionális MRI eredmények	24

4.5. Megbeszélés	26
4.6. Következtetések, korlátok	28
5. Levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés hatása az életminőségre	29
5.1. Bevezetés	29
5.2. Módszertan	30
5.2.1. Betegek	30
5.2.2. Módszerek	31
5.2.3. Statisztika	32
5.3. Eredmények	32
5.4. Megbeszélés	35
5.5. Összefoglalás	36
6. Összefoglaló megbeszélés	37
7. Köszönetnyilvánítás	40
8. Rövidítések jegyzéke	41
9. Irodalomjegyzék	43
10. Publikációk jegyzéke	55

1. Bevezetés

1.1. Mozgászavarok

A mozgászavarok olyan neurológiai megbetegedések gyűjtőfogalma, ahol az agyi mozgásszabályozás károsodása következtében rendellenes vagy akaratlan mozgásminták jönnek létre. A régebbi nomenklatúra az „extrapiramidális kórképek” megnevezést használta, mivel ezeket a betegségeket a központi idegrendszer azon részeinek károsodásával magyarázták, melyek a piramis pályán kívül a mozgásszervezésben játszanak szerepet. Napjainkban a mozgászavar („movement disorders”) vagy bazális ganglion betegségek („basal ganglia diseases”) elnevezés az elfogadott.

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. Ezért betegségeikben gyakran megfigyelhető, hogy a motoros tünetek affektív és kognitív rendellenességekkel is kombinálódnak¹.

A mozgászavarokat két fő csoportra osztjuk. A mozgásszegénységgel, mozgáslelassulással és izomtónus fokozódással járó „hipokinetikus kórképek” közé a Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák tartoznak. A másik csoport sokkal heterogénebb. Ez a „hiperkinetikus betegségek” csoportja, melyek mozgás többlettel, akaratlan mozgásokkal járnak. Gyakoribb ide sorolható kórképek az esszenciális tremor, fokális és generalizált disztóniák, gyógyszer indukálta diszkinézisek.

1.1.1. 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. Egyéb tünetek háttérében más neurotranszmitter rendszerek (pl. noradrenerg, szerotoninerg) károsodását is feltételezik.

A Parkinson-kór prevalenciája 100-200/100 ezer fő. A betegség előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. Eredete ismeretlen, kialakulásában örökletes tényezők, környezeti hatások, toxikus ágensek együttesen játszanak szerepet.

A Parkinson-kór klinikai diagnózisának 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 megmarad².

A motoros tünetek mellett az utóbbi években egyre nagyobb figyelem fordul a nem-motoros tünetek felé. Részben amiatt, mert az életminőséget jelentős befolyásolhatják illetve gyakran komoly terápiás nehézséget okozhatnak. Ezek a tünetek akár a premotor szakban is jelentkezhetnek, mint például a fájdalom, az alvászavar, hangulatzavar és obstipáció. A betegség előrehaladott fázisában a késői 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 „gold standardnak”. Hatása az egész betegségtartam alatt megmarad. A hosszú távú kezelésben azonban jelentős problémát okoznak a késői levodopa szövődmények (motoros és nem-motoros 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 terápiák” (mélyagyi stimulátor implantáció, levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés) jönnek szóba.

1.1.2. Disztóniák, cervikális disztónia

A disztónia definíció szerint 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 (disztoniform tremor). A disztóniákat csoportosíthatjuk klinikai jellemzők (életkori megjelenés, érintett testtájak, társuló tünetek) illetve kóreredet (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 háttérében nem igazolható egyéb kóreredet (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.³

A primer cervikális disztónia a fokális disztóniák egyik leggyakoribb formája, eredete ismeretlen.⁴ Prevalenciája 28-183/millió fő, nőknél gyakoribb.⁵ 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. A tünetei formák elkülönítése, a háttérben meghúzódó esetleges kóreredet (pl. nyaki gerinc megbetegedés, trauma, antipszichotikum mellékhatás, réz tárolási betegség stb.) tisztázása differenciál diagnosztikai szempontból elengedhetetlen. Műszeres vizsgálatok terén az érintett izmok kimutatásában elektrofiziológia (EMG) adhat támpontot. 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.

Mivel a dolgozat alapját képező három tanulmány metodikája különböző a jobb áttekinthetőség érdekében a vizsgálatokat egymástól függetlenül, külön-külön ismertetem.

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

3.1. 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.⁶⁻⁸ Modern MRI technikákkal - mint voxel-alapú morfomertia (VBM) és diffúzió tenzor leképezés (DTI) - kimutathatók finom eltérések. Ezen technikákat használva számos regionális agyi elváltozást leírtak –főként a bazális ganglionok területén- azonban az eredmények ellentmondásosak.⁷⁻¹² További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy megismerjük a cervikális disztónia patofiziológiáját és azonosítsuk azokat a régiókat, melyek a kórkép kialakulásában szerepet játszanak.

A vasnak esszenciális szerepe van az agy normál patofiziológiájában. Abnormális vas felhalmozódás azonban oxidatív stresszt indukáló, magas reaktivitású, toxikus szabad gyökök képződését segíti elő.^{13,14} Ezidáig számos mozgászavarban mutattak ki vas felhalmozódást: így esszenciális tremor¹⁵, Parkinson kór^{16,17}, Parkinson szindrómák¹⁸, Huntington kór¹⁹, Friedreich ataxia^{20,21} esetén. Másrésztől ismerünk vas tárolási betegségeket (PKAN), melyeknek gyakran vezető tünete a disztónia²⁰.

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 erős lineáris összefüggést postmortem vizsgálat igazolja²². Az R2* relaxometria módszerét sikeresen alkalmazták egészséges és beteg csoportokon végzett vizsgálatok során is^{15,23-27}.

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.

3.2. Módszerek

3.2.1. Résztvevők

A vizsgálatba huszonhárom primer cervikális disztónia miatt gondozott nőt vontunk be, akik a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának betegei közül kerültek ki. Tizenegy beteget zártunk ki a vizsgálatból: diffúz fehérállományi léziók (n=2), bazális ganglionokat érintő léziók (n=4), mozgási műtermékek (n=2) és egyéb műtermékek (n=3) miatt.

Így végül tizenkét beteg adatait használtuk fel (átlagos életkor: 45.4±8.0, életkor tartomány: 33-61 év). A páciensek anamnézisében belszervi és pszichiátriai megbetegedés ill. családi anamnézisében disztónia nem szerepelt. A fejtartás iránya alapján a betegeknek torticollisa 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)²⁸ segítségével. Az MRI vizsgálat szintén a botulinum toxin kezelés napján készült. A betegek demográfiai és klinikai adatai az 3.1. táblázatban láthatók.

3.1.táblázat A betegek demográfiai és klinikai adatai

Beteg	Kor (év)	Nem	Terápia	Betegségtartam (év)	TWSTRS súlyosság alskála
1	47	N	Dysport (500 NE)	10	22
2	38	N	Botox (150 NE)	1	13
3	38	N	Botox (200 NE)	4	17
4	44	N	Dysport (250 NE)	7	10
5	49	N	Botox (150 NE)	15	16
6	42	N	Botox (150 NE)	7	9
7	49	N	Botox (150 NE)	1	17
8	33	N	Botox (200 NE)	4	17
9	42	N	Botox (200 NE)	8	22
10	44	N	Botox (100 NE)	7	8
11	61	N	Botox (200 NE)	30	28
12	58	N	Dysport (500 NE)	4	20

N=nő, NE=nemzetközi egység, TWSTRS=Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

Kontroll csoportként tizenkét nemben és korban (átlagos életkor: 45.0 ± 8.0 , életkor tartomány: 32-61 év) illesztett egészséges egyén szolgált.

A vizsgálatban részt vevők részletes tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A tanulmány a helyi etikai bizottság jóváhagyásával készült.

3.2.2. Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI)

A mérések 3T MRI készüléssel (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 (TR/TE=6000/74ms; 30 axiális szelet; szeletvastagság=4mm; távolság faktor: 20%; FOV=193x220mm²; mátrix méret=280x320; vevő sávszélesség=220Hz/pixel)

-2D turbo spin-echo FLAIR (TR/TI/TE=13200/2600/102ms; 100 axiális szelet; szeletvastagság=1.5mm; távolság faktor: 0%; FOV=186x220mm²; mátrix méret=162x192; vevő sávszélesség=401Hz/pixel)

-T1-súlyozott 3D MPRAGE (TR/TI/TE=2530/1100/3.37ms; kitérés szög=7°; 176 szagittális szelet; szeletvastagság=1mm; FOV=256x256mm²; mátrix méret=256x256; vevő sávszélesség=200Hz/pixel)

Az R2* mappinghez multi-echo 3D FLASH szekvenciát használtunk 12 egyenlő térközös echoval (TR/TE₁=47/3.58ms; inter-echo távolság=3.53ms; kitérés szög=16°; 104 axiális szeletek; szeletvastagság=1mm; FOV=208x256mm²; mátrix méret=208x256; vevő sávszélesség=300Hz/pixel).

3.2.3. Kép analízis

A R2* képeket Matlab (MathWorks, Natick, MA) használatával kalkuláltuk.

A kalkulált R2* képeket FLIRT alkalmazásával T1-súlyozott MPRAGE vizsgálatokhoz illesztettük²⁹.

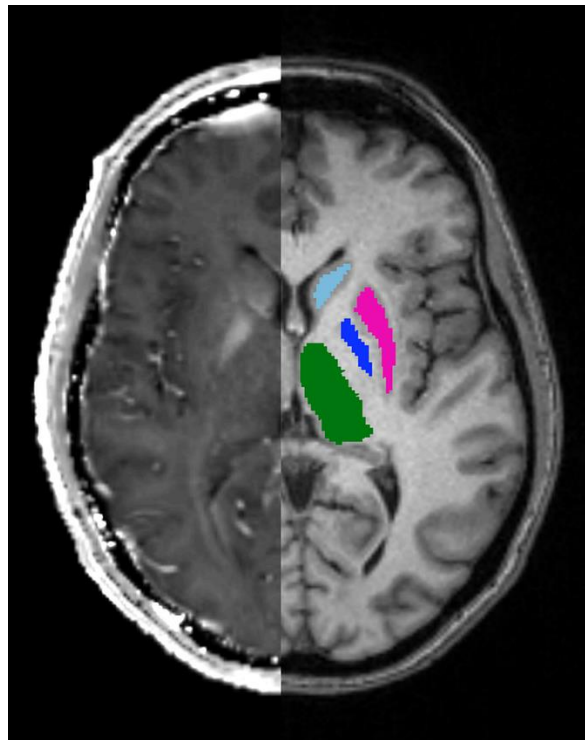
A regionális $R2^*$ relaxációs rátákhoz FIRST alkalmazásával négy bilaterális mély szürkeállományi területet (thalamus, nucleus caudatus, putamen és globus pallidus) határoltunk automatikusan körül T1-súlyozású MPRAGE felvételeken³⁰.

Az $R2^*$ és MPRAGE képek közti regisztrációs különbségek és részleges térfogat effektus kiküszöbölése érdekében a kapott maszkokat összeillesztettük^{22,26}.

Végül átlag $R2^*$ értékeket számítottunk minden bilaterális struktúrára.

Az 3.1. ábrán látott kép az elemzés folyamatát mutatja be.

3.1. ábra



T1-súlyozott MPRAGE jobb, $R2^*$ kép bal oldalon. A zöld, világoskék, sötétkék és rózsaszín területek jelzik a thalamus, nucleus caudatus, globus pallidus és putamen területére illesztett maszkokat.

3.2.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket az SPSS 20.0 szoftverrel végeztük (SPSS Inc, Chicago, IL).

A beteg és kontroll csoport közti összehasonlítások Mann-Whitney U-tesztel készültek.

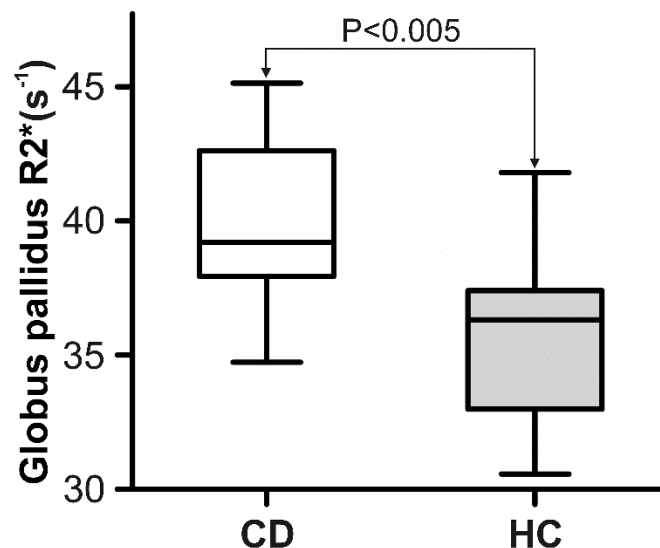
Figyelembe véve az életkorral kapcsolatos $R2^*$ különbségeket minden összehasonlítást megismételtünk többszörös lineáris regressziós modell létrehozásával, ahol a regionális átlag $R2^*$ szerepelt, mint változó, a csoporttagok (beteg vs. kontroll) és életkor voltak a független változók³¹.

A betegcsoportban Spearmann korrelációt végeztünk a regionális $R2^*$ átlagérték illetve a TWSTRS súlyossági pontszám és betegségtartam lehetséges összefüggéseinek megállapítása érdekében.

3.3. Eredmények

Az egészséges kontrollokhoz képest a primer cervikális disztóniás betegeknél a globus pallidus $R2^*$ értékei magasabbak voltak (Mann–Whitney U–test, $P < 0.005$, lásd 3.2. ábra). A különbség szignifikáns maradt életkorral összevetett többszörös lineáris regresszióval történt statisztikai elemzést követően is ($P < 0.005$).

3.2.ábra



Az ábra a szignifikánsan emelkedett $R2^*$ relaxációs rátát szemlélteti a globus pallidusban a primer cervikális disztóniás betegeknél (CD) egészséges kontrollokhoz (HC) viszonyítva. A horizontális vonal a medián, a felső és alsó vonal a maximum és minimum értéket, az ablak az interkvartilis tartományt jelöli (25-75%).

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

Az átlag R2* értékek és interkvartilis tartományok a 3.2. táblázatban láthatók.

3.2. táblázat Regionális agyi R2* relaxációs ráták^a

Agyi régió	CD	kontroll	Szignifikáns különbségek
Thalamus	19.76 (18.87-20.59)	19.65 (18.95-20.75)	NS ^b
Nucleus caudatus	21.92 (20.72-23.44)	21.21 (19.95-22.90)	NS ^b
Putamen	25.28 (23.98-26.92)	25.61 (22.91-28.66)	NS ^b
Globus pallidus	39.21 (37.94-42.63)	36.32 (32.99-37.42)	P=0.002 ^b ; CD>kontroll

CD=cervikális disztóniás beteg; NS=statistikailag nem szignifikáns (P>0.05)

^aR2* ráta (s⁻¹) medián (interkvartilis tartomány)

^bMann–Whitney U–teszt

A többszörös lineáris regresszió analízis az életkor és putamen R2* értékei közt igazolt szignifikáns pozitív korrelációt. (P=0.024) Egyéb összefüggést életkorral kapcsolatosan nem találtunk.

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

3.4. Megbeszélés

Vizsgálatunk célja az volt, hogy R2* relaxometria módszerét alkalmazva tanulmányozzuk az agyi vas lerakódás lehetőségét primer cervikális disztóniás betegeknél korban és nemből illesztett egészséges kontrollokkal összehasonlítva. 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. (3.2. ábra)

Primer cervikális disztóniában szenvedő betegeknél funkcionális MRI (fMRI) megváltozott pallidális funkcionális kapcsolatokat mutatott³². Pozitron emissziós tomográfia (PET) bilaterális emelkedett glükóz metabolizmust igazolt a nucleus lentiformis területén egészséges kontrollokkal összevetve^{33,34}. Voxel-alapú morfometria (VBM) és diffúzió tenzor

leképzés (DTI) módszerével készült tanulmányok szintén globus pallidus érintettségére utalnak^{8,10,12}. Bár a fenti vizsgálati módszerek és metodikák különbözők, mindannyian a pallidum megváltozott működésének szerepét jelzik primer cervikális disztónia patofiziológiáját illetően. A pallidális mélyagyi stimuláció cervikális disztóniában kifejtett kedvező terápiás effektusa is emellett szól³⁵⁻³⁷.

Az agyi vas felhalmozódás hátterének pontos mechanizmusa és szerepe primer cervikális disztóniában nem ismert. Azt azonban tudjuk, hogy az emelkedett vas szint toxikus hatású, szabadgyök képződésben játszott szerepe révén neurodegenerációban játszik szerepet³⁸. Így arra a következtetésre juthatunk, hogy a vas akkumuláció jelenléte primer cervikális disztóniában neurodegenerációra utal.

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, mert azt a korábbi botulinum toxin kezelés reziduális hatása befolyásolhatja. Az is lehetséges, hogy az R2* követi a betegség progresszióját, mely nem társul feltétlenül a klinikai tünetek rosszabbodásával. De az sem zárható ki, hogy a kezdeti vas lerakódás után a vas szint állandó marad a betegségben. Longitudinális vizsgálatok segíthetnek megválaszolni ezeket a kérdéseket.

Többszörös lineáris regresszió módszerével szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az életkor és putamen R2* értékei közt (3.3. ábra), 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 ismert³⁹⁻⁴¹. Adatainkkal egybehangzóan korábbi vizsgálatok is azt mutatták, hogy az életkorral összefüggő vas felhalmozódás (kb. 60 év felett) különösen hangsúlyos a putamenben^{39,42}. 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 kezdődik³⁹, tanulmányunk alanyai ugyanis döntően középkorúak voltak (életkor tartomány: 32-61 év). Azt találtuk, hogy a nucleus caudatus R2* értékei nem változnak az életkorral. Korábbi vizsgálatok erre vonatkozó adatai ellentmondásosak^{27,40,41}.

3.5. Módszertani megfontolások

Vizsgálatunk korlátja, hogy csak női betegek vettek részt benne. Ennek indoka az volt, hogy kiküszöböljük nemi differenciákból adódó esetleges regionális R2* különbségeket. Másrészt a primer cervikális disztónia előfordulása nőkben majd kétszer gyakoribb⁵ és viszonylag kevés primer cervikális disztóniás férfit gondozunk intézetünkben.

Úgy döntöttünk, hogy R2* relaxometriát használunk az agyi vas felhalmozódás vizsgálatára. Az R2* relaxációs ráta érzékeny markere a szürkeállományi vas lerakódásnak, melyet egy közelmúltban végzett post mortem validációs tanulmány igazolt²². Azonban meg kell jegyezni, hogy az R2* értékek nem mindig tükrözik szükségszerűen az agyi vas szintjét. Ezt az MR paramétert is befolyásolhatják más faktorok például makroszkópos szuszceptibilitási hatások, vaszkuláris vagy mikrostrukturális eltérések, egyéb ásványi anyag vagy fém jelenléte (kálcium, réz, mangán)^{15,23,26}. Bár számos más MRI-alapú megközelítést ajánlanak agyi vas koncentráció meghatározására, jelenleg az R2* relaxometria tűnik a legegyszerűbb, legjobban használható módszernek, melyet számos klinikai vizsgálatban alkalmaztak^{27,43,44}.

A vizsgálatunk betegszáma hasonló a többi cervikális disztóniával foglalkozó MRI tanulmányokéhoz^{8,9,11,12}. Hasznos lenne azonban nagyobb esetszámú vizsgálat elvégzése ahhoz, hogy a R2* változások és primer cervikális disztónia klinikai adatainak összefüggéseit pontosabban megismerjük. Ebben az összefüggésben hangsúlyoznunk kell, hogy betegeink mindannyian primer cervikális disztóniában szenvedtek, míg néhány más tanulmány egyéb primer fokális disztóniás betegekkel kiegészített kevert mintákat elemzett a magasabb esetszám elérése érdekében⁴⁵⁻⁴⁸.

3.6. Következtetések

Jelen munkánkban elsőként igazoltuk primer cervikális disztóniában az agyi vaslerakódás tényét. Eredményeink azt sugallják, hogy a globus pallidusban észlelt vas depozíció primer cervikális disztóniában biomarkerként szerepelhet. Tanulmányunk ugyanakkor nem tisztázza, hogy a vas akkumuláció elsődleges oka a primer cervikális disztónia kialakulásának vagy epifenomén. További vizsgálatok szükségesek a vaslerakódás és primer cervikális disztónia patofiziológiája közti kapcsolat tisztázása érdekében acélból, hogy ennek megértése új terápiás célpontok felé mutasson irányt.

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

4.1. Bevezetés

Fájdalom szindrómák kapcsán a Parkinson-kór ritkán kerül szóba, pedig ebben a betegségben a fájdalom prevalenciája magas, előfordulását 40-85% közt becsülik⁴⁹⁻⁵⁴.

A Parkinson-kórban előforduló fájdalmat többféleképpen próbálták csoportosítani. A leggyakrabban használt *Ford* féle klasszifikáció szerint muszkuloszkeletális, radikuláris, disztóniához társuló, akatíziához társuló illetve centrális fájdalmat különíthetünk el⁵⁰.

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 populációban⁴⁹. A DoPaMiP (*Douleur et maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées*) tanulmány szerint a Parkinson-betegek 2/3-a szenved krónikus fájdalomtól⁵³.

Parkinson-kórban a klinikai, neurofiziológiai és képalkotó vizsgálatok a fájdalomérzékelés abnormitásait igazolják⁵⁵⁻⁶².

- *Djaldetti és munkatársai* alacsonyabb (hő)fájdalom küszöböt (HPT) észleltek Parkinson-betegeknél függetlenül attól, hogy szenvedtek fájdalomtól vagy nem. Az eltérés on és off fázisban egyaránt mérhető volt. A (hő)fájdalom küszöb alacsonyabb volt azon a végtagon, melyen a parkinsonos tünetek kifejezettebbek voltak⁵⁷.
- *Mylius és munkatársai* Parkinson-betegeknél alacsonyabb elektromos és hő fájdalom küszöböt ill. nociceptív flexiós reflex (NFR) küszöböt mutattak ki⁵⁹.
- *Tinazzi és munkatársai* a vertex N2/P2 CO₂ laser kiváltotta potential (LEPs) szignifikáns amplitúdó redukcióját írták le fájdalommentes Parkinson-betegeknél a motoros tünetek által érintett és érintetlen végtagokon egyaránt. L-dopa adás után az amplitúdó redukció nem változott⁶¹⁻⁶².
- *Gerdelat-Mas és munkatársai* vizsgálata szerint a Parkinson-betegek szubjektív és objektív (hő)fájdalom küszöbe alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrolloké. L-dopa adás után a fájdalomküszöb emelkedett⁵⁸.

- *Brefel-Courbon és munkatársai* PET vizsgálat során fájdalominger alkalmazásakor szignifikáns aktiváció növekedést észleltek Parkinson-betegeknél az insula, prefrontalis cortex és anterior cingularis cortex területén off állapotban. Levodopa bevétele után a fájdalom indukálta aktiváció csökkent ezekben a régiókban⁵⁵.
- *Dellapina és munkatársai* tanulmánya alapján apomorphine nem befolyásolta a szubjektív és objektív fájdalomküszöböt és a fájdalom által aktivált területek megoszlását ($H_2^{15}O$ PET)⁵⁶.

Annak ellenére, hogy az adatok mennyisége ezen a területen egyre növekszik, a fájdalom szindrómák patomechanizmusa kellően nem ismert. Parkinson-kór esetén a fájdalom oka eredhet a perifériás tényezőkből vagy a fájdalominger 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 jelenti⁶³. *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 eredményezik⁶⁴.

Neurotranszmitterek szintjén az NMDA-receptorok lassú válaszána és P-anyag (substance P) elhúzódo felszabadulásnak tulajdonítanak szerepet a jelenség kialakulásában⁶⁵.

Hasonlóan az afferens C-rostok szelektív ingerléséhez, ha 3 másodpercenként vagy ezidőn belül ismételtén fájdalmas hő ingereket adunk, az a kiváltott fájdalmas érzés összegződéséhez vezet. Ez a temporális szummációból adódó másodlagos fájdalom vagy „wind-up”⁶⁶.

A „wind-up” rendszerint centrális szenzitizációval, krónikus fájdalommal társítható, ideális eszköznek látszik ezek vizsgálatára, jellemzőik megismerésére⁶⁷⁻⁶⁹.

4.2. Célkitűzések

Azt feltételeztük, hogy Parkinson-kórban a fájdalom, a fájdalom súlyossága, esetleg gyakorisága 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.

4.3. Módszerek

4.3.1. Résztevők

A vizsgálatba tizenkét Parkinson-beteget és hat korban és nemből illesztett egészséges kontrollt vontunk be. Hat Parkinson-beteg tünete dominálón bal, hat betegé dominálón jobb oldaliak voltak. Minden résztvevő férfi volt, anamnézisében nem szerepelt drog és alkohol fogyasztás, mindannyian jobbkezesek voltak⁷⁰.

A vizsgálat alanyai a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján gondozott Parkinson-kóros betegek voltak. A Parkinson-kór diagnózist UKPDSBB (United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank) kritériumok alapján állítottuk fel². Mindannyian részesültek antiparkinson kezelésben, levodopa/DDI, dopamin agonista, MAO-B gátló, COMT-gátló készítményeket szedhettek. Gyógyszerelésük „optimálisan” volt beállítva. A betegeket „on” fázisban vizsgáltuk. A pácienseknek nem volt sem Parkinson-kórral összefüggő, sem más betegséggel kapcsolódó akut vagy krónikus fájdalma.

Kognitív hanyatlás (MMSE <28)⁷¹, analgetikum vagy antidepresszáns vagy amantadin szedés a vizsgálatban kizárási kritériumként szerepelt.

Az egészséges kontrollok az intézmény dolgozói közül kerültek ki. Analgetikum vagy antidepresszáns szedőket nem vontunk be a tanulmányba. További részleteket az 4.1. táblázat tartalmazza.

4.1. 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

A vizsgálati alanyok részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A tanulmány a helyi etikai bizottság jóváhagyásával, a Helsinki Nyilatkozatban leírtakkal összhangban készült.

4.3.2. Fájdalominger

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.

4.3.3. MRI-t megelőző vizsgálat

A termódot a vizsgálati alany alkarjára helyeztük, a csuklótól kb. 5 cm-re, a C5-Th1 dermatóma határának megfelelően, 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, hőmérsékletenként hat stimulust alkalmaztunk ill. különböző hőfokok közt 30 másodperc szünetet tartottunk. 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. Azokat, akik 52 °C-nál magasabb szubjektív fájdalomküszöböt jeleztek kivontuk a további vizsgálatból.

4.3.4. Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI)

A 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 (TR/TE=2000/36ms; kitérés szög:76°, FOV: 230 x 230 mm², 92x92 mátrix, 23 axiális szelet, szeletvastagság 4 mm, voxel méret: 2.5x2.5x4 mm³, vevő sávszélesség: 1358/pixel, gap nélkül).

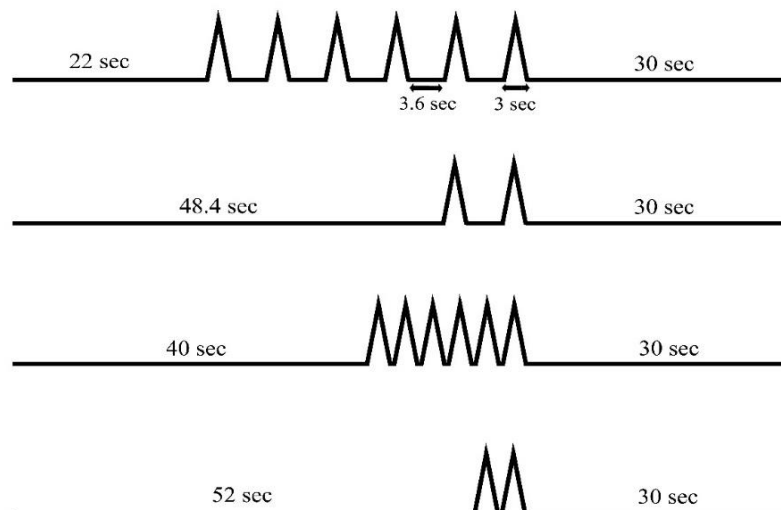
Az anatómiai viszonyok felméréséhez T1-súlyozott axiális 3D-MPRAGE szekvenciákat használtunk (TR/TE/TI=1900/3.41/900 ms, kitérés szög=9°, FOV= 201x240 mm², 224x256 mátrix, szeletvastagság = 0.94 mm, voxel méret = 0.94x0.94x0.94 mm³, vevő sávszélesség: 180 Hz/pixel).

A standard és pontos szelet pozicionáláshoz az anterior-posterior commissurális vonalat alkalmaztuk referenciaként T2-súlyozott turbo spin echo képen középső-sagittális síkban mérve. A vizsgálati alanyokkal való kommunikációhoz Nordic NeuroLab's fMRI Hardwaret használtunk. Az MRI felvételeket vizuálisan értékelve nem észleltünk abnormitást.

4.3.5. Paradigma

Az fMRI mérésekhez a Staud és társai által leírt módosított „wind-up” paradigmát használtuk⁷² (lásd 4.1. ábra).

4.1. 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 ($24 = 3 \text{ blokk} \times 4 \text{ periódus} \times 2 \text{ oldal}$). Az első periódus a fájdalomküszöb méréssel megegyező, 0.15 Hz frekvenciájú, hat stimulusból áll, melyet 22 másodperces alapállapot előz meg és 30 másodperces alapállapot követ. A második periódus 48.8 másodperc alapállapottal kezdődik, két 0.15 Hz-es ingerlést tartalmaz, 30 másodperces alapállapottal zárul. A harmadik periódus 40 másodperces alapállapottal indul, mely hat 0.33 Hz-es stimulussal folytatódik, végül 30 másodperces alapállapottal zárul. Az utolsó (negyedik) periódust 52 másodperces alapállapot vezeti be, mely után két 0.33 Hz-es stimulus következik és 30 másodperces alapállapot zár. Az impulzusok azonosak, 1.5-1.5 másodperc a felfutási és lefutási idejük, az impulzusok közt 0.15 Hz frekvencia esetén 3.6 másodperc szünet van, 0.33 Hz frekvencia esetén nincs szünet. Vizsgálatunkban az alapállapot 32 °C volt (Staud eredeti paradigmájától ebben eltértünk).

4.3.6. Funkcionális MRI adatfeldolgozás

Az előzetes adatfeldolgozáshoz és statisztikai analízishez FEAT (FMRI Expert Analysis Tool, Version 5.98, part of FSL) és a FMRIB's Software Library egyéb szoftvereit használtuk⁷³⁻⁷⁴.

Háromlépcsős, többszintű elemzés történt.

Először FLIM (FMRIB's Improved Linear Model) alkalmazásával az individuális adatsoroknál a teljes agy általános lineáris modell (GLM) idő-sorozat statisztikai analízisét végeztük el helyi autokorrelációs korrekcióval⁷⁵. A BOLD válaszokat a különálló EV-k (explanatory variable) FSL kanonikus gamma HRF-fel (hemodynamic response function) történő konvolválása után kaptuk meg külön minden blokk minden periódusánál. Az adatsorokat FLIRT segítségével rögzítettük⁷⁴. Először az alanyok alacsony felbontású fMRI adatait regisztráltuk, a magas felbontású strukturális MRI képhez 7 szabadságfokú (DOF) lineáris illesztést használva. Majd a magas felbontású képet standard MNI152 agyfelvételhez illesztettük (12 DOF, linear fit). Végül a kétszeres transzformáció matematikai kombinációja után kapott végső fMRI adatokat rögzítettük.

Következő lépcsőként magasabb szintű értékelést végeztünk, egyénileg 14 középszintű kontrasztot hoztunk létre minden vizsgálati alanynál FEAT segítségével (fixed effect, mid-

level analízis). Ez a lépés csökkentette az eredeti adatsorok mennyiségét, mivel átlagoltuk az azonos oldalakon, azonos ingerlési mintázattal készült vizsgálatok eredményeit, így az eredeti 24 helyett 8 adatsor maradt. Legvégén 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).

Utolsó lépcső, a legmagasabb szintű analízis FEAT segítségével történt, a három csoport (LD-PD=bal oldali dominanciájú Parkinson, RD-PD=jobb oldali dominanciájú Parkinson és kontroll) közti különbségek felmérése érdekében. Itt a középszintű analízis eredményeit használtuk. Minden elemzésből 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).

4.3.7. Klinikai adatok elemzése

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 (csak egész számot mondhatott), a választ feljegyeztük. A vizsgálat személyt minden blokk után megkérdeztük tapasztal-e a stimuláció által kiváltott érzeten túl egyéb diszkomfortot, fájdalmat, félelmet. 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 (4.2. táblázat).

4.2.táblázat A verbális analóg skála (VAS) pontszámok különböző ingerléseknél

csoport	LS6	LF6	RS6	RF6	bal wind- up (%)	jobb wind-up (%)	korreláció
bal oldali dominanciájú PD	4.0	5.08	3.76	4.96	27	32	0.71
jobb oldali dominanciájú PD	4.16	5.33	4.33	5.33	28	23	0.35
kontroll	5.0	5.85	4.5	5.33	17	18	0.01

PD: Parkinson-kór, LS6: bal 0.15 Hz hatszoros ingerlés, LF6: bal 0.33 Hz hatszoros ingerlés, RS6: jobb 0.15 Hz hatszoros ingerlés, RF6: jobb 0.33 Hz hatszoros ingerlés, bal wind-up: $100 \times (LF6-LS6)/LS6$, jobb wind-up: $100 \times (RF6-RS6)/RS6$, korreláció: csoporton belüli Spearman korrelációs analízis a bal és jobb „wind-up” értékek közt

Annak biztosítása érdekében, hogy a különböző csoportok alanyai az fMRI vizsgálat kezdetén azonos fájdalomérzettel indultak (fájdalomküszöb meghatározásakor használt 0.15 Hz-es hatszoros ingerlés, de MRI környezetben) minden résztvevőt Kruskal–Wallis H-teszttel elemeztünk.

A tanulmány statisztikai analízisei GraphPad Prism 4.0 segítségével készültek (La Jolla, CA, USA).

4.4. Eredmények

4.4.1. Klinikai eredmények

A kezdeti vizsgálatnál, mely a fájdalomküszöb 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 (Spearman $q = 0.01$). A Parkinson-csoportok esetében azonban a „wind-up” érték a betegség által jobban érintett oldalon 5%-kal alacsonyabb volt, mint az ellenoldalon (Spearman $q = 0.71$ az LD-PD és 0.35 az RD-PD esetén). 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.

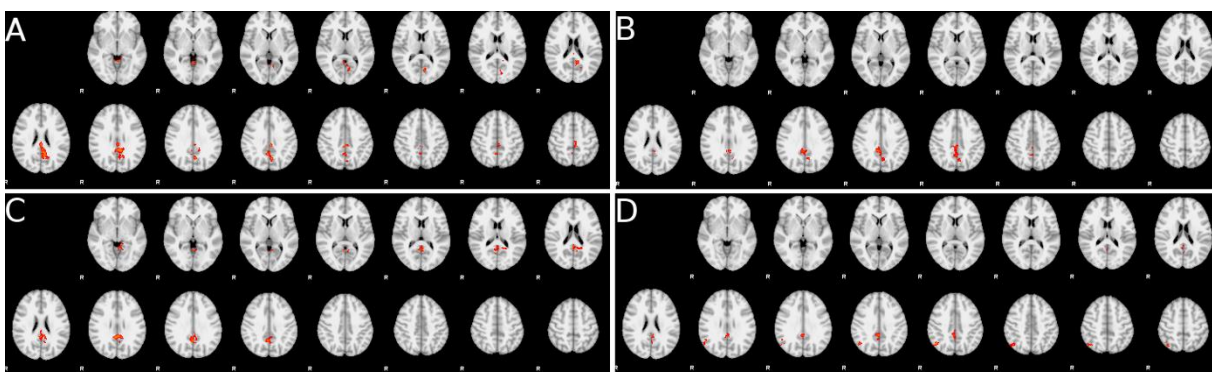
Az átlagos „wind-up” pontszámok Parkinson-betegek esetében (mindkét oldalon) kb. 10%-kal voltak magasabbak az egészséges kontrollokénál. A részletes adatokat a 4.2. táblázat tartalmazza.

4.4.2. Funkcionális MRI eredmények

Két kérdésre próbáltunk választ kapni. Egyrészt arra voltunk kíváncsiak, van-e különbség az egészséges kontrollok és Parkinson-betegek fájdalom feldolgozása közt, másrészt, hogy a Parkinson-kór motoros tüneteiben megnyilvánuló aszimmetria a fájdalom feldolgozásban is megjelenik-e.

Az első kérdést illetően az fMRI adatok azt mutatták, hogy a Parkinson-csoportnál a kontrollokhoz képest két régió mutat fokozott aktivitást „wind-up” során (xF6-xS6): a gyrus cinguli hátsó részlege és a precuneus cortex. Ezek a területek oldali dominanciától, ingerlés oldalától függetlenül magasabb aktivitást mutattak a Parkinson-betegeknél. (Az összehasonlítás négy lehetséges módját szemlélteti a 4.2. A-D ábra). Két további régió mutatott még különbséget: az intracalcarin cortex (4.2.A ábra) és gyrus angularis (4.2.D ábra), de itt az eredmények nem voltak egységesek a különböző Parkinson-csoportoknál (dominancia, ingerelt oldal) és alacsonyabb volt a statisztikai szignifikancia is. A lateralis-superior occipitalis cortex a lehetséges négy összehasonlításból egy esetben (4.2. D ábra) mutatott magas szignifikanciájú aktivitást, a többi esetben nem.

4.2. ábra

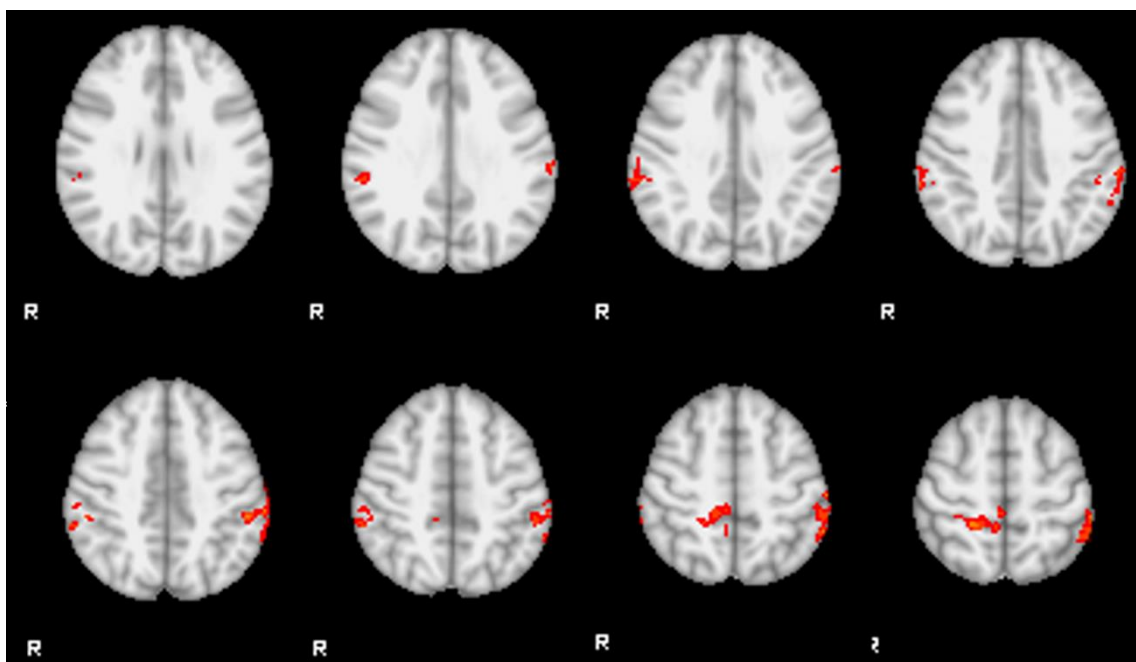


A bal felső (A) ábra a bal oldali dominanciájú Parkinson csoport (LD-PD) bal oldali ingerlésekor kapott „wind-up” és kontroll csoport bal oldali ingerlésekor észlelt „wind-up” összehasonlítását mutatja. Szignifikáns különbség látszik a bal gyrus cinguli hátsó részlegén, bal precuneus és bal intracalcarinális cortex területén. Jobbra fent (B) a bal oldali dominanciájú Parkinson-betegek (LD-PD) jobb oldali ingerléssel nyert „wind-up” eredményei láthatók az egészséges csoport jobb oldali ingerlésekor kapott „wind-up” eredményeivel összevetve. Szignifikáns különbség van a jobb gyrus cinguli posterior régiójában és bal precuneus cortexnél. Bal oldalon alul (C) láthatók a jobb oldali dominanciájú

Parkinson-csoport (RD-PD) bal oldali ingerlésekor észlelt „wind-up” eredményei az egészséges kontrollok bal oldali stimulációval kapott „wind-up”-jaival összehasonlítva. Szignifikáns különbségek a bal gyrus cinguli hátsó részlegén és jobb precuneus cortexnél mutatkoztak. A jobb alsó (D) ábra szemlélteti a jobb oldali dominanciájú Parkinson-betegek (RD-PD) jobb oldali stimulációkor kapott „wind-up”-jait a kontroll csoport jobb oldali ingerlésekor kapott „wind-up” eredményeihez képest. Szignifikáns különbség a jobb gyrus cinguli posterior régiójában, jobb precuneus cortexnél, jobb lateralis occipitalis cortexnél és jobb gyrus angularisnál látszik.

A második kérdésre nehezebb válaszolni. Ugyanis nem hasonlíthatjuk 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 zárhatjuk ki annak a lehetőségét, hogy fájdalom érzékelés szempontjából kevésbé érintett végtag az egyik csoportnál súlyosabban érintett a másikonál. 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 (4.3. ábra).

4.3. ábra



A bal oldali és jobb oldali dominanciájú Parkinson-betegek jobb és bal oldali ingerlésekor kapott aktiváció különbségek (LD-PD RS6-LS6 > RD-PD RS6-LS6) közti összehasonlítást szemlélteti az ábra. Szignifikáns eltérés kétoldali gyrus postcentralis és supramarginalis gyrus anterior és posterior területén láthatók.

4.5. 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 tekinthető⁶⁸. 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. Mivel tanulmányozott csoportjainknál direkt centrális szenzitizáció különbséget nem tudtunk mérni a „wind-up” jelenséget választottuk ennek megközelítésére⁶⁸.

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, szimmetrikusan ép perifériás és centrális ingerület terjedést és feldolgozást jelezve, a Parkinson-betegeknél aszimmetriát tapasztaltunk: a motoros tünetek által súlyosabban érintett oldalon a „wind-up” érték alacsonyabb volt (4.2.táblázat). Az eltéréseket perifériás és centrális 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 volt⁷⁶. 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 (LD-PD RS6-LS6 > RD-PD RS6-LS6, 4.3.ábra) 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. fibromyalgia⁷⁷) esetén is aktivitást mutatnak. A domináns oldali stimuláció kisebb aktivációt

indukált a fenti régiókban. 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 afferens információból (cutan denerváció a domináns oldalon kifejezettebb)⁷⁶. De nem zárható ki az sem, hogy 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, nevezetesen, hogy mentesítsen a - tüzelés normál tartományán belüli – stimulációs frekvencia növekedés alól. 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 (xF6-xS6, 4.2.ábra) 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 felelősek⁷⁸⁻⁸⁰. 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 döntés⁸¹⁻⁸². Ugyanezen megközelítés szerint a posterior cinguláris cortex a térivizuális 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 felelős⁸³⁻⁸⁴.

A másik terület, ahol fokozott aktivitást észleltünk Parkinson-betegeknél a kontroll csoporthoz viszonyítva a precuneus. Erre a területre az elmúlt évtizedig nem sok figyelem irányult, homogén szerkezetűnek tartották. Bár már *Brodmann* jelezte az anterior és posterior régió közti szerkezeti különbséget atlaszában homogén egységként jelölte⁸⁵. Más munkák és újabb atlaszok a precuneust alrészekre osztják⁸⁶⁻⁸⁸. *Margulies és munkatársai* három alrégiót különböztetnek meg: elülső-szenzorimotor, centrális-kognitív/asszociatív és

hátsó-vizuális területet⁸⁴. 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 összeköttetésben⁸⁴. A dorsolateralis prefrontalis kéregnek kiemelt szerepe van a fájdalom feldolgozásban, a cortico-subcorticalis és cortico-corticalis pályák működésének modulációja révén kontrollálja a fájdalom érzékelést⁸⁹.

4.6. Következtetések, korlátok

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.

Vizsgálatunk fő korlátja a vizsgálati alanyok alacsony száma.

5. Levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelés hatása az életminőségre

5.1. Bevezetés

A Parkinson-kór előrehaladott fázisában a per os gyógyszerelés hatékonysága változékonnyá válik. Az egyenetlen gyógyszerfelszívódás, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatis gyógszszint-ingadozás következményében megjelenő motoros komplikációk a betegek életvitelét kiszámíthatatlanná teszik, ami végső soron az életminőség, a munkaképesség és az önellátás drasztikus romlásához vezethet⁹⁰.

Az előrehaladott Parkinson-kóros betegek egy részénél a motoros komplikációk olyan súlyos fokúak, hogy még a kezelési irányelveknek messzemenően megfelelő „optimális” per os kombinációs kezeléssel is csak korlátozott javulás érhető el. Ezen betegek részére a folyamatos dopaminerg stimuláció módszereinek alkalmazása eredményezhet érdemi javulást⁹⁰⁻⁹³. Magyarországon a mély agyi stimuláció 2001 óta⁹⁴⁻⁹⁵, míg a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés 2011 óta⁹⁶ érhető el társadalombiztosítási támogatással.

A LCIG kezelés beállítása tesztperiódussal indul, mely során a betegek néhány napig ideiglenes nasojejunális szondán keresztül kapnak levodopa-carbidopa intesztinális gélét. Pozitív klinikai válasz esetén kerül behelyezésre az állandó szonda (PEG/PEJ). A gél adagolása pumpa segítségével történik. A LCIG napi adagja három, egyénileg meghatározott dóziszból tevődik össze: a reggeli bólus adagból, a folyamatos fenntartó adagból és a szükség esetén adható extra adagokból. A dózisok részben kalkulálhatók a per os antiparkinson szerek levodopa equivalens dózisének átszámításával illetve a klinikai tünetek optimális javulását figyelembe véve állíthatók be.

A LCIG terápia előnye, hogy hatása tesztelhető és szükség esetén bármikor leállítható. A szonda eltávolítható, a beteg kezelése per os antiparkinson szerekkel folytatható. További előnyei közé tartozik a mélyagyi stimulációval szemben, hogy olyan betegek kezelésére is alkalmas, akiknél a Parkinson-betegség motoros tünetei mellett pszichiátriai problémák (enyhe demencia, depresszió, pszichotikus epizódok) is jelentkeztek. Hátránya, hogy a beteg infúziós pumpához kötött illetve technikai problémák (szonda elmozdulás, eldugulás stb.) és gasztrointesztinális szövődmények (PEG/PEJ helyének lokális gyulladása, súlyosabb esetben peritonitisz) léphetnek fel.

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 (pl.: alvás, fájdalom, hangulatzavar), jobb lesz a betegek életminősége⁹¹.

Jelen tanulmányunkban a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő betegek életminőségében, illetve a Parkinson-kór motoros és nem motoros tüneteiben bekövetkező javulás mértékének meghatározását tűztük ki célul.

5.2. Módszertan

5.2.1. Betegek

Vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG kezelésben részesülő huszonekét Parkinson-kóros beteget vontunk be. A betegek a vizsgálatba beleegyezésüket adták. 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. A nemzetközi és a hazai kivizsgálási protokoll alapján⁹² egyik beteg esetében sem javasoltunk mély agyi stimulációs kezelést: major vagy enyhe fokú neurokognitív zavar jelenléte ($n=12$), tartós antipszichotikus kezelést igénylő pszichiátriai tünetek ($n=6$), koponya MR felvételen észlelhető eltérések, úgymint kifejezett vascularis encephalopathia vagy súlyos fokú atrophia cerebri ($n=11$), kifejezett dysarthria ($n=3$), korábbi kétoldali ablatív beavatkozás ($n=1$) miatt. Az elvégzett levodopa-teszt alapján minden betegünkénél legalább 30%-os javulást detektáltunk. LCIG kezelés indikációjaként a per os gyógyszeres kezeléssel nem uralható motoros komplikációk (peak-of-dose diszkinézia, megjósolhatatlan OFF állapot, OFF disztónia) szolgált. Túlmozgás-mentes ON időszakokban betegeink önellátóak voltak, illetve mozgásteljesítményük alapján legalább a házkörüli munkák elvégzésére képesek voltak. Azonban a per os kezelés mellett jelentkező fluktuációk (diszkinézia vagy OFF periódusok) miatt ezen képességeik korlátozottá váltak.

5.2.2. Módszerek

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-UPDRS⁹⁷ (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) segítségével határoztuk meg.

Az életminőséget az EuroQol EQ-5D(-5L)⁹⁸ és a PDQ-39⁹⁹ skálák használatával mértük fel. Az EQ-5D egy általános, etiológiától független életminőség skála, mely a mozgászavarok esetében gyakran alkalmazható¹⁰⁰⁻¹⁰⁶. Az EQ-5D(-5L) alapvetően két részből áll: Az első része 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. Ezen válaszok alapján a betegek életminőségét egy -0.520 és +1.000 közötti pontszámmal jellemeztük (EQ-5D Összesítő index); az előbbi a lehetséges legrosszabb, míg az utóbbi a lehető legjobb életminőséget jelenti. A skála második része egy vizuális analóg skálát tartalmaz, amin a betegnek az egészségügyi állapotát kellett jellemeznie (EQ-VAS skála: 0-100% értékkel, ahol 100% jelenti a tökéletes állapotot).

A PDQ-39 egy Parkinson-kórra nézve specifikus életminőséget felmérő skála, mely alapvetően 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 globális életminőséget a nyolc területen elért átlagként definiált PDQ-39 SI (Összefoglaló index, Summary index) értékkel jellemezhetjük, amely 0-100 közötti értéket vehet fel. A PDQ-39 esetében az alacsonyabb értékek jelentik a jobb életminőséget.

A főbb nem motoros tüneteket a Parkinson-kór Alvás Pontozó Skála 2. verziójával (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2)¹⁰⁷, az Epworth Aluszékonyság Skálával és a Beck Depresszió Önkítöltő Kérdőívvel értékeltük.

A fluktuációk időtartamát olyan betegnapló alapján számoltuk ki, ahol a betegek félóránként jelölték meg mozgásteljesítményüket (ON diszkinézia nélkül, ON enyhe nem zavaró diszkinéziával, ON súlyos diszkinéziával, OFF állapot, nappali vagy éjszakai alvás). A

fluktuációk súlyosságát az Egységes Diszkinézia Pontozó Skálával (UDysRS, Unique Dyskinesia Rating Scale) határoztuk meg¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

5.2.3. Statisztika

A statisztikai analízist az IBM SPSS programcsomag 21-es verziójával (IBM Inc., USA) végeztük. Az alacsony esetszám miatt nem parametrikus Friedman-tesztet végeztük el, a szignifikancia szintjének 0.05-t tekintettük.

5.3. Eredmények

Gyógyszeres kezelés

A LCIG kezelés előtt minden betegünk részesült levodopa/carbidopa/entacapone kezelésben (átlagos levodopa dózis: 805 mg/nap, 300-1200 mg/nap), melyet naponta átlagosan 6 alkalomra (tartomány: 5-7 alkalom/nap) osztva alkalmaztak. Emellett 12 beteg részesült dopamin-agonista (ropinirol: 6 esetben: 12-24 mg/nap dózis, pramipexole: 3 beteg esetében: 1.05-3.15 mg/nap és rotigotin: 3 beteg esetében: 8-12 mg/nap dózis) kezelésben. Nyolc beteg használt retard levodopa készítményt (Madopar HBS 1-2 kapszula éjszakára) és 12 beteg vízdékony levodopa kezelést.

A 12 hónapos kontroll során az átlagos LCIG dózis 1024 mg/nap (tartomány 612-2000 mg/nap), ami mellett négy beteg részesült alacsony dózisú dopamin-agonista (0.52 mg pramipexole retard, illetve 4 mg ropinirole retard) kombinációban. A dopamin-agonista kezelés indikációja az affektív nem-motoros tünetek kontrollja volt. Éjszakai tünetek enyhítésére további 4 betegnél alkalmaztunk 1-1 tablettát levodopa/carbidopa/entacapone kezelést (100-200 mg/tabletta). A reggeli pompa kezelés elindítása előtt 7 beteg használt 50-100 mg vízdékony levodopa készítményt.

Parkinson-kór tüneteinek súlyossága

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 (5.1. táblázat). A Hoehn-Yahr Skála, az MDS-UPDRS motoros tünetek vizsgálata (ME) alskálája tendenciózus javulást mutatott.

Életminőség

Az EQ-5D skála összesítő indexe, vizuális analóg skálája, illetve a Mozgékonyosság és a Fájdalom/Rossz közérzet alegysége is szignifikáns mértékű javulást mutatott. A Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 skála Összesítő Indexe, illetve a Mozgékonyosság, a Mindennapi tevékenységek, a Stigma, a Kommunikáció és a Gondolkodás alegysége is szignifikáns mértékben javult az LCIG kezelést követően (5.1. táblázat).

Nem motoros tüneteket mérő skálák

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.

Betegnapló kiértékelés

Egy évvel a LCIG kezelés elkezdését követően az átlagos ON időtartam 4.5 órától 10.5 órára nőtt, ami statisztikailag szignifikáns mértékű. Ezzel párhuzamosan az OFF idő 5.0 órától 0.5 órára és a súlyos diszkinézia időtartama pedig 2.0 órától 0.0 órára csökkent. (5.1. táblázat). Miközben a nappali alvásmennyiség érdemben nem változott, az éjszakai alvás hossza közel 2 órával megnőtt, ami indirekt módon az alvásminőség javulására utalhat.

5.1 táblázat LCIG kezelés mellett észlelhető klinikai és életminőségbeli változások

		Duodopa kezelés előtt			6 hónapos kezelés			12 hónapos kezelés			Statisztika
		Medián	25. per centil	75. per centil	Medián	25. per centil	75. per centil	Medián	25. per centil	75. per centil	
Parkinson-kór tünetei	Hoehn-Yahr Stádium	3,0	2,0	3,0	3,0	2,0	4,0	2,0	2,0	4,0	,678
	MDS-UPDRS nM-EDL	19,5	13,5	23,0	16,0	12,0	20,0	16,0	12,0	20,0	,292
	MDS-UPDRS M-EDL	22,5	17,5	27,0	14,0	8,0	23,0	12,0	9,0	25,0	,009
	MDS-UPDRS ME	44,5	28,0	56,0	41,5	36,0	52,0	36,0	34,0	56,0	,860
	MDS-UPDRS MC	10,5	7,5	12,5	7,0	5,0	10,0	8,0	5,0	9,0	,036
	MDS-UPDRS Összes pontszám	95,5	73,5	110,0	77,5	63,0	99,0	72,0	62,0	109,0	,017
	UDysRS Összes	47,0	36,0	54,0	29,0	26,0	41,0	34,0	26,0	44,0	,002
	Klinikai Globális Összbenyomás (CGI-S)	5,0	4,0	5,0	4,0	3,0	4,0	4,0	3,0	5,0	,006
Életminőség	EQ-5D Vizális Analóg Skála *	50,0	40,0	62,5	70,0	50,0	80,0	60,0	50,0	70,0	,019
	EQ-5D Összesítő index *	,549	,461	,638	,713	,567	,779	,641	,567	,747	,045
	EQ-5D-5L Mozgékonyosság	3,0	2,5	3,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	,003
	EQ-5D-5L Önellátás	2,0	1,5	3,0	2,0	1,0	2,0	2,0	1,0	2,0	,206
	EQ-5D-5L Szokásos Tevékenységek	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0	2,0	3,0	,133
	EQ-5D-5L Fájdalom	3,0	2,0	3,0	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0	3,0	,043
	EQ-5D-5L Szorongás	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	2,0	2,0	1,0	2,0	,632
	PDQ-39 Mozgékonyosság	55,0	32,5	72,5	30,0	22,5	42,5	25,0	22,5	47,5	,045
	PDQ-39 Mindennapi tevékenységek	45,8	25,0	62,5	20,8	16,7	33,3	20,8	16,7	41,7	,013
	PDQ-39 Érzelmi jóllét	41,7	20,8	62,5	25,0	20,8	50,0	29,2	20,8	37,5	,284
	PDQ-39 Stigma	37,5	12,5	62,5	25,0	6,2	37,5	6,2	0,0	25,0	,037
	PDQ-39 Szociális támogatás	8,3	8,3	25,0	8,3	8,3	16,7	8,3	0,0	16,7	,612
	PDQ-39 Gondolkodás	25,0	18,8	43,8	18,8	6,2	25,0	18,8	12,5	25,0	,044
	PDQ-39 Kommunikáció	16,7	16,7	33,3	8,3	0,0	25,0	16,7	0,0	25,0	,046
PDQ-39 Testi diszkomfort	41,7	25,0	75,0	33,3	16,7	41,7	41,7	25,0	41,7	,085	
PDQ-39 Összesítő index	34,0	26,5	47,4	22,4	17,0	29,9	26,4	18,7	30,4	,003	
Nem-motoros tünetek	Beck összpontszám	18,0	9,5	22,5	13,0	9,0	21,0	14,0	7,0	22,0	,871
	Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió	25,0	18,0	34,0	16,5	11,0	24,0	22,0	14,0	26,0	,032
	Epworth Aluszékonyság Skála	8,0	5,0	10,5	7,0	4,0	14,0	6,0	5,0	12,0	,895
Beteg-napló	ON diszkinézia nélkül idő*	4,0	3,5	6,0	9,0	5,0	11,0	10,5	9,5	14,0	,001
	ON enyhe diszkinéziával idő	3,0	2,0	5,0	5,0	2,0	8,0	2,0	,5	5,5	,218
	ON súlyos diszkinéziával idő	2,0	0,0	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	,000
	OFF idő	5,0	4,0	7,5	1,0	0,0	2,0	,5	0,0	1,0	,000
	Napközbeni alvás idő	0,0	0,0	1,0	1,0	0,0	1,5	1,0	0,0	1,0	,238
	Éjszakai alvás idő*	5,5	5,0	8,0	8,5	6,0	9,0	7,5	7,0	9,0	,041

A skálák esetében az alacsonyabb pontszám értékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a *-gal jelzett vizsgálatokat, ahol a nagyobb értékek párosulnak jobb klinikai állapottal vagy életminőséggel.

Rövidítések: EQ-5D = EuroQol Group EQ-5D Életminőség Kérdőíve; MDS-UPDRS = Movement Disorders Society által szponzorált Egységes Parkinson-kór Pontozó Skála; MDS-UPDRS MC = MDS-UPDRS Motoros komplikációk vizsgálata része; MDS-UPDRS ME = MDS-UPDRS Motoros tünetek vizsgálata része; MDS-UPDRS M-EDL = MDS-UPDRS A mindennapi életvitel motoros tünetei; MDS-UPDRS nM-EDL = MDS-UPDRS A mindennapi életvitel nem-motoros tünetei; PDQ-39 = 39 elemből álló Parkinson-kór Életminőség Kérdőív; UDysRS = Egységesített Diszkinézia Pontozó Skála

Mellékhatások és szövődmények

Tekintettel arra, hogy az összes beteg az LCIG kezelést megelőzően már levodopa kezelésben részesült, novum levodopa mellékhatás nem jelentkezett. A követés alatt minden beteg esetében legalább egy esetben előfordult megfelelő sebtoilette-re megszűnő lokális váladékozás. Hét betegnél vált szükségessé egy-egy alkalommal per os antibiotikus kezelés, ami mellett a lokális infekció teljes mértékben szanálódott. A vizsgált időszakban négy betegnél PEJ-csere és egy beteg esetében keloid miatt helyi érzéstelenítésben végzett lokális kimetszés történt. Egy betegünk esetében észleltünk a PEG/PEJ beültetést követően intravénás antibiotikus kezelést igénylő peritonitisz kialakulását.

5.4. Megbeszélés

Annak ellenére, hogy a vizsgálatunkba bevont levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelésben részesülő betegek száma alacsonynak mondható, az LCIG kezelés bevezetését követően számos országban publikáltak hasonló esetszámú, egy éves kezelési eredményeket bemutató megfigyeléses vizsgálatot¹¹⁰⁻¹¹³. Ezen elemzések célja kettős: egyrészt bemutatható hogy a kezelés elérhető a betegek számára az adott centrumban és másrészt az elért eredmények összehasonlíthatók a nemzetközi eredményekkel.

Mind az általános egészségügyi életminőség felmérésére szolgáló EQ-5D, mind a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 SI alapján betegeinknél az életminőség jelentős fokban jobb lett. Az életminőségben bekövetkező javulás mértéke a nemzetközi hatékonyságnak megfelel¹¹⁴⁻¹¹⁶. 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 pedig 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. Az alvásminőség javulására nemcsak a PDSS-2 skálán bekövetkező csökkenő pontszámok, hanem a betegnaplón detektálható éjszakai alvástartam növekedés is utalt.

5.5. Összefoglalás

Az levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) kezelés alkalmazásával azon előrehaladott Parkinson-kóros betegek életminősége is jelentős mértékben javítható, akik az „optimális” per os kombinációs kezelés mellett is súlyos fluktuációt mutattak. Az LCIG kezelés mellett a jó mozgásteljesítménnyel járó időszakok hossza megnövelhető, ami a betegek életvitelét kiszámíthatóvá és aktívabbá teheti.

6. Összefoglaló megbeszélés

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

Az értekezés első részében primer cervikális disztóniás betegeknél R2* relaxometria módszerét alkalmazva vizsgáltuk a központi idegrendszeri vas lerakódás jelenlétét. Primer cervikális disztóniában korábban hasonló témájú vizsgálat még nem történt, holott számos más mozgászavarban vannak központi idegrendszeri vas lerakódásra utaló adatok. A primer cervikális disztónia kialakulásának patomechanizmusa a mai napig nem teljesen tisztázott illetve az is elmondható, hogy diagnózisának felállításakor jórészt klinikai tapasztalatokra kell hagyatkoznunk, nincs olyan műszeres vizsgálat vagy marker, melyre alapozhatunk.

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.

Az értekezés második részében a Parkinson-kórban előforduló fájdalom eredetével kapcsolatos vizsgálati eredményeinket mutattam be. A Parkinson-kór nem motoros tüneteire az utóbbi években egyre nagyobb figyelem helyeződik, mivel jelentősen befolyásolhatják az életminőséget és komoly terápiás nehézséget jelenthetnek. Ezek között vezető helyen szerepel a fájdalom. Amellett, hogy egyes fájdalom típusok (centrális fájdalom, krónikus fájdalom) előfordulása ebben a betegcsoportban gyakoribb, számos klinikai, neurofiziológiai és képalkotó vizsgálat is igazolja a fájdalomérzékelés abnormitásait. A pontos mechanizmus azonban nem tisztázott.

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 kezelése tekintetében látóköreink szélesítésére van szükség a centrális típusú fájdalomban használt terápia lehetőségei kipróbálása tekintetében.

Az értekezés harmadik részében a Pécsi Neurológiai Klinikán levodopa/carbidopa intesztinális gél terápiában részesülő betegeink klinikai tesztekkel történt nyomonkövetésével kapcsolatos eredményeiről szól. Ez a terápia 2011 óta elérhető a magyar Parkinson-betegek számára, akik késői levodopa szövődményei „optimális” per os antiparkinson kezeléssel nem kontrollálhatók. Vizsgálatunk a nemzetközi adatokkal összehangban 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.

A PhD thesisben ismertetett új eredmények az alábbiakban foglalhatók össze:

1. R2* relaxometria módszerét alkalmazva elsőként igazoltuk primer cervikális disztóniában a központi idegrendszeri vaslerakódás tényét.
2. A centrális szenzitizáció elektrofiziológiai megfelelőjének tartott „wind-up” jelenségre kidolgozott paradigma segítségével készült klinikai és funkcionális MRI mérésekkel igazoltuk a fájdalom ingerek feldolgozásának különbségét Parkinson-betegek és egészséges kontrollok közt. Ugyanezekkel a módszerekkel kimutattuk, hogy a Parkinson betegség motoros tüneteiben megnyilvánuló aszimmetria a fájdalom érzékelés szintjén is fennáll.
3. PTE Neurológiai Klinika előrehaladott Parkinson-betegségben szenvedő, levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelésben részesülő betegek körében végzett

vizsgálatainak a nemzetközi eredményekkel korrelálva igazolták, hogy LCIG kezelés mellett javítható azon betegek életminősége, motoros teljesítménye és egyes nem motoros tünetei is, akik az „optimális” per os antiparkinson gyógyszerekkel nem kezelhetőek megfelelően.

7. 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 nélkülözhetetlen segítségért Dr. Nagy Ferenc egyetemi magántanárnak tartozom köszönettel. Köszönöm Dr. Kovács Norbertnek a mozgászavarok területén eltöltött sok évi közös munkát. Hálás vagyok a Pécsi Diagnosztikai Központ munkatársainak: Orsi Gergelynek, Perlaki Gábornak és Prof. Dr. Bogner Péternek. 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 barátaimnak és családomnak a támogatást, azt, hogy mellettem állnak.

„Az agyi vas lerakódás vizsgálata primer cervikális disztóniában” című MRI tanulmány a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017 „Új biomarkerek azonosítása különös tekintettel az idegrendszerben lerakódó szabad vas-toxicitásr kiváltotta oxidatív stresszre és innate immunreakcióra transzlációs vizsgálatokkal” című pályázat támogatásával készült.

A „Wind-up Parkinson kórban” című funkcionális MRI tanulmány elvégzésére az EEA/Norwegian Financial Mechanism HU, 0114 „Menteni a menthetőt”- nagy térerejű mágneses képalkotó vizsgálatok alkalmazása – elnevezésű program keretén belül volt lehetőségünk.

7. Rövidítések jegyzéke

BOLD	blood-oxygen-level dependent
CGI	Clinical Global Impairment
CD	cervikális (nyaki) disztónia
COMT	catecol-O-metil-transzferáz
CT	computer tomográfia
DBS	deep brain stimulation
DDI	dopa-dekarboxiláz inhibitor
DTI	diffusion tensor imaging
EQ-5D	EuroQuol Group Questionnaire
F	fast
FEAT	fMRI Expert Analysis Tool
FIRST	FMRIB's Image Registration Segmentation Tool
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FLASH	fast low angle shot
FLIM	FMRIB's Improved Linear Model
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
fMRI	funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat
FMRIB	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
FSL	FMRIB Software Library
HPT	heat pain threshold
L	left
LEP	laeser evocated potential
LCIG	levodopa/carbidopa intesztinális gél
MAO-B	monoamin oxidáz – B
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	mini mental state examination
MPRAGE	magnetisation prepared rapid gradien echo
MRI	mágneses rezonancián alapuló képalkotás
NE	nemzetközi egység

NMDA	N-metil-D-aszpartát
PD	Parkinson's disease
PDSS-2	Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
PEG	percutan-entero-gastrostoma
PEJ	percutan-entero-jejunostoma
PET	pozitron emissziós tomográfia
PKAN	pantotenat kináz asszociált neurodegeneráció
R	right
S	slow
SD	standard deviáció
UDysRS	Unique Dyskinesia Rating Scale
UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
TI	inversion time
TE	echo time
TR	repetition time
TWSTR	Toronto Western Spasmodic Rating Scale
VAS	verbális analóg skála
VBM	voxel based morphometry

8. Irodalomjegyzék

1. Jonatan W. Mink: Functional Organization of the Basal Ganglia. In: Joseph Jankovic, Eduardo Tolosa: Parkinson's disease and movement disorders, 5th edition, 2007:1-6
2. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1988;51(6):745-752.

Agyi vas lerakódás vizsgálata primer cervikális disztóniában

3. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P and Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 673-8.
4. H.A. Jinnach, Mahlon R. DeLong, Mark Hallett: Special Issue: Advances in Dystonia *Mov. Disord.* 2013; Vol 28, Issue 7
5. Defazio G, Jankovic J, Giel JL and Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013; 3.
6. Zoons E, Booij J, Nederveen AJ, Dijk JM and Tijssen MA. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia--a review. *Neuroimage.* 2011; 56: 1011-20.
7. Pantano P, Totaro P, Fabbrini G, et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 81-4.
8. Colosimo C, Pantano P, Calistri V, Totaro P, Fabbrini G and Berardelli A. Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 1591-3.
9. Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord.* 2007; 22: 1117-23.
10. Prell T, Peschel T, Kohler B, et al. Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neurosci.* 2013; 14: 123.

11. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 185-9.
12. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J and May A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 61: 1228-31.
13. Fraga CG and Oteiza PI. Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2002; 180: 23-32.
14. Kim NH, Park SJ, Jin JK, et al. Increased ferric iron content and iron-induced oxidative stress in the brains of scrapie-infected mice. *Brain Res*. 2000; 884: 98-103.
15. Novellino F, Cherubini A, Chiriaco C, et al. Brain iron deposition in essential tremor: a quantitative 3-Tesla magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*. 2013; 28: 196-200.
16. Dexter DT, Wells FR, Agid F, et al. Increased nigral iron content in postmortem parkinsonian brain. *Lancet*. 1987; 2: 1219-20.
17. Martin WR, Wieler M and Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology*. 2008; 70: 1411-7.
18. Yong-Hee Han, Jae-Hyeok Lee, Bok-Man Kang, Chi-Woong Mun, Seung-Kug Baik, Yong-il Shin, Kyu-Hyun Park. Topographical differences of brain iron deposition between progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant multiple system atrophy *Journal of the Neurological Sciences* 2013, 325: 29–35
19. Bartzokis G, Cummings J, Perlman S, Hance DB and Mintz J. Increased basal ganglia iron levels in Huntington disease. *Arch Neurol*. 1999; 56: 569-74.
20. Susanne A. Schneider, John Hardy, Kailash P. Bhatia. Syndromes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA): an Update on Clinical Presentations, Histological and Genetic Underpinnings, and Treatment Considerations *Movement Disorders*, 2012, Vol. 27, No. 1: 42-53
21. Waldvogel D, van Gelderen P and Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedrich's ataxia. *Ann Neurol*. 1999; 46: 123-5.

22. Langkammer C, Krebs N, Goessler W, et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology*. 2010; 257: 455-62.
23. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, et al. Quantitative assessment of brain iron by R(2)* relaxometry in patients with clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009; 15: 1048-54.
24. Khalil M, Langkammer C, Ropele S, et al. Determinants of brain iron in multiple sclerosis: a quantitative 3T MRI study. *Neurology*. 2011; 77: 1691-7.
25. Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B and Durif F. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One*. 2013; 8: e57904.
26. Langkammer C, Enzinger C, Quasthoff S, et al. Mapping of iron deposition in conjunction with assessment of nerve fiber tract integrity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 31: 1339-45.
27. Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology*. 2009; 252: 165-72.
28. Consky ES, Lang AE: Clinicals assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker, 1994:211-237
29. Jenkinson M, Bannister P, Brady M and Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002; 17: 825-41.
30. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN and Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011; 56: 907-22.
31. Chan YH. *Biostatistics 201: linear regression analysis*. *Singapore Med J*. 2004; 45: 55-61.

32. Delnooz CC, Pasma JW, Beckmann CF and van de Warrenburg BP. Altered striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. *Brain Struct Funct*. 2013.
33. Magyar-Lehmann S, Antonini A, Roelcke U, et al. Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord*. 1997; 12: 704-8.
34. Galardi G, Perani D, Grassi F, et al. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand*. 1996; 94: 172-6.
35. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A and Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain*. 2007; 130: 2879-86.
36. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain*. 2013; 136: 761-9.
37. 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.
38. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR and Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5: 863-73.
39. Hallgren B and Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem*. 1958; 3: 41-51.
40. Xu X, Wang Q and Zhang M. Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study. *Neuroimage*. 2008; 40: 35-42.
41. Haacke EM, Miao Y, Liu M, et al. Correlation of putative iron content as represented by changes in R2* and phase with age in deep gray matter of healthy adults. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 32: 561-76.
42. Cherubini A, Peran P, Caltagirone C, Sabatini U and Spalletta G. Aging of subcortical nuclei: microstructural, mineralization and atrophy modifications measured in vivo using MRI. *Neuroimage*. 2009; 48: 29-36.

43. Ropele S, de Graaf W, Khalil M, et al. MRI assessment of iron deposition in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 34: 13-21.
44. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*. 2012; 62: 1593-9.
45. Bradley D, Whelan R, Walsh R, et al. Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain*. 2009; 132: 2327-35.
46. Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ, et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov Disord*. 2007; 22: 1110-6.
47. Bonilha L, de Vries PM, Hurd MW, et al. Disrupted thalamic prefrontal pathways in patients with idiopathic dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15: 64-7.
48. Piccinin CC, Santos MC, Piovesana LG, et al. Infratentorial gray matter atrophy and excess in primary craniocervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20: 198-203.

„Wind-up” Parkinson kórban: funkcionális MRI tanulmány

49. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Archives of neurology* 2008;65(9):1191-1194.
50. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5(2):63-72.
51. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1986;1(1):45-49.
52. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of pain and symptom management* 2006;32(5):462-469.

53. Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008;23(10):1361-1369.
54. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77(7):822-825.
55. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2005;20(12):1557-1563.
56. Dellapina E, Gerdelat-Mas A, Ory-Magne F, et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26(1):153-157.
57. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62(12):2171-2175.
58. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007;78(10):1140-1142.
59. Mylius V, Engau I, Teepker M, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009;80(1):24-28.
60. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007;69(23):2162-2169.
61. Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain* 2008;136(1-2):117-124.
62. Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S, et al. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *Journal of the neurological sciences* 2009;276(1-2):153-158.
63. Mendell L, Wall P. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres *Nature* 1965;206:97-99.

64. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Experimental neurology* 1966;16(3):316-332.
65. Surhone LM, Timpledon MT, Marseken SF. *Pain Wind-Up*: VDM Publishing: 2010.
66. Price DD. Characteristics of second pain and flexion reflexes indicative of prolonged central summation. *Experimental neurology* 1972;37(2):371-387.
67. Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 1999;79(1):75-82.
68. Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Progress in neurobiology* 2000;61(2):169-203.
69. Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 2007;129(1-2):130-142.
70. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9(1):97-113.
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 1975;12(3):189-198.
72. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain* 2008;12(8):1078-1089.
73. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping* 2002;17(3):143-155.
74. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 2002;17(2):825-841.
75. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *NeuroImage* 2001;14(6):1370-1386.
76. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain : a journal of neurology* 2008;131(Pt 7):1903-1911.

77. Kim SH, Lee Y, Lee S, Mun CW. Evaluation of the effectiveness of pregabalin in alleviating pain associated with fibromyalgia: using functional magnetic resonance imaging study. *PloS one* 2013;8(9):e74099.
78. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences* 2000;4(6):215-222.
79. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of neurophysiology* 1999;82(4):1934-1943.
80. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997;73(3):431-445.
81. Bush G, Vogt BA, Holmes J, et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99(1):523-528.
82. Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature reviews Neuroscience* 2005;6(7):533-544.
83. Ploner M, Gross J, Timmermann L, Schnitzler A. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99(19):12444-12448.
84. Margulies DS, Vincent JL, Kelly C, et al. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106(47):20069-20074.
85. Brodmann K, Garey LJ. *Brodmann's: Localisation in the Cerebral Cortex*: Springer: 2006.
86. Smith GE. A New Topographical Survey of the Human Cerebral Cortex, being an Account of the Distribution of the Anatomically Distinct Cortical Areas and their Relationship to the Cerebral Sulci. *Journal of anatomy and physiology* 1907;41(Pt 4):237-254.
87. Vogt O. The myeloarchitectonics of parietal isocortex (Translated from German). *J Psychol Neurol* 1911;18:379-396.

88. Scheperjans F, Hermann K, Eickhoff SB, Amunts K, Schleicher A, Zilles K. Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex* 2008;18(4):846-867.

89. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain : a journal of neurology* 2003;126(Pt 5):1079-1091.

Levodopa/carbidopa intestinális gél kezelés hatása az életminőségre

90. Kovács N. A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése [Evidence-based treatment of Parkinson's disease]. *Orvostovábbképző Szemle* 2011;18(Különszám 2011 július):11-7.

91. Aschermann Z, Kovacs N, Komoly S. Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: lehetőségek 2013-ban. *Ideggyogy Sz* 2013;66(5-6):209-10.

92. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, et al. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. *Lege artis medicinae* 2009;19(2):119-26.

93. Klivenyi P, Vecsei L. Levodopa/carbidopa intestinalis géllal végzett klinikai vizsgálatok. *Ideggyogy Sz* 2014;67(1-2):5-8.

94. Fehér G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, et al. A kétoldali szubtalamikus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. *Ideggyogy Sz* 2010;63(9-10):314-9.

95. Tamás G, Takáts A, Radics P, Rózsa I, Csibri É, Rudas G, et al. A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegek kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2013;66(3-4):115-20.

96. Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G. Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában. *Ideggyogy Sz* 2013;66(11-12):365-71.

97. *Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, et al.* Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? *Ideggyogy Sz* 2014;67(3-4):129-34.
98. *Szende A, Nemeth R.* [Health-related quality of life of the Hungarian population]. *Orv Hetil* 2003;144(34):1667-74.
99. *Fazekas G, Kulmann L.* Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja. *Ideggyogy Sz* 2001;54(1-2):42-4.
100. *Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N.* Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. *Qual Life Res* 2008;17(9):1173-81.
101. *Luo N, Low S, Lau PN, Au WL, Tan LC.* Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with Parkinson's disease? A study in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38(6):521-8.
102. *Luo N, Ng WY, Lau PN, Au WL, Tan LC.* Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. *Qual Life Res* 2010;19(4):565-9.
103. *Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP.* The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):67-73.
104. *Klivenyi P, Vecsei L.* [The use of Stalevo in Hungary for patients with Parkinson disease and its effect on the quality of life]. *Ideggyogy Sz* 2008;61(1-2):42-8.
105. *Bokor M, Szentesi A.* [The effect of Stalevo-dosing on quality of life of Parkinsonian patients with wearing-off]. *Ideggyogy Sz* 2010;63(7-8):247-51.

106. *Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczy T, Janszky J, Illés Z, et al.* Disztónia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. *Ideggyogy Sz* 2012;65(7-8):249-60.
107. *Kovács N, Pál E, Janszky J, Bosnyák E, Ács P, Aschermann Z, et al.* Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. *J Neurol Sci* 2013;333(Suppl 1):e139.
108. *Goetz CG, Stebbins GT, Theeuwes A, Stocchi F, Ferreira JJ, van de Witte S, et al.* Temporal stability of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord* 2011;26(14):2556-9.
109. *Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT.* The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008;23(16):2398-403.
110. *Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P.* Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis* 2013;2013:362908.
111. *Annic A, Devos D, Seguy D, Dujardin K, Destee A, Defebvre L.* [Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety]. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165(8-9):718-27.
112. *Lundqvist C, Nystedt T, Reiertsen O, Grotli R, Beiske AG.* [Continuous treatment with levodopa of Parkinson disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(19):2638-40.
113. *Santos-Garcia D, Macias M, Llaneza M, Fuster-Sanjurjo L, Echarri-Piudo A, Belmonte S, et al.* [Experience with continuous levodopa enteral infusion (Duodopa((R))) in patients with advanced Parkinson's disease in a secondary level hospital]. *Neurologia* 2010;25(9):536-43.
114. *Nyholm D.* Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(8):916-29.

115. *Odin P, Wolters E, Antonini A.* Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 5:S387-8.

116. *Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, et al.* Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(3):339-45.

1. Publikációk jegyzéke

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. Article first published online: 30 JUL 2015 DOI: 10.1002/mds.26306 (*megosztott első szerzők) IF:5.68

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 N, Balás I, Aschermann Z, Nagy F, Dóczi T, Komoly S: A mélyagyi stimulátor beültetést követő beteg gondozás speciális kérdései Ideggyogy Sz 2008 Jan 30; 61(1-2):4-15

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, Balázs E, Kovács 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? *Ideggyogyaszati 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 Ács, 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 Ács, 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 Lateral
Lateral: 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, Dóczi T, Kovács N. Bilateral Subthalamic Stimulation can Improve Sleep Quality in Parkinson's Disease J Parkinsons Dis. 2015 Mar 10. (Epub ahead of print) 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, Hidasi 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 Dóczi, 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

