

# **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

## **Cerebrovaszkuláris hemodinamikai változások és az immunmoduláns terápia hatékonyságának elemzése sclerosis multiplexben**

**Dr. Mezei Zsolt**

**Témavezető: Dr. Csépany Tünde**



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

## TARTALOMJEGYZÉK

1. Rövidítések jegyzéke.....	4.
2. Bevezetés, irodalmi áttekintés.....	5.
2.1. A sclerosis multiplex epidemiológiája .....	5.
2.2. Patomechanizmus.....	5.
2.3. Klinikai tünetek, kórlefordyas.....	7.
2.4. Diagnózis.....	8.
2.5. Terápia.....	9.
2.5.1. Relapszusok kezelése.....	10.
2.5.2. Immunmoduláns terápia.....	10.
2.6. Az autonóm idegrendszeri károsodás jelentősége SM-ben.....	14.
2.7. Az autonóm működések vizsgálata.....	15.
2.8. Célkitűzés.....	16.
3. Vizsgálati módszerek, betegcsoportok.....	17.
3.1. Beválasztási kritériumok.....	17.
3.2. Tilt table teszt.....	19.
3.3. Statisztikai módszerek.....	19.
4. Eredmények.....	20.
4.1 Az immunmoduláns kezelésbe bevont betegek követésének eredményei.....	20.
4.1.2. A terápiára adott válasz.....	21.
4.2. A cerebrovaszkuláris autoreguláció vizsgálata.....	28.
5. Megbeszélés.....	35.
5.1. A hosszú távú immunmoduláns kezelés hatása.....	35.

5.2. Cerebrális hemodinamikai változások és a nagy dózisú szteroid hatása.....	39.
6. Összefoglalás.....	41.
7. Irodalomjegyzék.....	43.
7.1. Felhasznált irodalom jegyzéke.....	43.
7.2. Saját közlemények.....	53.
8. Tárgyszavak.....	56.
9. Köszönetnyilvánítás.....	56.
10. Függelék: Az értekezés alapjául szolgáló publikációk.....	57.

## 1. Rövidítések jegyzéke

CBF	Agyi véráramlás
CIS	Klinikailag izolált szindróma
EDSS	Kiterjesztett Rokkantsági Skála
EKG	Elektrokardiográfia
GA	Glatiramer-acetát
HRV	Szívfrekvencia változékonyság
IM	Intramuskuláris
IMT	Immunmoduláns terápia
JC	John Cunningham vírus
MBP	Artériás középnyomás
MRI	Mágneses Rezonancia vizsgálat
MSFC	Sclerosis Multiplex Funkcionális Összetevő teszt
Mx	Az artériás középnyomás és az cerebrális véráramlás közötti korrelációt leíró autoregulációs index
PML	Progresszív multifokális leukoencefalopátia
PP	Primer progresszív
RR	Relapszáló-remittáló
SC	Szubkután
SM	Sclerosis multiplex
SP	Szekunder progresszív fázis
TCD	Transcraniális Doppler vizsgálat
Th	T helper limfociták

## **2. Bevezetés, irodalmi áttekintés**

### **2.1. A sclerosis multiplex epidemiológiája**

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer krónikus, progresszív, többgócú gyulladással járó betegsége, amely nevét a neuropatológiai feldolgozás során az idegrendszerben látható többszörös, tömött tapintatú „gliaheg” góckokról kapta. Patogenezisét és klinikumát tekintve is heterogén betegség, a világon 2-3 millió, hazánkban becslések szerint 6-10000 beteget érint. Hazai epidemiológiai vizsgálatok során 65-80/100 000 prevalenciát találtak. (1, 2). Többnyire fiatal felnőttkorban, a 20-as és 30-as évek során indul a betegség, gyermekkori előfordulása viszonylag ritka. Az idősebb korban, 50 éves kor után diagnosztizált esetekben valószínűleg már régóta tünetszegényen zajlik a folyamat. Nőkben az SM kétszer gyakoribb és általában fiatalabb korban kezdődik, férfiakban viszont inkább a progresszív kórlefordulás fordul elő (3).

### **2.2. Patomechanizmus**

A folyamat hátterében számos elmélet mellett elsősorban autoimmun eredet valószínűsíthető, de a pontos patomechanizmus napjainkban sem ismert teljes mértékben. Általánosan elmondható, hogy a kórképet multifokális demyelinizációs góccok (plakkok) kialakulása jellemzi, amelyek a myelinhüvelyt alkotó oligodendroglia-sejtek elleni autoimmun gyulladás következményei lehetnek. A szervezetben aktiválódó Th sejtek keresztreakálnak a myelin komponenseivel, így a gyulladás demyelinizációt okoz. A myelinhüvely pusztulása a későbbiekben az axonok degenerációját eredményezi, ez lesz a felelős a progresszív fázis

kialakulásáért és a rokkantság fokának meghatározásáért. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a patomechanizmus kaszkádjaiban résztvevő immunológiai események, elemek aránya egyedenként változó mértékű. Primer degeneratív SM lehetősége is felmerült, amelyben az oligodendrocyta vagy a neuron degeneráció az elsődleges, és a károsodott idegi struktúrákból felszabaduló antigének másodlagosan okoznak autoimmun gyulladást (3,4).

Etiológiáját tekintve multifaktoriális betegség, kialakulásában genetikai és környezeti tényezők együttes kóroki szerepe tételezhető fel. Valószínűleg egy genetikailag fogékony egyedben, egy meghatározott időszakban, feltehetően a serdülőkor előtt, adott környezeti faktorok hatása által alakul ki a betegség, amely klinikailag később manifesztálódik. Habár több kutatás történt specifikus ágens identifikálására, leginkább az feltételezhető, hogy egy adott korról összefüggő genetikai szuszceptibilitás és genetikai háttér mellett általános vírusfertőzések is képesek a betegséget kiváltani. A fertőzésekkel asszociált életkor szerepére utal, hogy az SM ritkább azokban a populációkban, ahol a gyermekek korábban átesnek a fertőző betegségeken. A genetikai faktorok szerepét hangsúlyozza, hogy a betegség különböző etnikai populációkban eltérő gyakorisággal és részben eltérő fenotípussal jelentkezik. Legnagyobb a kockázat a kaukázusi, fehér etnikumban, ezen belül a skandinávokban, legritkább pedig az ázsiaiakban. Szintén a genetikai faktorok szerepére utal a sclerosis multiplex családi halmozódása. Az egyén korának megfelelő kockázat a legnagyobb a testvérekben, majd szülőkből és a gyermekekben, a rokonsági fok csökkenésével a betegség kockázata is mérséklődik. Ugyanakkor a monoizigóta ikrek esetében is csupán 25-30% a konkordancia, ami azt mutatja, hogy a genetikai tényezők önmagukban nem elegendőek a betegség kiváltásához. Jelenleg száznál több gén asszociációja ismert sclerosis multiplexszel (5).

### 2.3. Klinikai tünetek, kórlefolyás

A klinikai tünetek dinamikája tekintetében is rendkívül heterogén kórképről van szó. A betegség kezdetén a betegek 65-80%-ánál rosszabbodással és javuló fázis váltakozásával járó relapszáló-remittáló (RR) kórlefolyás figyelhető meg. A relapszusok gyakorisága változó, átlagosan 0,14-1,1/beteg/év, a betegség kezdetekor azonban sűrűbben jelentkeznek. Egyéni változékonyság figyelhető meg az első tünet és a következő relapszus között eltelt időt illetően. A relapszus olyan gyorsan kialakuló állapotromlást jelent, amely során 24 óránál hosszabb ideig új neurológiai góctünetek jelennek meg, vagy a korábban meglévők súlyosbodnak. RR-SM-ben a tünetek nem fokozódnak két relapszus közötti intervallumban, de a klinikai remisszió nem jelent inaktív időszakot, a betegség krónikus és folyamatosan zajlik. Néhány év vagy évtized után a hullámvás megszűnik és lassan fokozódó rosszabbodás figyelhető meg, amelyet szekunder progresszív fázisnak hívnak (SP-SM). A betegek 10-15 %-ánál a neurológiai tünetek a kezdetektől lassan fokozatosan súlyosbodnak és nem látható lényeges tüneti hullámvás, ezt primer-progresszív formának nevezik (PP-SM). Ritkább a progresszív kórlefolyásra rakódó relapszussal járó fenotípus, míg a betegek kb. egy-ötödénél a kórlefolyás igen enyhe, jóindulatú, kevés relapszus jelentkezik (3).

Relapszus során bármely neurológiai funkció károsodhat, a tünetek kiszámíthatatlan, változatos kombinációkban jelentkeznek, amelyek relapszus után nyomtalanul eltűnhetnek vagy maradványtünetként megmaradhatnak. Klinikailag az első tünet gyakorisági sorrendben szenzoros (33%), opticus (16%), motoros (14%), agytörzsi (7%), cerebelláris (6%) és vegetatív (8%) tünet lehet (3). A betegség indulhat egyetlen (monofokális) vagy több tünettől (multifokális). Klinikailag izolált szindrómáról (CIS) akkor beszélünk, ha a beteg még csak egyetlen SM-re utaló tünetet tapasztal, például látóideg-gyulladást, agytörzsi vagy cerebelláris

hiánytüneteket. A kórlefolyás során a tünetek gyakorisága a betegség indulásakor tapasztaltakhoz képest változik. Olykor az elsőként jelentkező optikus károsodás a későbbi kórlefolyás során már ritkábban fordul elő a szenzomotoros tünetekhez képest (1. táblázat).

Klinikai tünet	gyakoriság (%)
Érzészavar	90%
Reflexeltérés	90%
Végtaggyengeség	90%
Fáradékonyság	80%
Vizeletürítési zavar	80%
Szexuális problémák (férfi)	75%
Szexuális problémák (nő)	50%
Izomspazmus	50%
Szédülés	33%

1. **táblázat.** A klinikai tünetek gyakorisága a kórlefolyás során (6.)

Az SM mérsékelten csökkenti a várható élettartamot, habár a halálokok fele a betegségtől független. Krónikus betegség révén hosszú távú komplex kezelésre és lehetőség szerint a megmaradt képességeket maximálisan kihasználó rehabilitációra, életmódváltásra kell felkészülni.

## 2.4. Diagnózis

A diagnosztikában kizárólag SM-re specifikus klinikai tünet, laboratóriumi, elektrofiziológiai vagy más vizsgálati lelet nem ismert. A sclerosis multiplex diagnózisához igazolni kell a

betegség krónikus és multiplex disszeminációját, amely a jelenleg használt McDonald kritériumrendszer szerint három feltételen alapul: 1. a betegség időbeli disszeminációja, 2. térbeli disszemináció, 3. a tünetek háttérében egyéb kórkép kizárható (7). A klinikailag bizonyított SM diagnózisához a minimális feltétel legalább 2 relapszus jelenléte (időbeli disszemináció), amely legalább 2 funkcionális rendszer károsodásával jár a neurológiai fizikális vizsgálat alapján (térbeli disszemináció). Bár ilyenkor a diagnózishoz elvileg nem szükséges liquorvizsgálat, MRI vagy kiváltott válasz, azonban a definitív SM kimondásához a tünetek háttérében egyéb betegséget ki kell zárni, ezért a gyakorlatban klinikai és paraklinikai eltérések kombinációját alkalmazzuk. 2001 előtt az 1983 óta használt Poser kritérium rendszerben meghatározott definitív SM diagnózis a McDonald kritérium rendszerben is szereplő klinikailag bizonyított SM diagnózisnak felel meg. A 2001-ben bevezetett McDonald diagnosztikai kritériumokat 2005-ben, majd 2010-ben módosították, ezek alapján egyéves folyamatos klinikai progresszió vagy új MRI gócok megjelenése is bizonyítja az időbeli disszeminációt, míg a térbeli disszeminációt a korábbinál kevesebb idegrendszeri demyelinizációs léziót mutató MRI és vizuális kiváltott válasz is igazolja (8,9). Ezek segítségével már korán felállítható a definitív diagnózis, így nem szükséges megvárni egy második relapszus jelentkezését, és lehetővé teszi a korai immunmodulációs terápia bevezetését.

## **2.5. Terápia**

A sclerosis multiplex terápiája az akut relapszusok kezelését, a relapszusok prevencióját valamint a kialakult neurológiai tünetek szimptomás kezelését jelenti. A patomechanizmust figyelembe véve komplex terápia lenne optimális, amely magában foglalná a neuroprotekciónak,

az oligodendrocyta védelmet és a demyelinizációt előidéző gyulladós folyamatok gátlását és a remyelinizáció elősegítését.

### **2.5.1. Relapszusok kezelése**

Gyakorlatban a relapszusok kezelése methylprednisolon adását jelenti 1 g adagban iv. infúzióban 3-5 napig, esetleg kiegészítve fokozatosan csökkentett orális methylprednisolonnal. A gyulladáscsökkentés többféle mechanizmus következménye, egyrészt intracelluláris receptorokon keresztül hat, de jelentős hatást gyakorol a sejtmembránra és az iontranszportra is. Gátolja a proinflammatorikus citokinek (interferon gamma) képzését, növeli az anti-inflammatorikus (Interleukin-10) termelést, fokozza a sejtadhéziós molekulák és kemokin receptorok down-regulációját, a T-sejt apoptózis indukciót, csökkenti a nitrogén-oxid termelődését, valamint a mátrix-metalloproteinázok down-regulációja által a vér-agy gát működési zavar helyreállítását segíti (10-14). Minor tünet, pl. paresztézia, önmagában nem igényel szteroidkezelést. Az akut hatáson túl a szteroid nem befolyásolja a betegek hosszú távú rokkantsággal kapcsolatos kilátásait.

### **2.5.2. Immunmoduláns terápia (IMT)**

Az immunmoduláns terápia a relapszusok gyakoriságának és súlyosságának valamint a betegség progressziójának csökkentését célzó kezelés alkalmazását jelenti. A gyulladás csökkentése a szekunder axonkárosodás mértékét is mérsékli, ezáltal a rokkantság, mozgáskorlátozottság kialakulását eltolja. Neuroprotektív hatással rendelkező készítmények még nincsenek sclerosis multiplexben. Ennek megfelelően az immunmoduláns készítmények leginkább a gyulladás által dominált relapszáló-remittáló fázisban hatásosak, a degeneratív, progresszív fázisra kevésbé hatnak. Jelenleg már 10 immunmoduláns készítményt törzskönyveztek (15): az injekciós interferon-béta (IFN béta) készítmények és a glatiramer-

acetát (GA), három orális készítmény a fingolimod, teriflunomid és a dimetil-fumarát, monoklonális infúziós ellenanyag terápia a natalizumab, szintén monoklonális ellenanyag az alemtuzumab, valamint a daganatos betegségekben is alkalmazott immunszuppresszív mitoxantron. A klinikai hatás az exacerbációk előfordulásának gyakoriságával (relapszusráta: egy betegcsoport egy év alatti relapszusaiból az egy betegre vonatkozó átlagos relapszusszám), súlyosságával és különböző funkcionális értékelő skálák segítségével mérhető.

A 3 interferon béta készítmény és a glatiramer-acetát klinikai hatásában gyakorlatilag nincs számottevő különbség a klinikai tanulmányok alapján (16), valamennyi készítmény a járóképes, relapszáló-remittáló fázisban levő betegek esetén a relapszusok gyakoriságát kb. 30 százalékkal csökkenti. Primer-progresszív formában egyik kezelés sem bizonyult hatékonynak. Mivel az IFN béta immunogén protein, adagolása ellenanyagválaszt vált ki a betegek 10-40 %-ában, amelyek egy része neutralizáló ellenanyag és gátolja a citokin receptorhoz való kapcsolódását, így részben felelős lehet a klinikai válasz hiányáért az ún. non-reszponder betegekben. A neutralizáló antitestek általában a kezelés megkezdése után 6-24 hónap között jelennek meg a szérumban. Az IFN-béta kezelés leggyakoribb mellékhatása az akut injekciós hatás, amely influenza-szerű tünetekkel, borzongással, fejfájással, lázzal, izomgyengeséggel, izom- és ízületi fájdalommal járhat. A glatiramer-acetát szintén válthat ki akut mellékhatást a betegek 10-15 %-ában, amikor kipirulás, melegségérzés, palpitáció, nehézlégzés jelentkezhethet, amely többnyire 30 percen belül megszűnik. Valamennyi injekciós készítmény esetén előfordul lokális reakció a beadás helyén, a bőr irritációja, hegesedése, lipoatrophia alakulhat ki. Interferon kezelés mellett vérkép és májfunkció ellenőrzése javasolt 3 hónap múlva, majd félévente, a glatiramer-acetát nem igényel laborkontrollt. A kezelés

optimális időtartamát meghatározni nem lehet, amennyiben a terápiás válasz jó, éveken át a szekunder progresszív fázis kialakulásáig folytatni kell.

Immunszuppresszív gyógyszerek közül a mitoxantron az, amelyet szekunder progresszív formában is hatásosnak találtak 3 havonta 12 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott intravénás infúzióban (17). Számos mellékhatás mellett azonban cardiomyopathia és hematológiai toxicitás is jellemzi, ezért tilos alkalmazni, ha a bal kamra ejekciós frakciója kevesebb 50%-nál vagy azoknál, akiknél a kumulatív dózis meghaladja a 140 mg/m<sup>2</sup>-t.

Biológiai terápiák közül a monoklonális ellenanyag natalizumab négyhetente 300 mg dózisban adott infúzió formájában a relapszusok számát 68%-kal, a rokkantság progresszióját 42%-kal csökkentette és hasonlóan markáns hatása volt az MRI-n látható gócok számának, valamint volumenének alakulására is. Emellett a kezelés a betegek életminőségét jelentősen javítja. Natalizumabbal kezelt betegekben ugyanakkor növekszik a központi idegrendszer JC vírus fertőzése okozta progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) kialakulásának a lehetősége, amely leginkább a következő rizikófaktorok fennállása esetén fokozódik: 1. anti-JC vírus antitestek jelenléte, amely a JC fertőzést igazolja, 2. tartós, 2 évnél hosszabb natalizumabkezelés, 3. a natalizumab előtt alkalmazott immunszuppresszív vagy kemoterápiás kezelés (18). A PML rizikó miatt a natalizumabkezelést elsősorban egy vagy több elsőgenerációs immunmoduláns kezelést követően kezdték el alkalmazni.

A CD52 ellen irányuló humán monoklonális antitest alemtuzumab hatását monocytákon és lymphocytákon fejté ki (19). Klinikai vizsgálatokban 12 és 24 mg adagban az éves relapszusrátát 55 illetve 49%-kal csökkentette, és az MRI léziók számára, valamint az agyi volumencsökkenésre is kedvező hatást gyakorolt. Az infúziós reakciók nem súlyosak, de kb. 90%-ban jelentkeznek. A herpes- vagy más fertőzések gyakoribbak, emellett autoimmun pajzsmirigybeteget, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, Goodpasture-szindróma,

pajzsmirigy karcinóma, bazálsejtes karcinóma, vulva- és kolonkarcinóma kialakulását is észlelték a klinikai vizsgálatokban.

Orális terápiaként 3 gyógyszert fogadtak el bizonyítottan hatásosnak a relapszáló SM kezelésére. A fingolimod 0,5 mg napi adagban 54 % évenkénti relapszuscsökkenést okoz, de a kezdő dózist követően átmenetileg szívfrekvencia csökkenés, néhány esetben pitvar-kamrai átvezetési zavar jelentkezett, ezért a kezelés indításakor kardiális monitorozás szükséges (20). A teriflunomid az interferonokhoz hasonlóan 31,5-36 %-kal mérsékli a relapszusok gyakoriságát (21). Az immunszuppresszáns hatás miatt hematológiai monitorozás szükséges, a hepatotoxicitás pedig súlyos lehet. A kiürülése lassú, a gyógyszer abbahagyását követően akár 2 évig is tarthat. A dimetil-fumarát (BG-12) 2x240 mg adagban 44% relapszusráta csökkenést eredményez, de mérsékli a betegség progresszióját és az MRI aktivitást is. Leggyakoribb mellékhatás a gyógyszer bevétele után 30-45 perc múlva jelentkező kipirulás és hőhullám, amelyek 15-30 perc után spontán megszűnnek, de gasztrointesztinális mellékhatások is gyakoribbak az első hónapokban (22).

Az azathioprin, cyclofoszfamid, metotrexát vagy intravénás immunglobulin kedvező hatására SM-ben nagy esetszámon végzett klinikai vizsgálatok hiányában nincs elegendő bizonyíték (23-26).

Jelenleg az új készítményeket is tartalmazó, egységesen elfogadott, nemzetközi terápiás protokoll nem áll rendelkezésre, még nincs elegendő tapasztalat, összehasonlító vizsgálat, az ajánlások kidolgozására. Mivel az SM heterogén betegség, a cél a gyógyszervizsgálati eredményeken alapuló eredmények alapján az egyénre szabott kezelés választása. Az újabb készítmények használatát a hosszú távú kezelés biztonságosságáról és hatékonyságáról szóló adatok hiánya korlátozza. A napról-napra bővülő információk birtokában a jelenlegi ajánlások változhatnak, ráadásul újabb, még kísérleti fázisban levő készítmények hatásági elfogadása a

terápiás lehetőségek számát tovább növelheti, az SM terápiát még komplexebbé téve. A terápiák bővülése járhat azzal, hogy a betegek állapotát, az alkalmazott kezelés hatékonyságát szükséges egyre precízebben monitorozni, ennek megfelelően újabb és újabb klinikai, valamint radiológiai végpontok használata kerül előtérbe, amelyek segítségével a készítmények közötti váltás könnyebbé válhat. A kezelésváltás indikációja is kiforratlan, bár 2004 óta gyűjtik az optimális időpont meghatározására az adatokat (27).

## **2.6. Az autonóm idegrendszeri károsodás jelentősége SM-ben**

Az autonóm idegrendszeri funkciók károsodása gyakori a betegség lefolyása során, ennek ellenére viszonylag kevés figyelmet kap a klinikumban és a tudományos vizsgálatokban egyaránt. Pedig korántsem elhanyagolható.

A vizeletürítés, a gasztrointesztinális traktus működési zavarai vagy a csökkent szexuális teljesítőképesség rendkívül kellemetlen tünetek lehetnek a betegek számára, negatív irányba befolyásolva az életminőséget. Kardiovaszkuláris eltéréseket (ortosztatikus intolerancia, szívritmuszavar, csökkent kardiovaszkuláris reflexválaszok), termoregulációs vagy pupillaműködési zavarokat ritkábban ismerik fel, klinikai jelentőségük, kapcsolatuk a betegség más tüneteivel kevésbé tisztázott (28-33). Több vizsgálat számolt be csökkent szívfrekvencia változékonyságról, ortosztatikus tachycardiáról vagy a vérnyomás szabályozás és az agyi vérátáramlás zavarairól stimulációs tesztek hatására (28, 34-39). Az elmúlt évek kutatásai szerint elsődleges a szimpatikus idegrendszer működési zavara, míg a paraszimpatikus eltérések a kórlefordulás során alakulnak ki, a progresszív betegség következményének tekinthetők (30, 36, 40). A szimpatikus idegrendszerben észlelt eltérések már a kórkép kezdetén kimutathatók, akár már klinikailag izolált szindróma (CIS) esetén is,

amikor a beteg még csak egyetlen SM-re utaló tünetet tapasztal (40). Az eltérések súlyossága és a paraszimpatikus működési zavarok megjelenése korrelál a betegség tartamával és az MR felvételeken az axonvesztésre utaló, gerincvelői atrophia mértékével (39-41). Habár a tünetek patofiziológiai háttere egyértelműen nem tisztázott feltételezések szerint a demyelinizációs plakkok miatt károsodnak az agytörzs, gerincvelő, hypothalamus, limbikus kéreg és a frontális cortex összeköttetései (28, 32, 34, 37, 42). MRI vizsgálatokból tudjuk, hogy az SM valójában diffúz központi idegrendszeri betegség, amelyhez jelentős neurodegeneratív komponens társul, és az MRI paraméterek valamint a klinikai állapot között nincs szoros összefüggés. (43, 44). Annak ellenére, hogy az autonóm diszfunkcióval összefüggésbe hozható kardiovaszkuláris eltéréseket ritkán ismerik fel, súlyos komplikációkat is okozhatnak. Hengstman és Kusters számol be egy esetről, ahol egy RR-SM beteg vártalanul meghalt aritmia miatt, a post-mortem vizsgálat pedig aktív demyelinizációs léziót igazolt a nyúltvelőben (45).

## **2.7. Az autonóm működések vizsgálata**

A kardiovaszkuláris autonóm működések vizsgálata az autonóm idegrendszer klinikai vizsgálatának sarokköve. A paraszimpatikus rendszer funkciójának non-invazív mérésére alkalmas a szívfrekvencia változékonyság (heart-rate variability, HRV) analízise, míg a fiziológiás ingerekre jelentkező vérnyomásválasz a kardiovaszkuláris szimpatikus funkció működését tükrözi (46). Az autoreguláció vizsgálata azon a tényen alapul, hogy az agyi rezisztenciaerek az agyi perfúziós nyomás emelkedésére összehúzódással, míg csökkentésére tágulással reagálnak, ezáltal az agyi vérátáramlás a vérnyomás tág határai között relatíve állandó marad, nem követi a vérnyomás spontán vagy provokált változásait (47, 48). Humán

vizsgálatokban a testhelyzet változtatásával, a combok artériáinak leszorításával majd felengedésével, vagy például Valsalva-manőver segítségével a megváltozott intrathoracalis nyomás által igyekeznek a vérnyomást, és ezzel együtt a perfúziós nyomást változtatni. A vérnyomásváltozást úgynevezett beat-to-beat vérnyomásmérővel, az agyi áramlási paramétereket pedig transzkraniális Dopplerrel (TCD) követik. Károsodott autoregulációra utal, ha a vérnyomás változását az agyi vérátáramlás passzívan követi, vagyis a vérnyomás emelkedésekor az agyi vérátáramlási sebesség nő, illetve a vérnyomás csökkenésekor az agyi vérátáramlási sebesség csökken.

## 2.8. Célkitűzések

- Milyen hatása van a rokkantság alakulására az elsővonalban alkalmazott immunmoduláns kezeléseknek klinikánk betegein hosszabb távú követés során?
- Van-e kapcsolat a betegség indulása (monofokális tünetekkel vagy multifokális tünetekkel induló betegség) és a kezelés hatása között?
- Van-e különbség a kezelésre reagáló és nem reagáló betegek klinikai jellemzőiben (induláskor észlelt állapot súlyosság, betegség tartama, betegség korai vagy későbbi szakaszában indított kezelés)?
- Milyen a betegek kezeléshűsége (adherenciája) és tolerabilitása hosszú távon?
- Milyen mellékhatások észlelhetők hosszú távon az immunmoduláns kezelés mellett?
- Van-e különbség a cerebrovaszkuláris autoregulációban sclerosis multiplex betegség korai szakaszában az egészségesekhez képest transzkraniális Doppler vizsgálattal?
- Ha kimutatható szubklinikus autonóm idegrendszeri zavar SM betegeknél, van-e kapcsolat az eltérés és a klinikumban állapotfelmérésre használt rokkantsági skálák között (EDSS, MSFC)?

- Relapszus esetén az alkalmazott gyulladáscsökkentő szteroidkezelésnek van-e kimutatható hatása az általunk vizsgált autoregulációs mechanizmusokra?

### **3. Vizsgálati módszerek, betegcsoportok**

Valamennyi vizsgálatunkat helyi etikai bizottsági engedélyek birtokában végeztük, a betegek részletes tájékoztatást követően a részvételbe írásbeli beleegyezésüket adták.

#### **3.1. Beválasztási kritériumok**

Az immunmoduláns terápia bevezetése 1996-ban indult klinikánkon, kezdetben 12 RR-SM beteg kapott szubkután IFN béta-1b és 14 beteg glatiramer-acetát kezelést. Az intramuszkuláris IFN béta-1a 1999-től, a szubkután INF béta-1a 2001-től vált elérhetővé hazánkban. Mivel a különböző immunmoduláns készítmények finanszírozási szempontok miatt eleinte korlátozottan voltak elérhetők, egyes betegeknek hónapokat, vagy akár éveket is kellett várniuk a terápia indításáig. A legtöbb esetben az adható készítményről egy központi bizottság döntött, nem a beteg vagy kezelőorvosa választotta. 2003-ig összesen 81 esetben kezdtünk a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően immunmoduláns terápiát klinikánk neuroimmunológiai szakrendelésén, 400 SM betegből választva. Valamennyi betegnél a beválogatás feltétele volt a relapszó-remittáló kórlefolyás, az akkor érvényes Poser kritériumok szerinti klinikailag, vagy klinikailag és laboratóriumiilag megerősített definitív SM diagnózis (amely a2001 utáni McDonald kritériumrendszerben is a definitív SM diagnózisnak felel meg), 0-5,5 pont közötti érték a Kiterjesztett Rokkantsági Skálával mérve

(EDSS), 18-50 év közötti életkor és legalább 2 relapszus az elmúlt 2 évben. A betegeket 3 havonta, illetve relapszus esetén kontrolláltuk, a terápia beállítását követően 1 hónap múlva, majd 3 hónap után, ezt követően félévente történt laborvizsgálat. A betegeket az alkalmazott készítményeknek megfelelően csoportokba osztottuk. Az immunmoduláns terápia indítása előtti 2 év relapszusrátáját hasonlítottuk a terápia beállítása után 2 éves időszakéhoz. Relapszusmentes vagy legalább 50% relapszusráta csökkenést mutató beteget nyilvánítottuk reszpondernek, az ugyanolyan, vagy a kezelés ellenére jelentkező magasabb relapszusszám non-reszponder beteget jelentett. Az 50%-nál kevesebb relapszus csökkenés esetén parciális reszponder betegekről beszéltünk. A készítmények terápiás hatékonyságát a következő klinikai faktorokkal kapcsolatban értékeltük: a definitív diagnózisig, valamint az immunmoduláns terápia indításáig eltelt idő, a betegség indulásakor észlelt disszemináció (mono- vagy multifokális tünetek), és az életkor voltak a relapszus ráta és a rokkantsági állapot mellett.

Az autonóm idegrendszeri vizsgálatokhoz 30 beteget választottunk ki, akiknél a krónikus betegség még viszonylag rövid ideje (átlagosan 6 éve) igazolódott és nem állt fenn klinikailag szignifikáns rokkantság, önállóan járóképesek voltak. 20 betegnél a McDonald kritériumok alapján RR-SM igazolódott, 3-nál primer-progresszív forma, 7 esetben pedig egyetlen SM-re utaló tünettől járó klinikailag izolált szindróma (CIS) volt a diagnózis. Egy betegnek sem volt a cerebrovaszkuláris autoregulációt befolyásoló társbetegsége (pl. diabetes, pajzsmirigyműködési zavar, stroke). Tíz egészséges személyből álló, korban és nemben illeszkedő csoportot választottunk kontrollnak. Tizenegy beteg akut relapszus miatt 5x1 g methylprednisolon kezelésben részesült, esetükben a vizsgálatokat a szteroid előtt és a kezelést követően is megismételtük (a vizsgálatok közötti átlagos időintervallum 6 nap volt).

### **3.2 Tilt-table teszt**

Minden beteget éjszakai éhezést követően reggel vizsgáltunk. A vizsgálat előtt koffeint tartalmazó termékeket, alkoholt nem fogyaszthattak, és gyógyszert sem kaptak. Az agyi vérátáramlást a kétoldali artéria cerebri médiában transzkraniális Doppler segítségével regisztráltuk (Multidop X4, DWL Compumedics Germany GmbH), és non-invazív beat-to-beat vérnyomásmérést valamint folyamatos EKG monitorozást végeztünk (CNSystems Task Force monitor 3040i) 10 percig fekvő helyzetben, majd 30 percig álló helyzetben a vizsgálóasztalt 70 fokig billentve, végül 5 percig ismét vízszintes helyzetben mértük a fenti paramétereket. Az artéria cerebri médiák áramlási sebességét a temporális csontablakon keresztül 50-60 mm-es mélységben 2 MHz-es TCD szonda alkalmazásával vizsgáltuk.

### **3.3. Statisztikai módszerek**

Az immunmodulációs terápiával kapcsolatos adatokat a Statistica for Windows (version 5.5, StatSoft, Tulsa, USA) segítségével értékeltük. Statisztikai szignifikanciának a  $p < 0,05$  értéket tekintettük. A paraméterek normalitását Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük, az al csoportok paramétereinek összehasonlításához ANOVA vagy Kruskal-Wallis ANOVA, míg a kategorikus adatokhoz Pearson chi-négyzet tesztet használtunk.

A dinamikus cerebrális autoreguláció számításához az irodalomban már korábban leírt módszert alkalmaztuk (47, 48). Ennek során az artériás középnyomás (MBP) és az agyi véráramlási sebesség értékeit 1 perces időintervallumon belül 3 másodperces időtartamokban átlagoltuk. Minden egyes betegnél Pearson korrelációs koefficiens segítségével vizsgálható a vérnyomás és az agyi véráramlás (CBF) közötti összefüggés minden egyes percre

vonatkoztatva. Az 1 perces korrelációs koefficienseket átlagolva egy-egy betegnél kapjuk meg az úgynevezett autoregulációs Mx-indexet, amely a MBP és az agy véráramlási sebesség közötti összefüggést írja le. A billentést követő szívfrekvencia változás dinamikáját is értékeltük, valamint az 1 Hgmm-es MBP emelkedés kiváltotta agyi véráramlási sebesség változást is modelleztük többszintű mixed effect lineáris regresszió segítségével. Az analízis magában foglalta a provokációt követő azonnali és késleltetett CBF változásokat a stimulus utáni 0-12 másodperces időtartamra vonatkozóan. Lag-by-lag és rolling-sum hatást néztünk. (Lag-by-lag hatás: az egyes mérési másodpercekhez képest a korábbi másodpercekben mért áramlási sebesség értékek összegződése az adott másodpercre vonatkoztatva, rolling-sum hatás: a vérnyomás emelkedésének pillanatától számított kumulatív változásokat írja le az adott másodpercig). A csoportok közötti összehasonlításhoz Student-féle kétmintás t-próbát, Wilcoxon rank-sum tesztet és Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk, míg a csoportokon belüli összehasonlításnál Student-féle páros t-próbát vagy Wilcoxon tesztet használtunk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük most is statisztikailag szignifikánsnak.

## **4. Eredmények**

### **4.1 Az immunmoduláns kezelésbe bevont betegek követésének eredményei**

A betegek kiindulási adatait a 2. táblázat tartalmazza. A kilenc éves prospektív vizsgálatban 81 betegből 51 nő és 30 férfi volt, 21 beteg kapott másnaponta 8 millió NE IFN béta-1b (Betaferon, Shering, Berlin, Germany) kezelést, 26 beteg részesült napi 20 mg szubkután glatiramer-acetát terápiában (Copaxone, Teva Pharmaceutical Industries, Petah Tikva, Israel), 27-en kaptak heti 30 µg im. IFN béta-1a (Avonex, Biogen, Cambridge, MA) és 7-en hetente 3

alkalommal 44 µg subkutan IFN béta-1a (Rebif, Serono, Geneva, Switzerland) kezelést. Egy beteg sem kapott a tanulmány ideje alatt egyéb immunszuppresszív (azathioprin vagy mitoxantron) terápiát. A kezelés átlagos időtartama 54 (± 33) hónap volt. 7 beteg szakította meg az IFN béta-1b és a GA terápiát. Hét esetben alakult ki szekunder progresszív fázis a relapszáló-remittáló kórlefoiyásból, 4 az IFN béta-1b és 3 beteg a GA csoportból. Három esetben kellett terápiát változtatni, 1 betegnél hatástalanság miatt IFN béta-1b-ről GA-ra történt váltás 1 év után, míg 1-1 beteg az IFN béta- 1b és a GA csoportból lokális mellékhatások és a gyakori injekciók miatt a hetente adott im. IFN béta-1a kezelésre váltott. Egy esetben tervezett terhesség miatt 2 év kezelés után felfüggesztettük az IFN béta-1a adását. Kettő betegnél mellkasi diszkomfort, nehézlégzés palpitáció és szorongás jelentkezett GA kezelés első 3 hónapjában. Egy beteg meghalt a GA terápiától függetlenül kialakult akut myeloid leukémiában.

#### **4.1.2. A terápiára adott válasz**

Klinikai hatékonyság tekintetében a nemek között nem találtunk különbséget. A kezelés előtti 2 év relapszusrátájához viszonyítva a relapszusok 75%-kal csökkentek az egész kezelt betegpopulációt tekintve, és minden terápiás csoportban is szignifikáns csökkenést találtunk (1. ábra).

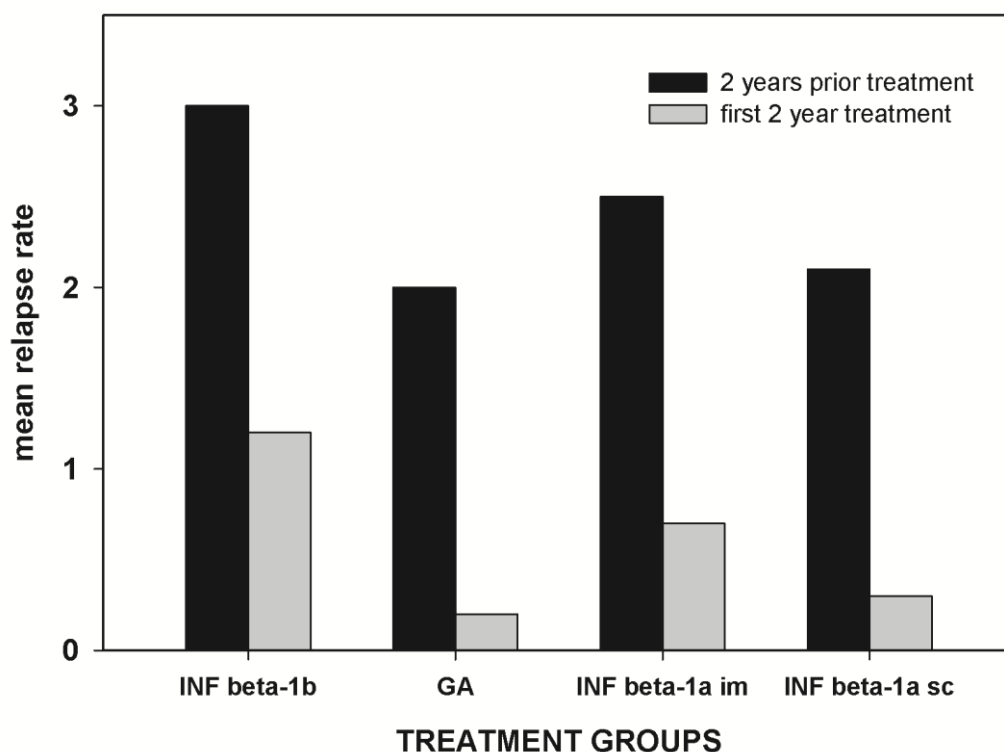
	Összes	IFN-béta 1b	GA	IFN-béta 1a im.	IFN-béta 1a sc.	p (ANOVA)
Betegszám	81	21	26	27	7	
Női beteg	51	14	18	15	4	
A kezelés átl. időtartama (hónap)	54 ± 33	80 ± 33	52 ± 36	38 ± 20	40 ± 13	< 0,0001
Életkor ± SD (év)	35,3 ± 8,3	36,0 ± 8	36,2 ± 8,3	32,2 ± 7,1	41,6 ± 9,8	0,037
A betegség kezdeté és a diagnózis között eltelt idő (év)	4 ± 3,8	2,8 ± 2	5,0 ± 5,1	2,9 ± 2,7	8,1 ± 3,3	0,0017
A diagnózistól a terápia kezdetéig eltelt idő (év)	3,8 ± 3,4	4,5 ± 4,4	4,1 ± 3,3	2,9 ± 2,8	3,6 ± 2,6	NS
Megelőző 2 év relapszusainak száma	2,4 ± 1,3	3,0 ± 1,1	2,0 ± 1,7	2,5 ± 1,1	2,1 ± 0,9	NS
Kezdeti EDSS átlag	2,8 ± 1,4	3,4 ± 1,3	3,1 ± 1,6	2,1 ± 1,0	2,6 ± 1,1	0,011

2. **Táblázat.** A vizsgált betegcsoportok kiindulási adatai az immunmoduláns terápia függvényében

Rövidítések: IFN: interferon, GA: glatiramer-acetát, im: intramuszkuláris, sc. szubkután,

ANOVA: varianciaanalízis, SD: standard deviáció, NS: nem szignifikáns, EDSS:

Kiterjesztett Rokkantsági Skála



1. **Ábra.** A relapszusok száma a különböző terápiás csoportokban 2 kezelést megelőző és a kezelés első 2 évében

Rövidítések: IFN: interferon, GA: glatiramer-acetát, im: intramuszkuláris, sc: szubkután

A relapszusok száma különbözött ugyan, de a csökkenés aránya nem tért el szignifikánsan a különböző terápiás csoportokban ( $p=0,996$ , ANOVA). A követési idő alatt az átlagos EDSS érték 0,5 ponttal nőtt ( $2,8 \pm 1,4$  –ről  $3,3 \pm 2,0$ -re). Miután a különböző készítmények eltérő időpontban váltak elérhetővé, így az egyes terápiás csoportok kezelési időtartama is eltért egymástól, emiatt a terápia indítása után 2, 4 és 6 éves eredményekből állapítottuk meg a progressziót. Hat éves kezelés 29 esetben történt. A kezelés kezdetén a legenyhébb fokú rokkantság az im. adott IFN béta-1a csoportban volt, és a különbség a követés során is tartósan megmaradt. A kezelt csoportok közötti EDSS érték progresszióját összevetve 2 és 4

évnél a különbség nem volt szignifikáns ( $p=0,23$  és  $0,11$ ), míg a 6. évnél már szignifikánsnak bizonyult ( $p=0,003$ ) (3. táblázat).

Betegszám	Összes	IFN-béta 1b	GA	IFN-béta 1a im.	IFN-béta 1a sc.	p (ANOVA)
2, 4 és > 6 év kezelés után	78, 75, 29	20, 20, 16	24, 21, 7	27, 27, 6	7, 7, 0	
EDSS 2 év	$2,9 \pm 1,6$	$3,3 \pm 1,7$	$3,3 \pm 1,8$	$2,1 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,1$	0,025
EDSS 4 év	$3,0 \pm 1,8$	$3,8 \pm 1,8$	$3,5 \pm 2,2$	$2,1 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,1$	0,003
EDSS > 6 év	$4,0 \pm 2,2$	$4,5 \pm 2,1$	$4,6 \pm 2,1$	$1,9 \pm 1,4$	NA	0,025
EDSS változás (0-2 év)	$0,1 \pm 0,7$	$-0,1 \pm 0,8$	$0,3 \pm 0,8$	$0,0 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,6$	NS
EDSS változás (0-4 év)	$0,3 \pm 0,9$	$0,4 \pm 1,1$	$0,6 \pm 1,1$	$-0,1 \pm 0,6$	$0,3 \pm 0,5$	NS
EDSS változás (0- >6 év)	$0,9 \pm 1,3$	$1,1 \pm 1,5$	$1,1 \pm 1,1$	$0,2 \pm 0,9$	NA	0,003

3. **Táblázat.** Az immunmoduláns kezelés típusának és hosszának az EDSS progresszióra gyakorolt hatása

Rövidítések: IFN: interferon, GA: glatiramer-acetát, im: intramuszkuláris, sc. szubkután,

ANOVA: varianciaanalízis, SD: standard deviáció, NS: nem szignifikáns, NA: nincs adat,

EDSS: Kiterjesztett Rokkantsági Skála

A klinikai tünetek disszeminációját figyelembe véve, nem találtunk érdemi eltérést a mono- vagy multifokális tünetek és az életkor, a definitív diagnózisig eltelt idő vagy a betegség korábbi természetes lefolyása és a kezelés során észlelt EDSS változások tekintetében (4. táblázat).

	Monofokális tünetek (n=46)	Multifokális tünetek (n=35)
A betegség kezdete és a diagnózis között eltelt idő (év ± SD)	3,9 ± 3,5	4,1 ± 4,4
A diagnózis és a terápia között eltelt idő (év ± SD)	3,4 ± 2,7	4,2 ± 4,2
Életkor a terápia indításakor (év ± SD)	35,3 ± 2,8	35,2 ± 8,5
Relapszus a terápiát megelőző 2 évben	2,3 ± 0	2,5 ± 0,7
Relapszus a kezelés első 2 évében	0,5 ± 0	0,7 ± 2,8
Kiindulási EDSS átlag (± SD)	2,6 ± 2,1	3,0 ± 0,3
Átlagos kezelési idő (hónap ± SD)	59 ± 35	47 ± 30
A betegség teljes időtartama (év ± SD)	12,3 ± 5,8	12,2 ± 7,3
Utolsó EDSS az IMT mellett	3,1 ± 2,0	3,6 ± 2,1
EDSS > 6 év kezelés után	3,8 (n=18)	4,3 (n=11)

4. **Táblázat.** A kiindulási adatok és a terápiára adott válasz a sclerosis multiplex indulásakor észlelt klinikai kép alapján

Rövidítések: IMT: immunmoduláns terápia, SD: standard deviáció, EDSS: Kiterjesztett Rökkantsági Skála

A multifokális tünetekkel rendelkező betegek viszont többnyire magasabb kiindulási EDSS értékkel rendelkeztek. A kezelésre reagálók és nem reagálók között az életkor, a korábbi relapsusráta és a kiinduláskor észlelt EDSS érték sem különbözött, valamint a definitív diagnózisig eltelt idő és terápia indításáig eltelt időtartam sem tért el. A non-reszponderek esetében viszont a 2. és 4 évnél nagyobb EDSS értéket találtunk ( $p=0,015$  és  $0,016$ ). Szignifikáns korreláció igazolódott viszont az életkor (a terápia elkezdésekor) és a diagnózisig eltelt idő, a diagnózis és a kezelés indítása között eltelt idő, a korábbi relapsusráta, valamint a kiindulási és a 2, 4 valamint 6 éves követéssel mért rokkantságot kifejező EDSS értékek között (5. táblázat).

A lokális injekciós mellékhatások előfordulás az idő előrehaladtával csökkent, de az influenzaszerű tünetek néhány esetben tartósan bizonyultak. Bőrnekrozis 3 IFN béta-1b és 1 GA betegnél alakult ki, lipoatrophiát 4 éves kezelést követően lehetett megfigyelni (6. táblázat).

	<b>Reszponder (n=58)</b>	<b>Non-reszponder (n=8)</b>	<b>Parciális reszponder (n=15)</b>	<b>P</b>
Az első tünet és a diagnózis között eltelt idő (év)	3,9 ± 8,1	4,8 ± 6,0	3,9 ± 7,4	NS
A diagnózistól a terápia indításáig eltelt idő (év)	3,3 ± 3,5	5,6 ± 1,1	4,6 ± 0	NS
Átlagos kezelési idő (hónap)	55 ± 33	42 ± 28	57 ± 36	NS
Betegségtartam (év)	11,8 ± 8,5	13,8 ± 8,1	13,1 ± 6,7	NS
IMT során az utolsó EDSS	3,0 ± 2,0	4,6 ± 2,4	4,0 ± 1,6	0,032
életkor a kezelés kezdetekor (év±SD)	35,8 ± 13,4	34,9 ± 7,8	33,6 ± 2,1	NS
előző 2 év relapszusszáma	2,5 ± 0,7	2,1 ± 1,4	2,5 ± 0,7	NS
Relapszus a kezelés első 2 évében	0,2 ± 0	1,9 ± 1,4	1,5 ± 0,7	< 0,0001
kiindulási EDSS	2,6 ± 0,7	3,1 ± 1,8	3,2 ± 0,7	NS
EDSS 2 éves kezelésnél	2,5 ± 0,4	3,7 ± 2,1	3,7 ± 0,7	0,015
EDSS 4 éves kezelésnél	2,6 ± 0,4	4,3 ± 0,7	3,9 ± 0,4	0,016
EDSS >6 éves kezelésnél	3,6 ± 0,4 (n=21)	7,5 (n=1)	4,9 (n=7)	NS

5. Táblázat. Az EDSS változása a terápiahatékonyság függvényében tartós immunmoduláns kezelés során

Rövidítések: IMT: immunmoduláns terápia, SD: standard deviáció, EDSS: Kiterjesztett Rokkantsági Skála, NS: nem szignifikáns

	IFN-béta 1b (n=21)	GA (n=26)	IFN-béta 1a im. (n=27)	IFN-béta 1a sc. (n=7)
Helyi injekciós reakció	6	3	0	1
Lipoatrophia	2	1	0	1
Influenza-szerű tünetek	6	0	5	3

#### 6. Táblázat. A kezelés mellet előforduló leggyakoribb mellékhatások

Rövidítések: IFN: interferon, GA: glatirameracetát, im: intramuszkuláris, sc: szubkután

#### 4.2. A cerebrovaszkuláris autoreguláció vizsgálata

A betegek és a kontrollcsoport adatait a 7. táblázat szemlélteti. A betegek átlagéletkora 35 év volt, átlagosan 6 évnél rövidebb betegségtartam volt megfigyelhető. Klinikailag egyik betegnél sem volt jelentős a rokkantság (EDSS átlagérték (SD):  $2,6 \pm 1,24$ , Sclerosis multiplex Funkcionális Összetevő Teszt (MSFC):  $0,054 \pm 0,5$ ). 14 beteg részesült interferon-béta vagy glatiramer-acetát kezelésben és 1 betegnél történt plasmapheresis súlyos relapszus miatt. Egy betegnek sem volt a cerebrovaszkuláris autoregulációt befolyásoló kísérőbetegsége. MRI vizsgálatok során 25 betegnél találtunk legalább 9 supratentoriális, 21 esetben legalább 1 agytörzsi és 13 betegnél gerincvelői léziót.

	Betegek	Kontroll
Létszám (RR/PP/CIS)	30 (20/3/7)	10
Életkor (átlag [SD] év)	35,1 [9,6]	34,2 [6,8]
Női nem (%)	23 (77)	8 (80)
Betegségtartam (átlag [SD] év)	5,9 [6,8]	
EDSS (átlag [SD])	2,6 [1,24]	
MSFC (átlag [SD])	0,054 [0,5]	
Szteroid kezelés (RR/CIS)	11 (9/2)	

#### 7. Táblázat. A beteg- és kontrollcsoport jellemzői

Rövidítések: RR: Relapszáló-remittáló, PP: primer progresszív, CIS: klinikailag izolált szindróma, EDSS: Kiterjesztett Rokkantsági Skála, MSFC: Sclerosis Multiplex

Funkcionális Összetevő teszt

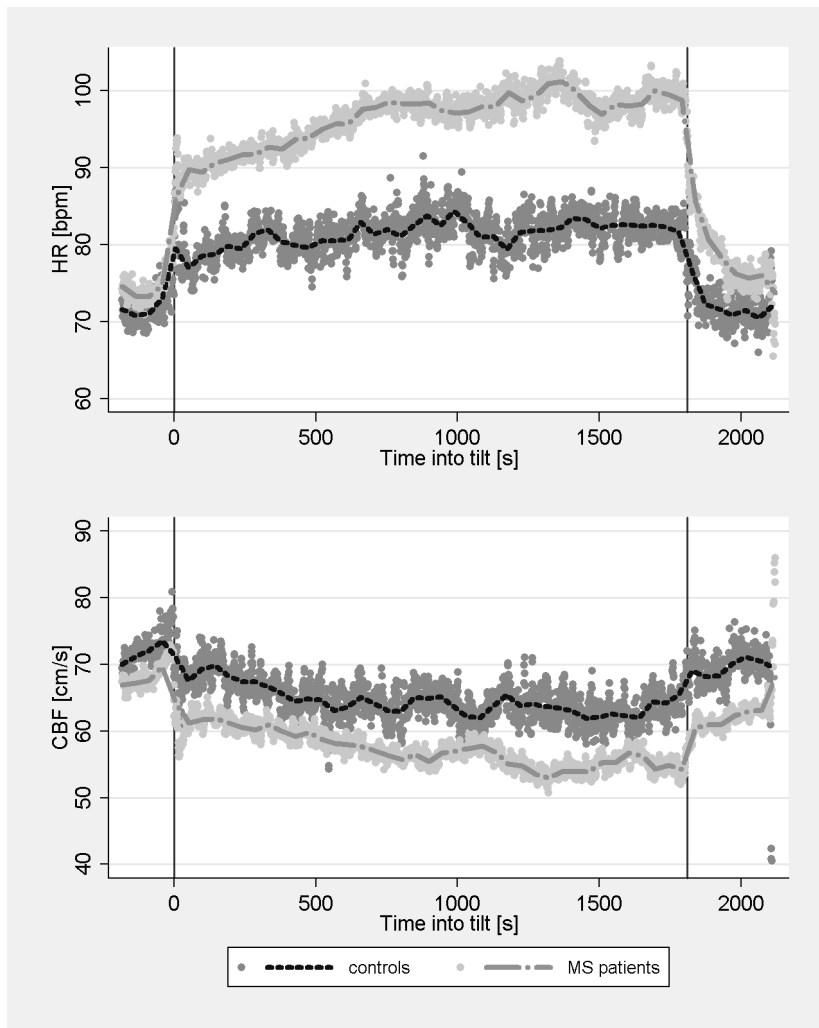
A vérnyomást és az agyi véráramlás változásának kapcsolatát leíró Mx indexet jobb és baloldalon, valamint a két oldalt együttesen is értékeltük, de a kontrollcsoporthoz képest egyik esetben sem találtunk különbséget a billentés előtti vagy után időszakban (8. táblázat). A különböző betegségtípusokat vizsgálva is hasonló, nem szignifikáns eredményeket kaptunk. Nem volt korreláció az Mx indexek és a klinikai skálák (EDSS, MSFC) értékei között sem.

teszt fázis	p (kontroll vs. beteg)			p (szteroid előtt vs. után)		
	Mx bal	Mx jobb	Mx bilateral	Mx bal	Mx jobb	Mx bilateral
pre-tilt	0,329	0,595	0,708	0,998	0,462	0,911
tilt	0,086	0,279	0,305	0,814	0,756	0,847
post-tilt	0,806	0,969	0,970	0,328	0,976	0,719

8. **Táblázat.** A vérnyomást és az agyi véráramlás változásának kapcsolatát leíró Mx index eredményei a kontrollcsoporthoz képest, valamint szteroidkezelés előtt és után a tilt-table teszt különböző vizsgálati fázisaiban. Egyik esetben sem találtunk szignifikáns különbséget a billentés előtti vagy után időszakban

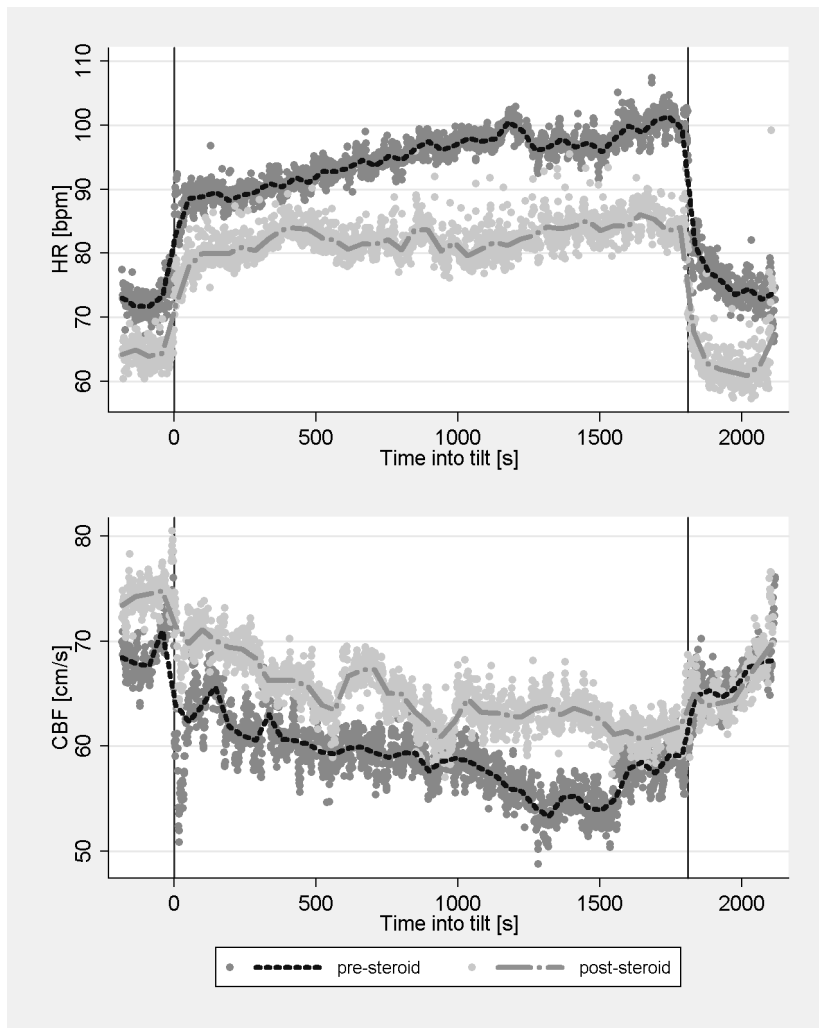
Rövidítések: Mx index: az artériás középnyomás és az cerebrális véráramlás közötti korrelációt leíró autoregulációs index, pre-tilt: billentés előtti fekvés, tilt: álló helyzet, post-tilt: billentés után ismételt fekvés

A vizsgálati idő alatt 11 beteg részesült akut exacerbáció miatt intravénás kortikoszteroid kezelésben (9 RR-SM, 2 CIS). A szteroid után a klinikai skálákkal egyértelmű javulás volt regisztrálható, az átlag EDSS  $3,59 \pm 0,8$  pontról  $3,32 \pm 0,93$  pontra csökkent, míg az MSFC átlagértéke  $-0,22 \pm 0,46$  -ról  $-0,02 \pm 0,57$  pontra javult. Nem találtunk ugyanakkor szignifikáns változást az Mx index értékeiben nagy dózisú methylprednisolon kezelés után. Annak ellenére, hogy az eredmények nem változtak szignifikánsan, a 2. ábrán látható, hogy nagyobb a szívfrekvencia emelkedés és jelentősebb a CBF csökkenés az SM betegeknél a billentést követően a kontrollcsoporthoz képest. A 3. ábra demonstrálja, hogy szteroid hatására az eltérések csökkentek.



2. **Ábra.** A billentés utáni szívfrekvencia és agyi véráramlás változása a beteg- és kontrollcsoportban

Rövidítések: HR: szívfrekvencia, CBF: agyi véráramlás, time into tilt: az asztal billentésétől eltelt idő

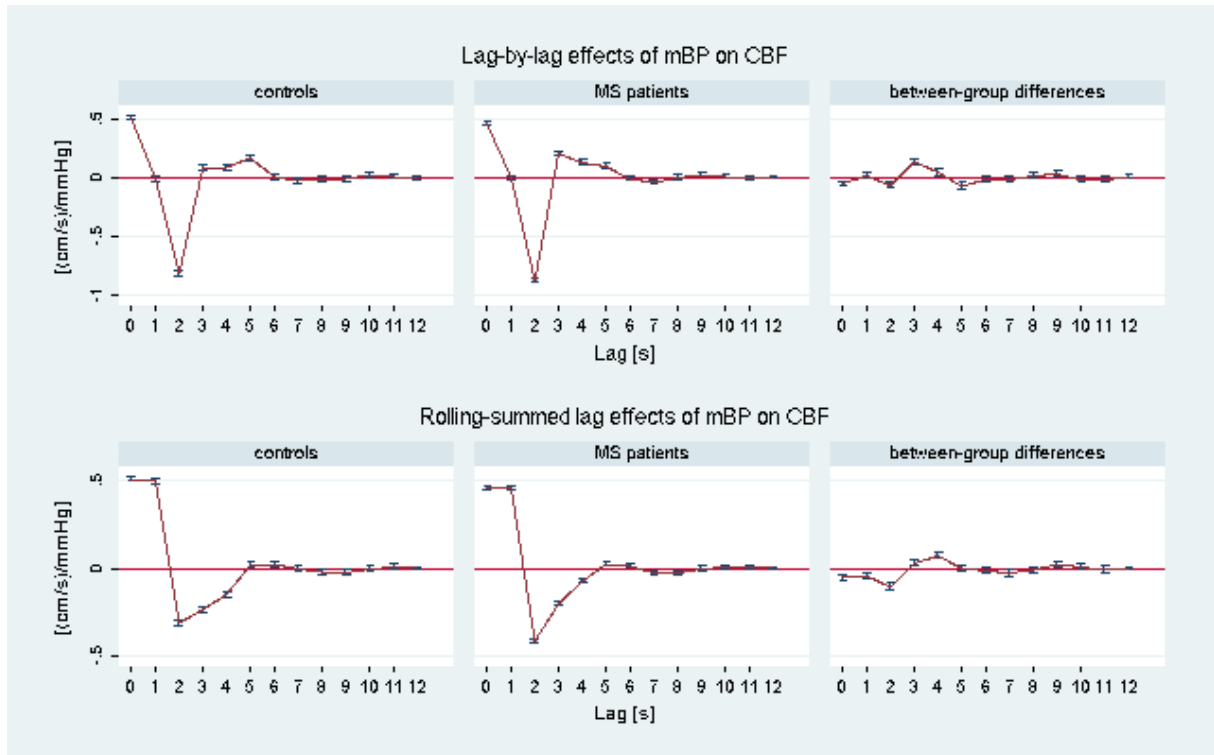


3. **Ábra.** A billentés utáni szívfrekvencia és agyi véráramlás változása szteroid kezelés előtt és után

Rövidítések: HR: szívfrekvencia, CBF: agyi véráramlás, time into tilt: az asztal billentésétől eltelt idő

A szívfrekvencia görbe felszálló szárának meredeksége nem különbözött szignifikánsan a beteg és kontrollcsoport között, de a stimulus indukálta emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt a szteroid kezelést követően a billentés utáni első 8 másodpercben. Az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés által kiváltott agyi véráramlási sebesség változását elemezve azt tapasztaltuk, hogy az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés azonnali, még ugyanabban a másodpercben jelentkező, kb. 0,5 cm/sec. sebességnövekedést idéz elő, amelyet egy gyors

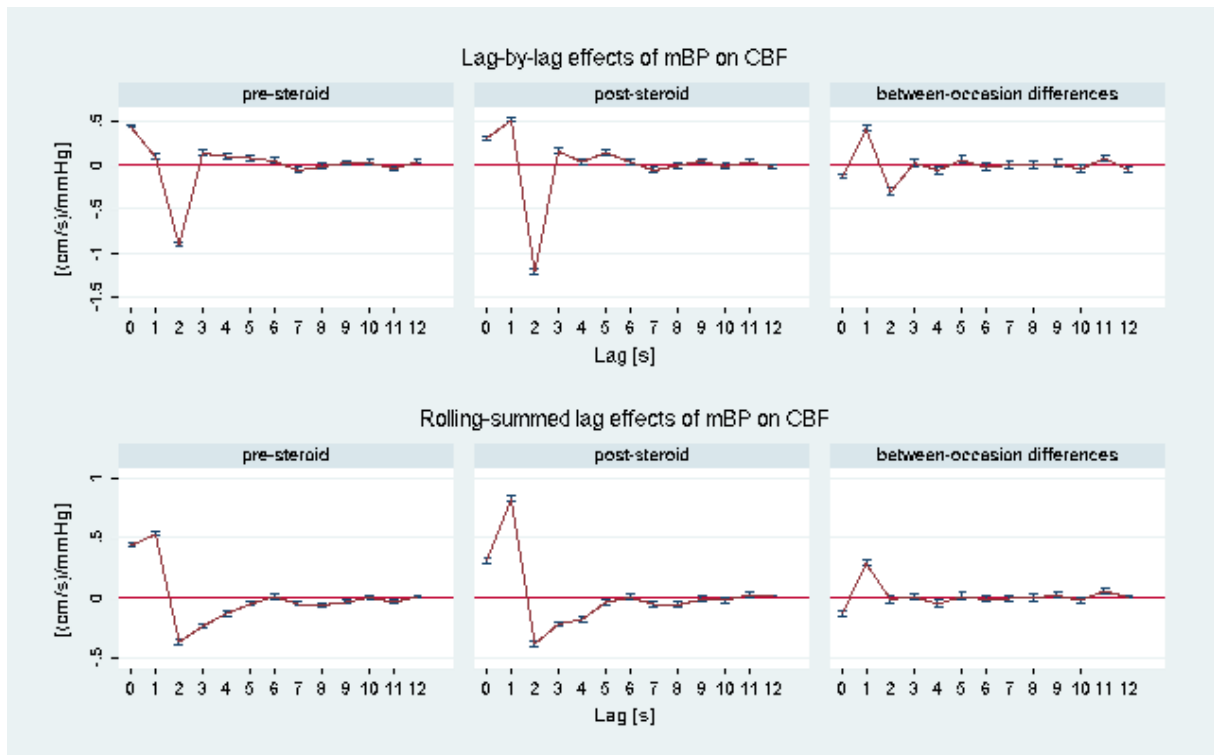
ellenreguláció követ, végül az áramlási sebesség visszaáll a kiindulási szintre. A vérnyomás emelkedése utáni sebességnövekedés SM betegekben alacsonyabb a kontrollcsoporthoz képest, de a kompenzáció túlzott és ez a különbség már statisztikailag is szignifikáns (4. ábra).



4. **Ábra.** 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés által kiváltott agyi véráramlási sebesség változás dinamikája SM betegekben a kontrollcsoportéhoz képest. A vérnyomás emelkedés utáni sebesség növekedés SM betegekben alacsonyabb a kontrollcsoportéhoz képest, de a kompenzáció túlzott és ez a különbség már statisztikailag is szignifikáns ( $p < 0,005$ , többszintű mixed effects lineáris regresszió)

Rövidítések: mBP: artériás középnyomás, CBF: agyi véráramlás, MS: sclerosis multiplex, Lag-by-lag: az előző másodpercre vonatkoztatott áramlási sebesség változásának összegződése, rolling-sum: a vérnyomás emelkedésének pillanatától számított változások összege az adott másodpercig bezárólag.

Akut gyulladásra utaló exacerbáció alatt a szteroid kezelés jelentősen befolyásolja a regulációs folyamatok mértékét a kezelés előtti állapothoz képest (5. ábra).



5. **Ábra.** 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés által kiváltott agyi véráramlási sebesség változásának dinamikája szteroid kezelés előtt és után. A vérnyomás emelkedés utáni sebesség növekedés a kezelést követően alacsonyabb, de az ezt követő kompenzáció szignifikánsan eltér a kezelés előttől. ( $p < 0,005$ , többszintű mixed effects lineáris regresszió)

Rövidítések: mBP: artériás középnyomás, CBF: agyi véráramlás, Lag-by-lag: az előző másodpercre vonatkoztatott áramlási sebesség változásának összegződése, rolling-sum: a vérnyomás emelkedésének pillanatától számított változások összege az adott másodpercig bezárólag.

## 5. Megbeszélés

### 5.1. A hosszú távú immunmoduláns kezelés hatása

Az interferonokat és a glatiramer-acetátot öninjekciós, (úgynevezett első vonalban választható öninjekciós, „első generációs” vagy A,B,C,R – Avonex, Betaferon, Copaxone, Rebif - vagy bázisterápia készítményeknek nevezzük), hiszen az egyéntől függő betanulási fázist követően a betegek saját maguknak adják otthon az injekciót az előírt gyakoriságnak megfelelően. Néhány évvel ezelőtt alkalmazásuk az egyedüli terápiás lehetőséget jelentette relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek számára. Napjainkban az újabb készítmények megjelenésével a kezelési lehetőségek száma nő, egyre nagyobb kihívást jelent a leghatékonyabb kezelés megválasztása a megfelelő időben a megfelelő beteg számára. A rendelkezésre álló terápiás algoritmusok segíthetnek a megfelelő kezelés kiválasztásában, de a mindennapi gyakorlatban megjelenő betegek gyakran különböznek a különböző klinikai vizsgálatokba szigorú kritériumok szerint beválogatott betegpopulációtól (49). A sclerosis multiplex primer progresszív formájának kezelésére napjainkban nem áll rendelkezésre hatékony terápia. A relapszussal, remisszióval járó formák kezelésében jelenleg alkalmazott stratégia az eszkaláció, indítás a legbiztonságosabb, de kevésbé hatékony kezeléssel és hatástalanság esetén váltás a hatékonyabb, de nagyobb kockázattal járó terápiára. Az öninjekciós készítmények hosszú távú biztonságossága bizonyított, jelenleg az eszkalációs stratégia első vonalát képezik (15, 50). A terápia célja a klinikailag és radiológiailag is gyulladással, relapszus- és progressziómentes állapot elérése, amely a beteg státuszának folyamatos kontrollálását igényli. Az öninjekciós terápiákkal azonban a betegek legalább kb. harmadában-kétharmadában nem érhető el teljes remisszió. Részleges hatékonyság esetén kihívás a váltás módjáról dönteni, mert az eszkalációs módszereknek még

nincsenek egyértelműen bizonyított irányvonalai. Az injekciós készítmények mellett megjelent egyes orális készítmények is képezhetik a bázisterápiát, azonban a hatékony és biztonságos váltás sorrendre bizonyító erejű vizsgálatok nincsenek. Több tapasztalat adhat választ arra, hogy eltérő gyulladási aktivitás mellett mikor és milyen szerre történő váltás az optimális és mindez hogyan befolyásolja hosszú távon a prognózist.

A terápiák megjelenésétől keresik azokat a markereket, melyek segíthetnék a hatékony gyógyszer kiválasztását vagy a terápia hatékonyságának követését, de nem sikerült sem a liquorból sem a szérumból ilyen markert igazolni. A neutralizáló antitestek megjelenése két év kezelés után jelezheti az interferon béta terápia hatástalanságát. Vizsgálatunk célkitűzése olyan klinikai markerek keresése volt, amelyek segítségével az első vonalbeli immunmoduláns készítmények hosszú távú hatásosságát megítélhetjük. Miután placebo-kontroll vizsgálatot létező hatékony kezelés esetén kivitelezni nem lehet, a terápia hatékonyságát ugyanazon betegcsoportban a kezelés előtti relapszusok gyakoriságához hasonlítottuk. Eredményeink szerint 2 éves követés során a relapszusráta több mint 60%-kal csökkent a kezelés típusától függetlenül, ami az irodalomban leírt placebo-kontroll vizsgálatok eredményeinél jobb (51-54), de konzisztens a nyílt vizsgálatok eredményeivel (55-59). A nyílt vizsgálatokban „terápiáshatás” növekedés észlelhető a multicentrikus, kettősvak placebo-kontrollált vizsgálatok eredményeihez viszonyítva, melynek okát régóta vizsgálják. A mi vizsgálatunk is nyílt, utánkövetéses saját-kontrollos vizsgálat volt, valamennyi beteg tudta, hogy hatékony készítményt kap, ezáltal a szubjektív komponens módosítja a klinikai képet, szerepet játszva a jobb eredményben.

Az eltérő betegbeválogatási kritériumok miatt a különböző tanulmányok eredményeit nehéz összehasonlítani, de a legtöbb esetben a különböző IFN béta készítményeket többé-kevésbé egyenrangúnak ismerik el (57, 60-64). Cochrane meta-analízis szerint RR-SM kezelése során

a klinikai és MRI paraméterek tekintetében az IFN béta és GA készítmények között legfeljebb kis különbség mérhető, az MRI léziók mennyiségének növekedését az IFN béta jobban gátolja, mint a GA. (16). Kettősvak kombinált vizsgálat nem igazolta az intramuszkuláris IFN béta-1a és a glatiramer-acetát kombináció jótékony hatását a külön adott készítményekhez képest (65).

A mi betegeink terápiájának beállítása szinte randomizált módon történt, hiszen a betegtől és a kezelőorvostól független bizottság és a készítmények elérhetősége határozta meg a kezelés típusát. Eredményeink alapján nem találtunk különbséget a különböző készítmények klinikai progresszióra gyakorolt hatásában, a vizsgált gyógyszerek egyformán hatékonyak tűntek. Egyes klinikai vizsgálatok a minél korábbi kezelés elkezdését hangsúlyozzák, amely a klinikai és MRI paramétereket is kedvezően befolyásolhatja a betegség későbbi lefolyása során (66-68). Eredményeink szerint az IFN béta-1a kezelésben részesülő betegek 6 év után kevésbé voltak rokkantak az IFN béta-1b kezelésben részesülőkhöz képest, amely annak lehet a következménye, hogy az IFN béta-1b terápia a kórlefordást tekintve kissé hosszabb betegség tartamot követően indult, ezalatt a központi idegrendszeri károsodások egy része már kialakult, amit a későbbiekben beállított gyógyszer már nem tudott befolyásolni. Ez alapján mi is a korai kezelés fontosságát hangsúlyozzuk. A kezelésre adott választ nem befolyásolta a betegség indulása, az hogy egyetlen vagy többszörös tünetekkel indult. IFN béta-1b-vel végzett nemzetközi vizsgálat szerint a monofokálisan induló kórkép jobban reagálhat a kezelésre, mivel kevésbé aktív, illetve kevésbé disszociált betegséget jelez (69). A mi adataink szerint, egyéb magyar centrumok korábbi eredményeivel is összevetve (56), az EDSS-sel mért klinikai progresszió 6 év után kisebb, ha a kiindulási EDSS érték is alacsonyabb volt. A kezelés megszakításának vagy váltásának az aránya 44% volt a GA, 36,5% az IFN béta-1b, 20,9% a sc. IFN béta-1a és 18,3% az im. IFN béta-1a csoportban, amely nemzetközi és hazai eredményeknek megfelelően kitűnő terápiához való ragaszkodásra

utal (70, 56). A szekunder progresszív fázisba került betegek aránya alacsony volt, míg a tartós mellékhatások aránya 10-35% között változott, leggyakrabban a sc. IFN mellett fordultak elő. A természetes betegséglefolyással foglalkozó vizsgálatok szerint a relapszáló formából átlagosan 10,4 év után alakul ki a progresszív fázis (71). Habár a mi vizsgálatunk kis esetszámából nehéz egyértelmű következtetést levonni, de az immunmoduláns kezelésben részesülő betegeink még 12 év kórlefolást követően viszonylag enyhe korlátozottsággal rendelkeztek, amely szintén a kezelés jótékony hatását demonstrálja. Az öninjekciós készítményekre nem reagáló betegek állapota viszont folyamatosan progrediált. Míg nemzetközi tanulmányok szerint a terápiára reszponder betegek többnyire idősebbek, régebb óta áll fenn a betegségük és a terápia elkezdése előtti évben magasabb volt a relapszusok frekvenciája (72), a mi vizsgálatunkban a non-reszponder betegeknél észleltünk hosszabb betegségtartamot, amely a kis betegszám következménye lehet. Nemzetközi tanulmányok eredményeivel egybehangzóan (72-78) vizsgálatunk alapján úgy tűnik, hogy az első vonalbeli szerek beállítását követően a klinikai válasz, amely a klinikai rokkantság progresszióját és a relapszusok gyakoriságát jelenti, alkalmas a terápia hatékonyságának hosszútávú megítélésére. Azok a betegek, akiknek az immunmoduláns kezelés első éveiben a relapszuscsökkenés elmarad, a kezelés elégtelen, kezelést kell váltani. Az aktivitás, a relapszus súlyossága a hatékonyabb második vonalbeli terápiára váltás indikációját jelentheti. A bővülő terápiás lehetőségek miatt a betegek állapotát, az alkalmazott kezelés hatékonyságát egyre precízebben szükséges monitorozni, ennek megfelelően újabb és újabb klinikai, valamint radiológiai végpontok használata kerül előtérbe, amelyek segítségével a készítmények közötti váltás könnyebbé válhat. A cél minél hamarabb a teljes aktivitásmentesség elérése. A teljes aktivitásmentesség (NEDA) azt jelenti, hogy nem mutatható ki MRI vizsgálattal új vagy növekvő T2 vagy T1 Gadolinium halmozó góc és nincs relapszus valamint EDSS pontszám növekedés (79). Vizsgálatunkat még az immunmoduláns

készítmények bevezetésével egyidejűleg kezdtük és nem volt módunk sorozat MRI vizsgálatokkal követni betegeinket.

Amíg az alkalmazott első vonalbeli szerekkel a betegek állapota progressziómentes, a beállított készítmény folytatása javasolt. Irodalmi adatok alapján szuboptimális terápiás hatás, vagy a beteget zavaró mellékhatások esetén eltérő hatásmechanizmusú első vonalbeli készítmények között váltás is szóba jön (15, 50). Ennek megfelelő sikeres terápiaváltás klinikánkon is történt. Az elfogadott másodvonalbeli készítmények mellett is progrediáló betegek kezelésére egyelőre experimentális lehetőségek, illetve intenzív immunszuppresszió (autológ hematopoetikus őssejttranszplantáció) jön szóba (15).

## **5.2. Cerebrális hemodinamikai változások és a nagy dózisú szteroid hatása**

Habár a dinamikus cerebrális autoreguláció mérésére nincsenek egyértelműen kidolgozott standardok (80, 81), az agyi hemodinamikai károsodás érzékeny indikátorának tűnik. Az általunk használt módszert korábban fejsérülést és stroke-ot szenvedett betegek esetén alkalmazták (47, 48, 82). Az agyi véráramlási sebesség és az artériás vérnyomás közötti összefüggést leíró Mx index eredményeink alapján nem igazolt szignifikáns autoregulációs eltérést SM betegekben. A provokációs tesztet követő szívfrekvencia emelkedés dinamizmusa ugyanakkor a betegcsoportban eltért az egészségesekhez képest. Az irodalomból ismert, hogy hirtelen vérnyomásesés néhány másodperces agyi véráramlás csökkenést eredményez, amely fokozatosan visszatér a kiindulási értékre (80, 81). A mi vizsgálatunkban az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés kiváltotta CBF változás dinamikája az első 5 másodpercben szignifikánsan eltért az SM betegekben az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. Habár a betegek 83 %-ának volt többszörös féltekei demyelinizáció látható a koponya MRI felvételen

(a hypothalamus egy alkalommal sem volt érintett), 70 %-ban agytörzsi, 43 %-ban pedig gerincvelői lézió is jelen volt, úgy tűnik, hogy az SM diffúz központi idegrendszeri megbetegedés, amelynél a gyulladás és a degeneráció változó arányban, de minden fázisban jelen van (44). Az irodalom többsége az autonóm dysregulációs zavarok kialakulását a betegség későbbi fázisában írja le, a hosszabb kórlefolyás nagyobb eséllyel okoz autonóm idegrendszeri eltérést (30, 31, 33, 83), de Flachenecker beszámolt abnormális szívfrekvencia válaszról orthosztatikus reakció során klinikailag izolált szindromában szenvedő betegeknél (40). Egy másik tanulmányban 51 RR vagy SP-SM beteg esetén elvégzett tilt-table vizsgálat során a billentést követő szívfrekvencia és vérnyomásválaszt csökkentnek találták, mint ahogy alacsonyabb volt a mély belégzést követő szívfrekvencia változékonyság is, amit a szerzők elsősorban az MRI-n látható agytörzsi léziók és a góccok tömegének arányával találtak összefüggésben (34). Gonul és társai 20 RR-SM beteget vizsgáltak transzkraniális Dopplerrel tilt-table teszt során, ahol a kontroll csoporthoz képest a betegekben az agyi véráramlási sebesség szignifikáns csökkenését találták, amely elsősorban az EDSS  $\geq 2$  betegeknél volt kifejezett (84). Az akut exacerbáció kezelése során alkalmazott nagy dózisú methylprednisolon 5 nap kezelést követően szignifikáns agyi véráramlás csökkenést eredményezett 48 SM betegben elvégzett tanulmány szerint (85), ugyanakkor maga szteroid kezelés is provokálhat nemkívánatos cardiovascularis mellékhatásokat, Vasheghani-Farahani és társai írtak le szteroidkezelést követően jelentkező aritmiát (86).

Az általunk vizsgált 11 betegnél a relapszus miatt adott nagy dózisú intravénás methylprednisolon nem okozott szignifikáns eltérést az Mx indexeket vizsgálva, viszont a szívfrekvencia emelkedés dinamikája mérséklődött a kezelést követően és az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedésre adott válasz mértéke is jelentősen eltért a kezelés előtti állapotétól. A gyulladás mérséklődését követően csökkent a vasoaktív mediátorok felszabadulása, a

megváltozott neuronális aktivitás és lokális metabolikus változások következtében a vér-agy-gát és endotheliális diszfunkció javulását feltételezzük (87, 88). Ugyanakkor a kortikoszteroidok mineralokortikoidszerű hatás révén is befolyásolni tudják a vaszkuláris reaktivitást, endothelium függő vazodilatáció, illetve simaizmon keresztüli vazokonstriktió egyensúlyának befolyásolása által (89). Az idegrendszeri gyulladás csökkenését a rokkantsági skálákkal mért klinikai javulás is demonstrálta. Eredményeinket annak tudatában értékeltük, hogy kis létszámú és viszonylag heterogén betegcsoportot vizsgáltunk, a TCD-vel mért véráramlási sebesség az agyi véráramlás változásait akkor demonstrálja hűen, ha az artéria cerebri médiák átmérője nem változik (90) és a korábban említetteknek megfelelően a dinamikus agyi autoreguláció mérésére egyelőre nincsenek hivatalosan elfogadott standard módszerek (80, 81).

## **6. Összefoglalás**

Az immunmoduláns kezelés célja a progressziómentes állapot stabilizálása hosszú távon sclerosis multiplexben. Vizsgálatunk során klinikai faktorokat kerestünk, amelyek a kimenetel jóslásában segíthetnek. Kilenc éves prospektív vizsgálatunk szerint az immunmoduláns kezelés első két évében tapasztalt relapszusráta csökkenés klinikai marker, alkalmas a terápia hatékonyságának hosszútávú megítélésére. Az első vonalban alkalmazott IFN béta és glatiramer-acetát készítmények klinikai hatása hosszú távon közel hasonló volt.

Nem találtunk különbséget az egyetlen vagy többszörös tünetekkel induló betegség terápihatékonyságának megítélésében. A korábban indított IFN béta kezelés esetén hosszabb követés után is kevésbé válnak rokkanttá a betegek, mint későbbi terápia kezdetnél. A terápiához való ragaszkodás a heti egy alkalommal im. adott IFN béta-1a esetében a legjobb. A mellékhatások tolerálhatók. Úgy gondoljuk, hogy két év elegendő a kezelés hatásának

felmérésére. Két éven belüli elégtelen terápiás válasz esetén egyéb immunmoduláns készítményre való váltás javasolt.

SM betegekben nem igazolható szignifikáns eltérés az agyi vérátáramlás autoregulációjában. Szubklinikus autonóm idegrendszeri károsodásra utaló hemodinamikai eltérések már az SM korai fázisában is kimutathatók hirtelen testhelyzetváltozást okozó billenőasztalos provokációt követően. A provokációs tesztet követő szívfrekvencia emelkedés dinamizmusa és az 1 Hgmm vérnyomás emelkedés kiváltotta vérátáramlás változás dinamikája szignifikánsan eltért az SM betegekben az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva. A klinikailag detektálható neurológiai góctünetek javítása mellett a nagy dózisú kortikoszteroid kezelés a hemodinamikai eltérésekben is javulást eredményezett, mérsékelte a szívfrekvencia emelkedés dinamikáját és az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedésre adott válasz mértéke jelentősen eltért a kezelés előtti állapottól.

## **6. Summary**

The primary goal of the treatment of patients with MS is stabilizing the long term course of the disease. Our aim with this study was to identify clinical factors as possible predictors to the clinical outcome. We found that the treatment efficacy expressed as annual relapse rate and change in clinical severity from baseline did not depend on the specific immunomodulatory treatment or on the initial appearance (unifocal or multifocal presentation of MS) of the disease. In case of early IFN beta initiation the neurological disability after long term follow-up was less prominent compared to later initiated treatment. The adherence to therapy was the best in case of im. IFN beta-1a. Side effects were not serious. Based on these observations we suggest that a 2-year trial period is sufficient to decide on the efficacy of a specific immunomodulatory treatment. For those with insufficient relapse reduction in the

first two years of treatment, a different immunomodulatory treatment or other therapeutic approach is recommended.

We could not detect significant abnormality of cerebral autoregulation in multiple sclerosis patients. Hemodynamic alterations, which are suggesting subclinical autonomic nervous system damage, are detected in early MS compared to healthy controls after hemodynamic stimulus such as tilt table declination. After provocation test the speed of elevation of heart rate and dynamic cerebral perfusion changes associated with a 1 –mmHg increase in blood pressure were significantly different in patients compared to healthy controls. Beside improvement of clinically visible neurological abnormalities significant changes of the hemodynamic parameters can be also detected after high-dose intravenous corticosteroid treatment, influenced the increment of heart rate elevation and the reaction of dynamic cerebral perfusion changes associated with a 1 –mmHg increase in blood pressure compared to the pretreated status.

## **7. Irodalomjegyzék**

### **7.1. Felhasznált irodalom jegyzéke**

1. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology* 2013;13:128
2. Zsiros V, Fricska-Nagy Z, Füvesi J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary. *Acta Neurol Scand.* 2014;130:277-82. doi: 10.1111/ane.12219.

3. Csépany T, Illés Zs. Sclerosis multiplex (in: Klinikai neuroimmunológia. 2<sup>nd</sup> ed.)  
Medical Tribune Scientific Hungary Kiadó; 2014. 37-118.
4. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol* 2014;13:807-822
5. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol* 2014;13:700-709
6. Vécsei - Komoly. A sclerois multiplex klinikai tünettana, és természetes lefolyása (in: Sclerosis Multiplex. Therapia kiadó; 2003. 51-60.
7. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel ont he Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127
8. Polman CH, Reignold SC, Edan G et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the „McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840-846
9. Polman CH, Reignold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302
10. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2000;343:938-952
11. Pozzilli C, Marinelli F, Romano S, Bagnato F. Corticosteroids treatment. *J Neurol Sci* 2004;223:47-51
12. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:425-432

13. Tischner D, Reichardt HM. Glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2007;275:62-70
14. Schweingruber N, Reichardt SD, Lühder F, Reichardt HM. Mechanisms of Glucocorticoids in the Control of Neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2012;24:174-182
15. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2014;27:246-259
16. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;26:CD009333. doi:10.1002/14651858.CD009333.pub2.
17. Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-2025
18. Tur C, Montalban X. Natalizumab: risk stratification of individual patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2014;28:641-648
19. Menge T, Stüve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology* 2014;83:87-97
20. Camm J, Hla T, Baksi R, Brinkmann V. Cardiac and vascular effects of fingolimod: Mechanistic basis and clinical implications. *Am Heart J* 2014;168:632-644
21. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247-256
22. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al.; DEFINE Study Investigators: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2012;367:1098-1107

23. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338,1051-1055
24. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002819
25. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S et al. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analysis of serial MRIs. *Neurology* 1996;47:1153-1157
26. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol* 2002;9:557-563
27. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013 ;40:307-23.
28. Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253[Suppl1]:I/3-I/9
29. Merkelbach S, Haensch CA, Hemmer B, Koehler J, König NH, Ziemssen T. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. *J Neurol* 2006;253[Suppl1]:I/21-I/25
30. Kodounis A, Stamboulis E, Constantinidis TS, Liolios A. Measurement of autonomic dysregulation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:403-408
31. Mahovic D, Lakusic N. Progressive Impairment of Autonomic Control of Heart Rate in Patients with Multiple Sclerosis. *Arch Med Res* 2007;38:322-325
32. McDougall AJ, McLoad JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;215:79-85
33. Nasser K, TenVoorde BJ, Ader HJ, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Longitudinal follow-up of cardiovascular reflex tests in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;155:50-54

34. Saari A, Tolonen U, Paakkö E et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1473-1478
35. Gonul M, Asil T, Balci K, Celik Y, Turgut N, Uzunca I. Changing cerebral blood flow velocity detected by transcranial Doppler ultrasound during head up tilt in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008;15:725-729
36. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999;246:578-586
37. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Autonomic Dysfunction Presenting as Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Med Sci* 2010;7:62-67
38. Sanya EO, Tutaj M, Brown CM, Goel N, Neundörfer B, Hilz MJ. Abnormal heart rate and blood pressure responses to baroreflex stimulation in multiple sclerosis patients. *Clin Auton Res* 2005;15:213-218
39. de Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol* 2001;248:297-303
40. Flachenecker P. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254[Suppl2]:II/96-II/101
41. de Seze J, Arndt C, Stojkovic T et al. Pupillary disturbances in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. *J Neurol Sci* 2001;188:37-41
42. Lorberboym M, Lampl Y, Nikolov G, Sadeh M, Gilad R. I-123 MIBG cardiac scintigraphy and autonomic test evaluation in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2008;255:211-216
43. Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol*. 2005;252 Suppl 5:v16-24.

44. Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain*. 2000;123:308-317.
45. Hengstman GJ, Kusters B. Sudden cardiac death in multiple sclerosis caused by active demyelination of the medulla oblongata. *Mult Scler* 2011;17:1146-1148
46. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 2006;117:716-730
47. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of Cerebrovascular Autoregulation: Facts, Myths, and Missing Links. *Neurocrit Care* 2009;10:373-386
48. Reinhard M, Roth M, Guschlbauer B et al. Dynamic Cerebral Autoregulation in Acute Ischemic Stroke Assessed from Spontaneous Blood Pressure Fluctuations. *Stroke* 2005;36:1684-1689
49. Hartung HP, Kieseier BC. The new therapeutic landscape in multiple sclerosis: exciting times and new perspectives. *Curr Opin Neurol* 2014;27:243-245
50. Freedman MS. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- $\beta$  therapy. *Eur J Neurol* 2014;21:377-387
51. [No authors listed]. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655-661
52. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III. multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-1276

53. Jacobs LD, Cookfair D, Rudick R et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294
54. [No authors listed]. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis. PRISM (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-1504
55. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20
56. Bencsik K, Fuvesi J, Friczka-Nagy Z et al. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:96-100
57. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:67-77
58. Panitch H, Goodin DS, Francis G et al. Randomized, comparative study of interferon  $\beta$ -1a treatment regimens in MS, The EVIDENCE trial. *Neurology* 2002;59:1496-1506
59. Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology* 2011;76:S26-S34
60. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R et al. A post-marketing study on interferon  $\beta$  1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1689-1692
61. Miralles AA, Fuentes B, Barreiro P, Diez-Tejedor E. Comparative clinical efficacy analysis between interferon beta 1-b and interferon beta 1-a. *J Neurol* 2000;247:III139

62. Öztekin N, Öztekin MF. An open-label trial comparing the effects of IFN  $\beta$ -1a (Rebif), (Avonex), and IFN  $\beta$ -1b (Betaferon) on the relapse rate, lesion load on MRI and disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of 24 months of therapy. *Mult Scler* 2001;7:S96
63. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D et al. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler* 2003;9:451-457
64. Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicenter, randomized, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903-914
65. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:327-340
66. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1b therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904
67. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678-684
68. Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-1582
69. Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249

70. Durelli L, Verdun E, Barbero P et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once weekly interferon beta-1b for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-1460
71. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006;129:584-594
72. Hutchinson M. Predicting and preventing the future: actively managing multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2009;9:133-143
73. Limmroth V, Putzki N, Kachuck NJ. The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:281-296
74. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L et al. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003;61:184-189
75. Río J, Nos C, Tintoré M et al. Defining the responses to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59:344-352
76. Pozzili C, Prosperini L, Clinical markers of therapeutic response to disease modifying drugs. *Neurol Sci* 2008;29:S211-S213
77. Río J, Castelló J, Rovira A et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon {beta} in MS. *Mult Scler* 2009;15:848-853
78. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16:1202-1209

79. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol.* 2015;72:152-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3537.
80. Gommer ED, Shijaku E, Mess WH, Reulen JPH. Dynamic cerebral autoregulation: different signal processing methods without influence on results and reproducibility. *Med Biol Eng Comput* 2010;48:1243-1250
81. Secher NH, van Lieshout JJ. Dynamic Cerebral Autoregulation and Monitoring Cerebral Perfusion. *Hypertension* 2010;56:189-190
82. Schramm P, Klein KU, Pape M et al. Serial measurement of static and dynamic cerebrovascular autoregulation after brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011;23:41-44
83. Lensch E, Jost WH. Autonomic Disorders in Multiple Sclerosis. *Autoimmune Dis* 2011;803841 Epub. 2011 Apr 17
84. Gonul M, Asil T, Balci K, Celik Y, Turgut N, Uzunca I. Changing cerebral blood flow velocity detected by transcranial Doppler ultrasound during head up tilt in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008;15:725-729
85. Özkan S, Uzuner N, Kutlu C, Özbabalik D, Özdemir G. The effect of methylprednisolone treatment on cerebral reactivity in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2006;13:214-217
86. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, Minagar A. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;309:75-78
87. Wuerfel J, Bellman-Strobl J, Brunecker P et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 2004;127:111-119

88. Wuerfel J, Paul F, Zipp F. Cerebral blood perfusion changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007;259:16-20
89. Feldman RD, Gros R. Rapid vascular effects of steroids – a question of balance? *Can J Cardiol* 2010;26[Suppl A]:22A-26A
90. Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD. Autonomic Neural Control of Dynamic Cerebral Autoregulation in Humans. *Circulation* 2002;106:1814-1820

## **7.2. Saját közlemények**



Nyilvántartási szám: DEENK/58/2015.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Mezei Zsolt  
Neptun kód: GDPCX8  
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10039129

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Mezei, Z.**, Oláh, L., Kardos, L., Kovács, R.K., Csiba, L., Csépany, T.: Cerebrovascular hemodynamic changes in multiple sclerosis patients during head-up tilt table test: Effect of high-dose intravenous steroid treatment.  
*J. Neurol.* 260 (9), 2335-2342, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6977-0>  
IF:3.841
2. **Mezei, Z.**, Bereczki, D., Rácz, L., Csiba, L., Csépany, T.: Can a physician predict the clinical response to first-line immunomodulatory treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis?  
*Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 8, 465-473, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S36771>  
IF:2





### További Közlemények

3. Csépany T., **Mezei Z.**, Csiba L.: Immunmoduláns kezeléssel szerzett tapasztalatok és ajánlások sclerosis multiplexben.  
*Orvostud. Ért.* 82 (2), 74-78, 2009.
4. **Mezei Z.**, Bereczki D., Csiba L., Csépany T.: A sclerosis multiplex funkcionális összetevő teszt alkalmazásának vizsgálata hosszú távon Debrecenben.  
*Ideggyogy. Szle.* 59 (11-12), 442-447, 2006.
5. Csépany T., **Mezei Z.**, Csiba L.: Az immunmoduláns kezelés tapasztalatai hosszú távon sclerosis multiplexben.  
*Orvtud. Ért.* 79 (3), 350-355, 2006.
6. **Mezei Z.**, Bereczki D., Csiba L., Csépany T.: A sclerosis multiplex összetett funkcionális index alkalmazhatóságának vizsgálata Debrecenben.  
*Ideggyogy. Szle.* 58 (3-4), 113-118, 2005.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,841**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,841**

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

Debrecen, 2015.03.12.



## **8. Tárgyszavak**

sclerosis multiplex, kezelés válasz, interferon béta, glatiramer-actetát, progresszió, vegetatív idegrendszer, tilt table teszt, kortikoszteroid

## **8. Key words**

multiple sclerosis, therapy response, interferon beta, glatiramer-acetate, progression, vegetative nervous system, tilt table test, corticosteroid

## **9. Köszönetnyilvánítás**

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Csépany Tünde Tanárnőnek, mindazt a sok segítséget, fáradozást és ösztönzést, melyet az elmúlt évek során kaptam a klinikai munkával és a tudományos tevékenységgel összefüggésben egyaránt, amely révén már orvostanhallgató koromtól fogva irányította és támogatta munkámat.

Köszönöm Csiba László Professor Úrnak, a Neurológiai Klinika igazgatójának, hogy támogatott és az intézetben lehetővé tette számomra a vizsgálatok elvégzését.

Köszönettel tartozom Dr. Oláh László Tanár Úrnak a cerebrovaszkuláris autoregulációs vizsgálatok elvégzéséhez és az eredmények kritikai elemzéséhez adott iránymutatásáért.

Az eredmények statisztikai értékelésében nyújtott segítségért Bereczki Dániel Professor Úrnak és Dr. Kardos Lászlónak, míg a vizsgálatok kivitelezésében Dr. Kovács Katalin Réka, Dr. Rácz Lilla, Virág Jánosné és Borók Józsefné segítségét szeretném megköszönni.

Végül, de nem utolsó sorban hálásan köszönök mindent az egész családomnak, hogy folyamatosan támogattak és bíztattak ez elmúlt időszakban

## **10. Függelék**

A függelék az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények különlenyomatait tartalmazza.