

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Dr. Oláh Csaba Zsolt

TÉMAVEZETŐK: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán

Prof. Dr. Bereczki Dániel



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2020

TARTALOMJEGYZÉK

1	RÖVIDÍTÉSEK	4
2	BEVEZETÉS	5
2.1	Kognitív funkciók	5
2.2	Kognitív diszfunkciók reumatológiai betegségekben	7
2.2.1	Beteg-és kontroll csoport	8
2.2.2	Szisztémás lupus erythematosus	9
2.2.3	Szisztémás sclerosis	10
2.3	Neurológiai eltérések és neuroradiológiai vizsgálatok	11
2.3.1	A perifériás idegrendszer eltérései	12
2.3.2	A gerinc eltérései	12
2.3.3	Agyi eltérések	13
2.3.4	A központi idegrendszer radiológiai vizsgálatai	14
2.3.5	Biológiai kezelés rheumatoid arthritisben	16
3	CÉLKITŰZÉSEK	17
3.1	Vizsgálataink alapvető felvetései	17
3.2	Célkitűzéseink	17
3.2.1	Első vizsgálat: komplex neuropszichológiai vizsgálat	17
3.2.2	Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat	18
4	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	19
4.1	<i>Első vizsgálat:</i> komplex neuropszichológiai vizsgálat	19
4.1.1	Betegek és kontroll csoport	19
4.1.2	Kognitív és pszichológiai tesztek	21
4.1.3	Életminőség tesztelés	23
4.1.4	Laboratóriumi vizsgálatok	23
4.1.5	Neuroradiológiai vizsgálatok	23
4.1.6	Statisztikai elemzés	24
4.2	<i>Második vizsgálat:</i> komplex neuroradiológiai vizsgálat	25
4.2.1	Betegek	25
4.2.2	Nyaki gerinc MR vizsgálat	26
4.2.3	Kéz röntgen vizsgálat	27
4.2.4	Laboratóriumi vizsgálatok	27
4.2.5	Statisztikai elemzés	28
5	EREDMÉNYEK	29
5.1	<i>Első vizsgálat:</i> komplex neuropszichológiai vizsgálat	29
5.1.1	Betegek összehasonlító elemzése	29
5.1.2	Kognitív tesztek eredményei	29
5.1.3	Kognitív tesztek és egyéb paraméterek összefüggései	35
5.1.4	Neuropszichológiai és neuroradiológiai összefüggések	36

5.1.5	Kognitív funkciókat befolyásoló tényezők	37
5.2	Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat	39
5.2.1	Betegek összehasonlító elemzése	39
5.2.2	Nyaki MR eltérések	39
5.2.3	MR, röntgen, labor és klinikai leletek összefüggései	41
6	MEGBESZÉLÉS	44
6.1	Első vizsgálat: komplex neuropszichológiai vizsgálat	44
6.2	Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat	46
7	KÖVETKEZTETÉSEK	49
8	IRODALOMJEGYZÉK	51
9	ÖSSZEFOGLALÁS	56
10	SUMMARY IN ENGLISH	57
11	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	58
12	TÁRGYSZAVAK	59
12.1.	Tárgyszavak	59
12.2.	Keywords in English	59
13	PUBLIKÁCIÓK	60

1. RÖVIDÍTÉSEK

AAS	atlanto-axialis subluxáció
ACM	arteria cerebri media
ACPA	anti-citrullinált protein antitest
BDI	Beck depresszió vizsgálat
BP	testi fájdalom
BVRT	Benton Visualis Felmérő Teszt
C.I.	első nyaki csigolya
C.II.	második nyaki csigolya
CCP	ciklikus citrullinált peptid
CRC	cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás
CRP	C-reaktív fehérje
CT	komputer tomográfiás vizsgálat
CTA	komputer tomográfiás angiográfia
DAS28	betegség aktivitási index 28 ízületben
DSA	digitális substrakciós angiográfia
ELISA	enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat
EULAR	European League Against Rheumatism
IFX	infliximab
GH	általános egészség
IgM	immunglobulin M
IMT	intima-media távolság
IQ	intelligencia érték
MH	mentális egészség
MOCA	Montreál Kognitív Felmérő Teszt
MR	mágneses rezonancia
MRA	mágneses rezonancia angiográfia
MTX	methotrexat
PF	fizikális funkció
RA	rheumatoid arthritis
RE	érzelmi állapot
RP	fizikális állapot
SF	szociális funkció
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SSc	szisztémás sclerosis
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TCD	transcranialis Doppler
TCZ	tocilizumab
TMT	trail making teszt
UH	ultrahang
vdHSS	van der Heijde-Sharp skála
VST	Victoria Stoop teszt
VT	vitalitás
WAIS	Wechsler Felnőtt Intelligencia Skála
We	véresejtsüppedés

2. BEVEZETÉS

2.1. Kognitív funkciók

A kognitív funkciók, képességek az értelmi működés alapelemei. A képességek két nagy csoportba oszthatók: közvetlen és közvetett megismerő folyamatokra (1, 2).

Közvetlen képességek:

- érzékelés (repció)
- észlelés (perpció)
- figyelem (szelekció)

A közvetlen képességek a pillanatnyi valóság felfogását, értelmezését teszik lehetővé. Az érzékelés a külvilág ingereinek felfogása az érzékszervek segítségével. Az érzékszervekre ható impulzusok által az agyban érzéklek jönnek létre. Az észlelés az érzékelések jelentéssel való felruházása, értelmezése. A figyelem, vagyis a valamire célzottan figyelés során az ingerek közül kiemeljük, elkülönítjük a fontos ingereket (1, 2).

Közvetett képességek:

- emlékezés (memória)
- képzelet (fantázia)
- gondolkodás

A közvetett képességek a pillanatnyilag jelen nem lévő valóság megismerését, felfogását teszik lehetővé. Emlékezés révén a korábbi észleléseinket tudjuk felidézni anélkül, hogy az eredeti kiváltó ingerek jelen lennének. Képzelet révén a valóság ismert elemei alapján új képeket hozunk létre. A gondolkodás a legmagasabb szintű mentális képesség. A gondolkodás új ismeretek szerzését, a valóság összefüggéseinek megértését és a problémák megoldását teszi lehetővé (1, 2).

A gondolkodás és képzelet bonyolultabb folyamataiban az emberek közötti jelentős eltérések lehetnek. A gondolkodás legmagasabb szintű, nagyon különleges

típusa az induktív és kombinatív gondolkodás. Az induktív gondolkodás az új tudás megszerzésének egyik legfontosabb eszköze, szoros kapcsolatban áll a probléma megoldással, az intelligenciával, a kritikai gondolkodással, a tanulási potenciállal. A nyelvtanulásban kiemelt szerepe van. A kombinatív gondolkodás az emberi értelem legbonyolultabb funkciója. Számos élethelyzetben, bonyolult problémamegoldásban és tudományos kutatásban egyaránt szerepet kap. A kombinatív gondolkodásra minden élethelyzetben szükség van, amikor meghatározott elemekből kell a feltételeknek megfelelő bonyolultabb dolgot alkotni. Meghatározó szerepe van a különböző alkotótevékenységekben, felfedezésekben, innovációkban és a fantázia működésében (2).

A két legjelentősebb komplex kognitív képesség az a kreativitás és intelligencia. Az intelligenciának számos definíciója létezik. Wechsler meghatározása szerint intelligencia az egyén globális képessége arra, hogy célszerűen cselekedjék, környezetében hatékonyan működjön, racionálisan gondolkodjon (1, 2).

A kognitív állapot megítélésékor mindig figyelembe kell venni az egyén korát és lakóhelyét. Jelentős mértékben befolyásolja a személyek kognitív paramétereit, hogy egy Los Angeles-i belvárosban, London kertvárosában, egy eszkimó faluban vagy egy afrikai törzsből nő fel és él az egyén. A kognitív képességek jelentős mértékben különböznek a különböző korcsoportokban, a koraalattal folyamatosan változnak. Csecsemő és gyerekkorban a kognitív funkciók nagyon gyorsan kialakulnak, javulnak, fejlődnek. A gyerekek kognitív paramétereit csak részben határozzák meg az öröklött tényezők, a genetikai háttér (3, 4). A gyerek- és fiatalkori kognitív paraméterek létrejöttében nagyon fontos szerepe van a szerzett, környezeti tényezőknek. Számos ikerkutatás igazolta, hogy a családi háttér, az iskolai oktatás és számos szociális komponens jelentős mértékben befolyásolja a gyerekek kognitív paramétereit (5, 6). Míg gyerekkorban a kognitív paraméterek folyamatosan javulnak időskorban az agyidegsejtek folyamatos elhalásával párhuzamosan a kognitív paraméterek is romlanak (2, 6).

A kognitív tesztek mindig egy adott pillanat állapotát rögzítik, és különböző kognitív paraméterek mérésére szolgálnak. A tudományos feldolgozás során ezek

eredményeit mindig korban, nemben, iskolázottságban azonos csoporttal kell összevetni (1, 2).

A kognitív állapotromlás mértékét és dinamikáját számos idegrendszeri betegség mellett jelentősen befolyásolhatja az idegrendszert nem közvetlenül érintő betegség is (például az atherosclerosis fokozódása révén az agyi keringés befolyásolásával). A betegségeknek a kognitív funkcióra kifejtett hatását az alkalmazott terápiák is jelentős mértékben befolyásolják. Bizonyos betegségek kezelése során alkalmazott új kezelési eljárások, gyógyszerek (például biológiai terápiák) bevezetésének pillanatában, a humán I-IV. fázisú vizsgálatok révén csak a farmakokinetikai és akut farmakodinámiás hatások ismertek. Az évek alatt történő folyamatos alkalmazásuknak azonban nem csak az alapbetegségre kifejtett jótékony hatása igazolható, hanem az egyéb szervekre kifejtett – általában közvetett – hatásai is mérhetővé válnak. Ezek lehetnek kedvezőek, de hosszú távon akár károsak is. A biológiai kezelések kognitív funkciókra kifejtett hosszútávú hatása nagyon érdekes területe a klinikai farmakológiának és klinikai kutatásnak. A mindennapos klinikai alkalmazásba számos kognitív teszt került be, illetve a kutatások során is számos tesztet alkalmaznak (7-10). Sok tesztnek a hivatalos magyar adaptációja is elérhető. Ha több különféle tesztet egyidejűleg alkalmazunk, akkor a vizsgált személyek kognitív állapotáról komplexebb képet kapunk. Az általunk használt kognitív tesztek a betegek és módszerek részben mutatjuk be (7-10).

2.2. Kognitív diszfunkciók krónikus autoimmun reumatológiai betegségben

Saját vizsgálatainkban a krónikus autoimmun reumatológiai betegségek közül a rheumatoid arthritist (RA) vizsgáltuk. Csakúgy, mint az egészséges embereknek, a betegeknek a napi aktivitásához normális kognitív funkció szükséges. E betegségek azonban kognitív diszfunkciókkal járhatnak (11, 12).

A legfontosabb kognitív funkciók a következők:

- orientáció
- figyelem, koncentráció

- ítélőképesség/problémamegoldó készség
- memória
- beszédképesség
- vizuális térbeli tájékozódás
- megoldó- végrehajtó készség

A krónikus betegeknek, mint az autoimmun gyulladással járó mozgásszervi betegeknek az intakt kognitív funkciók nagyon fontosak, hogy a mindennapjaikban boldoguljanak, az eltervezett dolgait intézni tudják, gyógyszereiket megfelelő módon szedik. A legtöbb ilyen betegség különböző fokú kognitív zavarral jár (11, 12).

2.2.1. Rheumatoid arthritis

Az RA számos neuropszichiátriai eltérést okoz (11-14). Különösen az idősebb RA-s betegek, akiknél a betegség régóta fennáll, stroke-rizikója fokozott, ami a gyulladással járó atherosclerosis következménye is lehet. Az RA-s betegekben fokozott mind az ischaemiás, mind a vérzéses stroke rizikója (14). A depresszió és/vagy az anxiétás a betegek kétharmadában alakul ki (14, 15). A kognitív tesztek során az RA-s betegek az egészségesekhez képest szignifikánsan rosszabb eredményt tudnak elérni (13, 15).

Még enyhe kognitív funkciócsökkenés is befolyásolhatja a betegek funkcionális életkilátásait és életminőségüket (13, 15, 16). A kognitív zavar befolyásolja a fájdalomküszöbüket és gyógyszereik hatásosságát (13). Kognitív funkcióromlás a fiatal RA-s betegekben is megjelenhet, akár már a betegség korai szakaszában (17, 18). A kognitív állapotromlás befolyásolhatja a betegek napi aktivitását, a kezelések hatásfokát és a betegek önellátását (13). Maede és munkatársai (13) a közelmúltban közölték az első RA-ban jelentkező kognitív funkciózavar szisztémás összefoglalóját. A gyulladással önmagában befolyással van az agyra, illetve a gyulladással járó citokinek által generált akcelerált atherosclerosis szintén kognitív zavart okoz az RA-s betegekben (13, 18-20). Az RA betegségaktivitása a szisztémás gyulladással révén ugyanúgy befolyásolja a kognitív állapotromlás kialakulásának mértékét/gyorsaságát, mint a depresszióé és szorongásé (13, 19). Egyes klinikai tünetek, mint a fájdalom, stressz, fáradtság, alvászavar, szerepet

játszanak az RA-ban kialakult kognitív zavar kialakulásában. Depresszióban romlik a koncentráció és a feladatmegoldó képesség (13, 19).

Az antireumatikus gyógyszerek közül a methotrexat (MTX) és a kortikoszteroidok befolyásolják a kognitív állapotromlás kialakulását és prognózisát. Ezen gyógyszerek hatása azonban ellentmondásos. Mind a MTX, mind a kortikoszteroid csökkenti a szisztémás gyulladást, és ez közvetve kedvező hatású lehet a kognitív funkcióra. Másrészt a MTX összefüggést mutat a kognitív állapotromlással, a hangulatzavar és zavartság kialakulásával, míg a kortikoszteroid negatív hatással van a memóriára és a hippocampus funkciójára (13, 21).

A kognitív funkció helyreállítása szempontjából a betegség aktivitásának kontrollja a legalapvetőbb kezelési lehetőség (2, 18). Bár előzetes vizsgálatok szerint az MTX ronthatja a kognitív állapotot, az MTX és a biológiai kezelés együtt csökkenti a betegség aktivitását, és ez felülírhatja a negatív hatást (13). Bár a gyulladáshoz vezető mediátorok szerepe játszanak az RA-ban kialakult kognitív zavarban, mégis nagyon kevés vizsgálat mérte fel az RA gyógyszerek kognitív funkciókra kifejtett hatását. Raftery és munkatársainak (22) vizsgálata alapján az adalimumab javította a teljes verbális és teljesítmény IQ-t, párhuzamosan a DAS28 érték javulásával. Camara és munkatársainak (23) vizsgálata azt igazolta, hogy az egereknek centrálisan adagolt etanercept javította az állatok szorongását. A gyógyszeres terápia és az egyénre szabott kognitív viselkedési terápia korai alkalmazása az RA-s betegeknél a kezelés indítását követő 5 évben csökkentette az egészségügyi szolgáltatások igénybevételét (24, 25).

2.2.2. Szisztémás lupus erythematosus

A lupus cerebritis a szisztémás lupus erythematosus (SLE) gyakori és változatos neuropszichiátriai manifesztációja. 1999-ben az Amerikai Reumatológiai Kollégium ad hoc bizottsága 19 olyan neuropszichiátriai szindrómát írt le, melyeket az SLE következményének tartottak (26). Ide tartozott a stroke, myelitis transversa, kognitív állapotromlás, zavart állapotok, hangulatzavarok. SLE-ben a kognitív diszfunkciót a különböző vizsgálatok a betegek 3-81%-ában igazolták (26, 27). A nagy szórás oka, hogy

nem standardizált vizsgáló eljárásokkal és tesztekkel mérték a betegeket. Érdekes aspektusa a kognitív állapot romlásnak, hogy alattomosan alakul ki, illetve hogy megjelenése és progressziója független az egyéb SLE tünetektől és általában nem reagál standard immunszuppresszióra. Az SLE betegek körében a kognitív állapotromlás valószínűleg aluldiagnosztizált és alábecsült lehet (27, 28). SLE-ben a kognitív állapotromlás háttérében állhat:

- stroke
- epilepsia
- depresszió és anxietas
- krónikus gyulladás
- neurotoxikus gyógyszeres kezelés (ciklofoszfamid, kortikoszteroid)

A gyulladásos reumatológiai betegségek közül a kognitív állapotromlás az SLE-ben a legkifejezettebb (27). A funkcionális MR vizsgálat SLE-s betegeknél egészségesekhez képest csökkent kognitív tevékenységeket igazolt (29). SLE-ben a leggyakoribb kognitív zavarok:

- beszédzavar
- memóriazavar
- figyelemzavar
- csökkent pszichoszomatikus sebesség.

Jelentős javulás érhető el az SLE-s betegek neuropszichiátriai állapotában a patológiás folyamatok feltárásával és kezelésével (30).

2.2.3. Szisztémás sclerosis

Szisztémás sclerosisban (SSc) az egyik legritkábban érintett szervrendszer a központi idegrendszer (11, 31). SSc-ben a kognitív állapotromlás ritka, viszont gyakori a depresszió, a szorongás és a hangulatzavarok. Szisztémás sclerosisban az érrendszer károsodása fontos kórélettani tényező, az arteriolák kóros eltérése epilepsziát és kognitív diszfunkciót okozhat. Minden ötödik SSc-s betegnél SLE vagy Sjögren szindróma is kialakul. Ez azért is fontos, mert e társbetegségek is befolyásolják a kognitív funkciót (11, 31). Az SSc Raynaud fenoménnal is együtt járhat és ilyenkor a hideg hatás indirekt módon

befolyásolhatja a cerebrális perfúziót. A kognitív állapotromlást nagyon kevés vizsgálat elemezte az SSc betegek körében (11, 31-33).

Azon krónikus autoimmun reumatológiai betegekben, akiknek a betegség-aktivitása magas, szervi károsodásuk van, vagy az iskolázottságuk alacsony, érdemes felmérni a kognitív funkciók állapotát. A szisztémás gyulladás csökkentése és a személyre szabott kognitív viselkedés-terápia hatásos lehet e kórképekben is (11, 24, 25).

2.3. Neurológiai eltérések és neuroradiológiai vizsgálatok rheumatoid arthritisben

A reumatoid arthritis (RA) krónikus gyulladásos megbetegedés, mely az ízületek gyulladását, tönkremenetelét okozhatja (34). Az RA a felnőtt lakosság 0,5-1%-át érinti, nőknél háromszor gyakoribb, mint férfiaknál. A betegség az ízületi érintettségen túl extraarticularis szövődményeket és társbetegségeket is okozhat. Az RA érintheti a bőrt (subcutan rheumatoid csomók), a tüdőt (száraz pleuritis, fibrózis), szemet (keratoconjunctivitis sicca, episcleritis, scleromalacia), csontrendszert (osteoporosis), szív-érrendszert (rheumatoid vasculitis, akcelerált gyulladásos atherosclerosis). Az RA-s betegek várható élettartama legalább 5-7 évvel kevesebb az átlagpopulációhoz képest (20, 34). Az RA-s betegek halálának két fő oka a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris halálozás, mely elsősorban az akcelerált atherosclerosis talaján alakul ki (20, 35, 36). Akcelerált atherosclerosis már a betegség bevezető, kezdeti stádiumában is igazolható (20, 37). Az RA közvetlenül és közvetve az idegrendszert is érinti (34, 38):

1. perifériás idegrendszer: polyneuropathia, mono-neuritis multiplex, alagút szindrómák
2. gerinc: C.I. C.II. destruktív elváltozások (atlanto-axialis subluxatio; AAS)
3. agy: strukturális és funkcionális elváltozások (főleg az agyi keringés változása következtében)

2.3.1. A perifériás idegrendszer eltérései

A perifériás idegrendszer szintjén polyneuropathiás tünetek és kompressziós szindrómák jelentkezhetnek. Leggyakrabban a csukló synovitisét kísérő carpalis alagút szindrómával találkozhatunk. Emellett tarsalis és cubitalis alagút szindrómák is jelentkezhetnek. Az RA talaján kialakult polyneuropathia kesztyű és zokniszerű zsibbadást, ritkábban fájdalmat okoz. Ennek hátterében a vasa nervosum vasculitise áll [38].

2.3.2. A gerinc eltérései

Az RA-s betegek 20-70 %-ánál nyaki gerinc eltérés is igazolható, amely megjelenhet már a betegség korai szakaszában is (38-41). Az atlanto-occipitalis és atlanto-axiális ízületek speciális gerinc szakaszok, mivel itt nincs intervertebralis discus csak synovialis ízületek. Emiatt az RA a nyaki gerinc szakaszt érinti a leggyakrabban (40-42). Az RA erozív pannusképződése krónikus synovitissel jár ami odontoid eróziót, ligamentum gyengeséget, gerinc instabilitást és atlanto-axiális subluxatiót (AAS) eredményezhet (41, 42). Az AAS lehet anterior, posterior és verticalis. Az anterior AAS a leggyakoribb forma és fő oka a szalag gyengesége. A posterior és verticalis AAS jóval ritkábban igazolható. Posterior AAS a dens eróziója következtében alakul ki és az anterior AAS-hez képest nagyobb a rizikója a gerincvelő kompresszióknak. Verticalis AAS a vertebralis destrukció következménye és basalis impressiót okoz (41-44).

Az RA lefolyása során a nyaki gerinc elváltozásai a neurológiai struktúrák adaptálódása következtében hosszú ideig nem okoznak klinikai tüneteket (43, 44). Neurológiai tünetek nem jelennek meg, amíg az AAS el nem éri a 10 mm-t (43, 44). Az AAS leggyakoribb jele a tarkótáji fájdalom, bár ez hiányozhat azon betegeknél is, akiknél már instabilitás is igazolható (43, 44). Szédülés, fülzúgás és nyelészavar szintén jelentkezhet (43, 45). Tünetmentes betegeknél a funkcionális nyaki gerinc röntgen és nyaki MR vizsgálat feltárhat olyan eltéréseket, amelyek hirtelen mozdulat, traumás vagy altatásos repozíció során már tüneteket, neurológiai eltéréseket okozhatnak (41-44, 46, 47). Műtéteknél az altatás során alkalmazott izomlazítók a nyaki izmok tónusának kiesését eredményezik, ami tovább növeli a gerincvelő-kompresszió esélyét. Ezért az RA-s betegek

műtét előtti kivizsgálása során feltétlenül szükséges a nyaki gerinc képalkotó vizsgálata (47, 48).

A gerincvelő kompresszió a legsúlyosabb komplikáció. A myelopathia okozhat súlyos fájdalmat, irreverzibilis bénulást, légzési zavart és következményes halált is (43, 49). Ennek következtében a korai diagnózisnak és helyes kezelésnek nagy jelentősége van. Idegsebészeti műtét jön szóba neurológiai kiesés vagy tűrhetetlen fájdalom esetén (49). A jelenleg érvényes EULAR (European League Against Rheumatism) ajánlás szerint a nyaki gerinc elsődleges vizsgáló eljárása a laterális és funkcionális nyaki gerinc röntgenvizsgálata (47). Az MR sokkal érzékenyebb vizsgáló eljárás az röntgenhez képest, ábrázolja az ízületeknek és lágyrész képleteknek korai strukturális károsodásait, korai stádiumban látható periodontalis synovitis, fibrosus pannus képződés és odontoid erózió. MR vizsgálattal nemcsak laterális, hanem sagittális és coronalis síkokban is vizsgálhatóak a nyaki gerinc képletek, a lágyrész képletek, az epiduralis tér, az idegyökök és gerincvelő. MR vizsgálatot kell végezni neurológiai tünetek esetén illetve tervezett nyaki műtétet megelőzően (47, 50).

Az RA megfelelő, korai és agresszív kezelése esetén a nyaki gerincszakasz érintettsége nagyon ritka. A kezelés korai bevezetésével meg tudjuk akadályozni a porcanyag strukturális károsodásait és a szalagok megnyúlását (34, 43). Fontos cél, hogy kiszűrjük azon RA-s betegeket akiknél a nyaki gerinc elváltozások speciális kezelést vagy műtétet igényelnek és ezt lehetőleg a neurológiai károsodások előtt kell igazolnunk (51). Az irodalomban csak néhány tanulmányt találtunk melyek a célzott (biológiai) terápiával kezelt RA-s betegek nyaki gerinc elváltozásait vizsgálta (51-53).

2.3.3. Agyi eltérések

Az akcelerált atherosclerosis miatt a cerebrovaszkuláris mortalitás nagyon magas az RA-s betegek körében: 50-60%-kal emelkedett az átlag populációhoz képest (20, 35, 37). Az Európai Kardiológiai Társaság irányelve szerint a cerebrovaszkuláris betegség független rizikófaktora az RA (54). A stroke morbiditása és mortalitása szintén emelkedett az RA-s betegek körében (55-57). Mind a vérzéses, mind a lágylásos stroke aránya

növekedett, de e betegcsoporton belül is a stroke 85%-a lágyulós jellegű (57). Mind a lágyulós, mind a vérzéses stroke az arteria cerebri media (ACM) ellátási területén jelentkezik. Agyvérzés esetén általában egy kis agyi ér a vérzésforrás. A lágyulós stroke-nak három fő oka lehet: a szívben lévő vegetációból vagy thrombusból leszakadt embolus; az arteria carotis communis és arteria carotis interna területén kialakult, szűkületet okozó atherogén plakkból leszakadt embolus; intracranialis szűkület talaján kialakult elzáródás. Kaukázusi rasszban a harmadik ok extrém ritka, míg pl. Kínában ez az egyik vezető ok (58, 59).

Az RA-val összefüggő gyulladásos ateroszklerózis hajlamosít mind az agyvérzésre mind az agylágyulásra, így az RA-ban a stroke kockázata 1,5-2-szeresére nő (57). Az elmúlt 5 évben forradalmian megváltozott az akut lágyulós stroke kezelése, a trombolízis és mechanikus thrombectomia révén a betegek agyi erei újranyithatók, így súlyos beszédzavaruk és bénulásuk percekben belül rendeződhet (60). Az RA az agy strukturális és funkcionális állapotára közvetve az agyi keringés romlása által fejti ki hatását (60).

Érdekes új aspektusa az RA és idegrendszer kapcsolatának, hogy az egyik innovatív új kezelési eljárás során idegstruktúra stimulálással lehet a betegség progresszióját jelentős mértékben csökkenteni. A nervus vagus elektromos ingerlésével nagyon kedvező klinikai javulást igazoltak az ízületi elváltozások tekintetében számos kezdeti vizsgálat során (61).

2.3.4. A központi idegrendszer radiológiai vizsgálata

A nyaki gerinc vizsgálóeljárásai a röntgen, CT és MR vizsgálat (62). A röntgenvizsgálat a nyaki gerinc csigolyák durva degeneratív elváltozásait, töréseit és a nyaki gerinc instabilitását tudják igazolni, számos korábbi RA tanulmányban a nyaki gerincet ezzel vizsgálták (62, 63). A CT vizsgálattal már pontosabban láthatóak a nyaki csigolyák degeneratív és traumás eltérései és a gerincvelő és az ideggyökök is ábrázolódnak (63). A nyaki gerinc "gold standard" vizsgálóeljárása az MR vizsgálat. MR vizsgálattal lehet legpontosabban diagnosztizálni a nyaki szakaszt érintő degeneratív, gyulladásos, tumoros elváltozásokat, pontosan megítélhetők a gerincvelő és a kilépő cervicalis ideggyökök (62). A nyaki gerincet érintő legtöbb idegsebészeti műtét előtt is okvetlenül MR vizsgálatot kell végezni. Csak néhány különleges törés esetén ad több

információt a CT vizsgálat és vaszkuláris malformációk esetén a digitális subsztakciós angiográfia (DSA). Az MR vizsgálat előnye, hogy a csigolyák mellett az ízületek, porckorongok, lágyszövetek, nervusok és myelon is pontosan megítélhető (62).

Az agyi struktúrák kimutatására a CT és az MR vizsgálat alkalmas. Az agyi MR vizsgálat sokkal pontosabban ábrázolja a cerebrumot érintő eltéréseket (lágyszövetek, vérzések, hydrocephalus, daganat, tályog stb.). Az MR vizsgálat nagy előnye, hogy nem jár sugárzással, hátránya a CT-hez képest, hogy hosszabb ideig tart. Klausztrófóbiásokon nem lehet elvégezni, és kontraindikált régebbi fém-implantátumok és pacemakeres esetén is. Az MR felvételen vaszkuláris lézióknak tarthatók azok a T2 és Flair szekvenciákon hiperintenzív léziók, amelyek nem specifikusak más fehérállomány-betegségekre (64).

A nyaki nagyerek kimutatására alkalmas eljárások az mágneses rezonancia angiográfia (MRA), computer tomográfia angiográfia (CTA), DSA és az ultrahang (UH) vizsgálat (65). Az arteria carotis interna és communis szűrővizsgálatának az UH vizsgálat kiválóan alkalmas. UH-val megítélhetőek a strukturális és áramlási paraméterek, nem jár sugárzással, nem szükséges kontrasztanyag sem (65). Carotis UH során megítélhető az atherosclerosis jellege, az érszűkület mértéke és az intima-média vastagság, mely a lágyszövetes stroke független indikátora (65).

A CTA, MRA, DSA és transcraniális Doppler UH (TCD) vizsgálatok alkalmasok az agyi erek és érelváltozások kimutatására (66, 67). Az agyi erek "gold standard", vizsgáló eljárása a DSA vizsgálat, amely pontosan ábrázolja az agyi erek szűkületeit, elzáródásait, speciális érmalformációkat és aneurysmákat. A vizsgálat invazív, kontrasztanyag adással és sugárterheléssel jár (66). Az elmúlt évtizedben a DSA vizsgálat diagnosztikus alkalmazása jelentősen háttérbe szorult, inkább az intervenciós neuroradiológiai beavatkozások, műtétek színterévé vált. Az agyi CTA és MRA vizsgálattal az agyi erek szűkületei és elzáródásai jó specificitással és szenzitivitással kimutathatóak. A CTA sugárterheléssel és kontrasztanyag adással jár, az MRA hosszabb időt vesz igénybe. A TCD egy noninvazív, könnyen, akár ágy mellett is kivitelezhető, olcsó vizsgálóeljárás, mellyel az agyi erek dinamikus vizsgálatát lehet valós időben megvalósítani (66-68). A többi képalkotó vizsgálattal szemben nemcsak anatómiai, hanem patofiziológiai információkat is kapunk általa (67, 69). A TCD alkalmas az agyi autoreguláció vizsgálatára, az agyi erek

dinamikus monitorozására, az emelkedett cerebrovaszkuláris rezisztencia, a hyperdinamiás áramlás és vasospasmus kimutatására (67, 69, 70). TCD-vel jól vizsgálhatók az ACM-k. Ezeknek a legnagyobb a vérellátási agyterülete, és itt következnek be a legnagyobb arányban az agylágyulások és vérzések is. TCD végzése során a véráramlási (csúcshisztolés, illetve végdiasztolés) sebességek mellett a pulzatilitási és rezisztencia-indexből az agyi keringés számos aspektusa (70). A hiperventillációval és légzésvisszatartással végzett funkcionális TCD vizsgálat során meghatározható a cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás (CRC), ami a prekapilláris rezisztencia erek működéséről, a vaszkuláris autoreguláció állapotáról ad pontos információt. Ha az agyi erek CRC értéke csökken, az fenyegető jelnek tekinthető a lágyulások stroke-ot illetően még akkor is, ha a vizsgált személy tünet- és panaszmentes (67, 69, 70).

2.3.5. Biológiai kezelés rheumatoid arthritiszben

Azon rheumatoid arthritises betegeket kezeljük biológiai kezeléssel, akiknek aktív RA betegségük van, mert nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre. Azért ezeket a szereket választottuk, mert mindkettőt infúzió formájában kapják a betegek, így 100%-os együttműködés érhető el.

Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest, melyet rekombináns DNS-technológiával állítanak elő. Az antitest nagy affinitással kötődik a TNF alfa mind az oldható, mind a transzmembrán formájához és gátolja meg a TNF alfa funkcionális aktivitását, mely a rheumatoid arthritis patomechanizmusában vezető szerepet játszó citokin. Az infliximabbal történő kezelés csökkenti a gyulladást okozó sejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére, továbbá a celluláris adhéziót, a kemotaxist és a szöveti degradációt befolyásoló molekulák expresszióját.

A tocilizumab humanizált, IgG1 monoklonális antitest, humán interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist, melyet kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő. A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz. Az IL-6 –t T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek.

3. CÉLKITÚZÉSEK

3.1. Vizsgálataink alapvető feltevései:

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

3.2. Célkitűzéseink

3.2.1. Első vizsgálat: komplex neuropszichológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

Fő célok:

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

Kiegészítő célok:

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

3.2.2. Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

Fő célok:

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

Kiegészítő célok:

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

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1 Első vizsgálat: komplex neuropszichiátriai vizsgálat rheumatoid arthritisben

4.1.1 Betegek és kontroll csoport

Összesen 60 RA-s beteget választottunk be, akik a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Reumatológiai Osztályán álltak kezelés és gondozás alatt.

A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak:

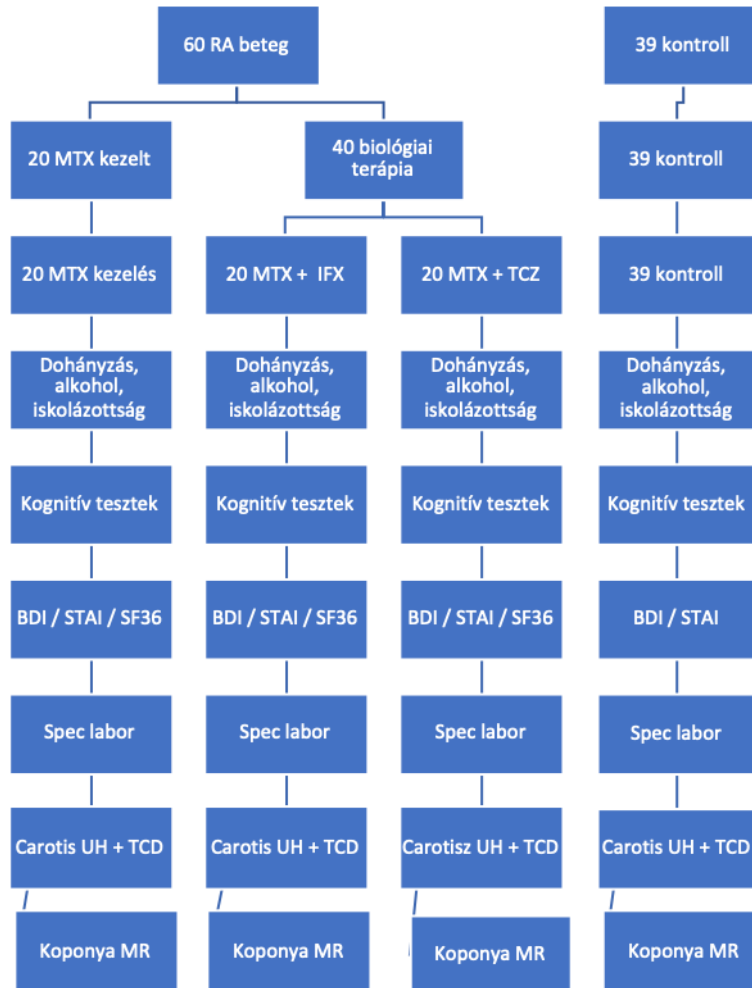
- 18 év vagy idősebb kor
- női nem
- igazolt RA betegség
- a vizsgálat előtti 6 hónapban MTX, kortikoszteroid és biológiai terápia stabil dózisa
- a beleegyező nyilatkozat aláírása

A kizárási kritériumok az alábbiak voltak:

- terhesség
- szoptatás
- korábbi cerebrovascularis betegség
- mentális betegség
- korábbi koponya sérülés
- ismert depresszió vagy hangulatzavar
- fém implantátum
- klausztrófóbia

Húsz beteg biológiai terápiában nem, csak MTX monoterápiában ($7,2\pm 4,9$ év) részesült. Az MTX átlagos dózisa $14,1\pm 4,4$ mg/hét volt. A biológiai kezelésben részesült 40 betegből 20 beteg elsődleges biológiai kezelésként infliximabot (IFX), a másik 20 beteg tocilizumabot (TCZ) kapott MTX-tal kombinációban. A biológiai kezelés időtartama $4,0\pm 2,0$ év volt. Olyan betegeket válogattunk be, akik intravénásan kapták a biológiai kezelést, azért, hogy növeljük a betegek együttműködését és a terápiás kontrollt. Az MTX és biológiai terápiák dózisa minimum 3 hónapig stabil volt. A betegség aktivitást DAS28

index és We érték alapján minden betegnél 3 havonta ellenőriztük és 12 hónap alatt mért 5 érték átlagával számoltunk a kiértékelés során. A kontroll csoportba 39 egészséges nőt válogattunk be, ők korábban kórházunkban egy CV szűrőprogramban vettek részt (1. ábra).



1. ábra Az első vizsgálat diagramja

A kontroll csoport beválasztási és kizárási kritériumai megegyeztek a betegcsoportnál leírtakkal. A kontroll csoport átlagéletkora $60,2 \pm 6,7$ év volt. Ez nem különbözött jelentősen a betegcsoport életkorához képest. Az RA-s betegek életminőségi (SF-36) értékeit a hivatalosan közölt és publikus (korban és nemben megegyező) magyar átlaghoz hasonlítottuk (71). A kontroll csoportban is felmértük az iskolázottságot, a dohányzási szokásokat és az alkoholfogyasztást (1. táblázat).

1. táblázat Betegek és kontroll csoport alapadatai és laboratóriumi értékei

	RA	RA (MTX)	RA (biológiai)	Kontroll
n	60	20	40	39
kor (év)	60,7±9,5	61,3±9,1	60,4±9,8	60,2±6,7
nem (nő)	60	20	20	39
betegség hossz (év)	11,6±7,6	11,8±8,6	11,6±7,1	-
RF pozitívitás (%)	70%	82%	66%	-
anti-CCP pozitívitás (%)	65%	75%	64%	-
MTX kezelés (év)	6,7±4,1	7,2±4,9	6,4±3,6	-
MTX dózis (mg/hét)	14,9±5,5	14,1±4,4	15,3±5,9	-
biológiai kezelés (év)	4,0±2,0	-	4,0±2,0	-
DAS28-We	2,50±0,87	2,89±0,80	2,30±0,78	-
We (mm/h)	17,7±15,9	20,3±16,6	16,4±15,7	-
CRP (mg/l)	5,2±7,7	8,5±10,9	3,5±4,7	-
iskolai évek	11,4±3,0	12,5±2,7	10,8±3,0	12,3±1,8
dohányzás (%)	10/63 (15,9)	5/21 (23,8)	5/42 (11,9)	2/28 (7,1)
alkohol fogyasztás (%)	6/63 (9,5)	2/21 (9,5)	4/42 (9,5)	9/28 (32,1)

A vizsgálat előtt a Miskolci Egyetem Regionális Etikai Bizottságától engedélyt kértünk és kaptunk. Az engedély száma: 1046-63/2015. Minden beteg és egészséges önkéntes aláírta a beleegyező nyilatkozatot. A teljes vizsgálat alatt a Helsinkai Nyilatkozat elvei szerint jártunk el.

4.1.2 Kognitív és pszichológiai tesztek

A vizsgálat során magyar nyelvre lefordított nemzetközi tesztek használtunk (2. táblázat) (71).

4.1.2.1. Mentális képesség

Montreal kognitív felmérő teszttel (MOCA) meghatározható a mentális képesség és általa az enyhe kognitív funkcióromlás is igazolható. Az értéke 0-30 között változik, magasabb értékek jobb kognitív készségekre utalnak. Ha az érték 26 vagy magasabb, akkor azt normálisnak tekintjük (72).

4.1.2.2. Figyelem/koncentráció

A Wechsler Felnőtt Intelligencia Skála (WAIS) teszt a vizuális percepcionális funkciót méri, a vizuális-motoros ügyességet és sebességet (73, 74).

A " Trail making teszt" (TMT) a vizuális figyelmet, a vizuális felfogóképesség sebességét, a mentális rugalmasságot, a végrehajtó funkciót vizsgálja. Számokat és betűket kell megfelelő sorrendbe összekötni. Gyorsabb megoldás jobb funkcióra utal (72).

4.1.2.3. Végrehajtó funkciók

A Victoria Stroop Teszt (VST) egy rövid verziója a STROOP tesztnek. A VST 24 részfeladatot tartalmaz. A végrehajtó funkciót tudjuk komplexen mérni általa (74).

4.1.2.4. Memória

A Benton vizuális retenció (BVRT) tesztrel a betegek rövid idejű vizuális memóriáját tudjuk mérni. Rövid ideig 10 geometriai ábrát, figurát mutatunk a betegeknek, amit pontosan le kell rajzolni (75).

4.1.2.5. Anxietas

A Spielberger-féle State-Tait Anxietas Felmérő teszt (STAI) általánosan elfogadott és használt szorongás önkítöltő teszt, mely számos feladattípust tartalmaz. A beteg jelenlegi státusza (STAI-S) és általános jellemvonása (STAI-T) is meghatározható általa (76).

4.1.2.6. Depresszió

A Beck Depresszió Vizsgálat (BDI) teszt önkítöltő jellegű, mely a depresszív viselkedést és tüneteket méri fel (77).

4.1.3 Életminőség vizsgálat

Vizsgálatunk során az SF-36 magyar validált tesztjét használtuk fel. Az SF-36 általános egészségfelmérő teszttel 8 tényező mérhető fel (71, 78):

- fizikális funkció (PF)
- fizikális állapot (RP)
- fájdalom (BP)
- általános egészség (GH)
- vitalitás (VT)
- szociális funkció (SF)
- érzelmi állapot (RE)
- mentális egészség (MH)

Minden érték 0 és 100 között lehet, alacsonyabb érték rosszabb állapotra utal. A mentális állapot 4 komponensből épül fel, a fizikális állapot szintén 4 összetevőből adódik (71).

4.1.4 Laboratóriumi vizsgálatok

A szérum rheumatoid faktor (RF) IgM-et és a magas szenzitivitású CRP-t (hsCRP) kvantitatív nephelometriával (Cobas Mira Plus Roche) mértük. Ha az RF érték nagyobb volt, mint 50 IU/ml, akkor szeropozitivitást véleményeztünk. 5mg/l érték fölött tartottuk CRP-t emelkedettnek. Második generációs anti-CCP ELISA-val (Euro Diagnosztika, Arnheim) határoztuk meg a szérumból az anti-CCP autoantitesteket. Szeropozitívnak akkor tekintettük, ha az érték 25 IU/ml fölött volt. A vérsejtsüllyedést (We) a hagyományos Westergren módszerrel határoztuk meg. A DAS28 és We értéket minden betegnél 5 alkalommal mértük és ezek átlagával számoltunk.

4.1.5 Neuroradiológiai vizsgálatok

4.1.5.1. Transcranialis Doppler vizsgálat

TCD vizsgálattal az ACM keringését mértük, a vizsgálatokat Multi-Dop T Digital (DWL GmbH, Singen) készülékkel végeztük. Funkcionális vizsgálat során az erek vasokonstriktív és vasodilatációs képességét hyperventillációval és légzésvisszatartással mértük. Normál értéknek tekintettük, ha inger hatására 30 %-ot meghaladó vasodilatációt

értékelünk (69, 79). A vizsgálatokat nagyon képzett radiográfus végezte és neuroradiológus értékelte ki.

4.1.5.2. Arteria carotis ultrahang vizsgálata

Az arteria carotis internákban és communisokban a keringést VividE (GE Healthcare) ultrahang készülékekkel és 8 MHz lineáris transducerrel mértük. Mindkét oldali arteria carotis internáról és communisról High resolution B módú ultrahang vizsgálatot végeztünk. Az intima media vastagságokat a szakmai kritériumok szerint mértük 5 helyen mindkét oldalon és ezek átlagát vettük (80). Minden látható plakkot feljegyeztünk. Minden vizsgálatot szonográfiában nagyon jártas neurológus végzett.

4.1.5.3. Agyi MR vizsgálatok

A 60 RA-s betegből 49 betegnél készült koponya MR vizsgálat Siemens Magnetom Verio 3T készülékkel. A T2 (axialis), FLAIR (axialis), diffúzió (axialis), T1 3D (axialis, coronalis, sagittalis) és a T2 (sagittalis) paramétereiket határoztuk meg az RA betegekben és a kontrollokban.

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

4.1.6 Statisztikai elemzés

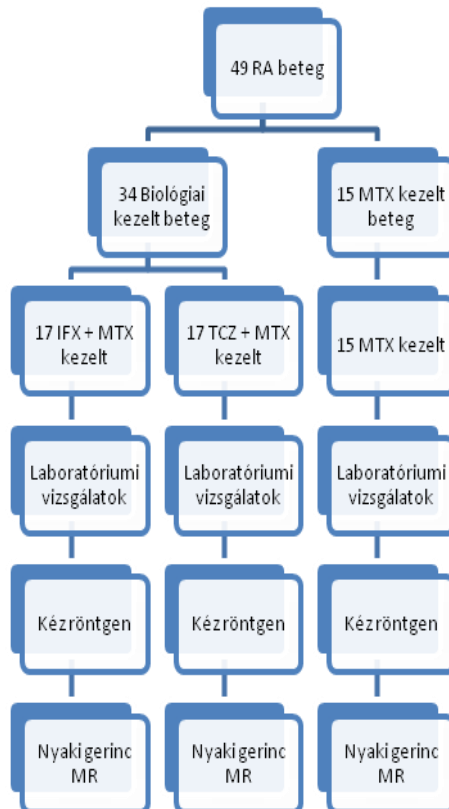
Statisztikai analízishez az IBM SPSS22 szoftvert használtuk. A folytonos adatokat átlag±szórás, a kategórikusakat az előfordulások számával és százalékkal fejeztük ki. A változók eloszlásának meghatározáshoz Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A különbségeket Mann-Whitney tesztet vizsgáltuk meg, a korrelációhoz Spearman-féle analízist használtunk. Többszörös lineáris regresszióval prognosztikus faktorokat

kerestünk a kognitív tesztek eredményéhez, és a magyarázó változók függetlenségét vizsgáltunk. Ha p értéke kisebb volt, mint 0,05, akkor tekintettük az összefüggéseket szignifikánsnak.

4.2 Második vizsgálat: neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

4.2.1. Betegek

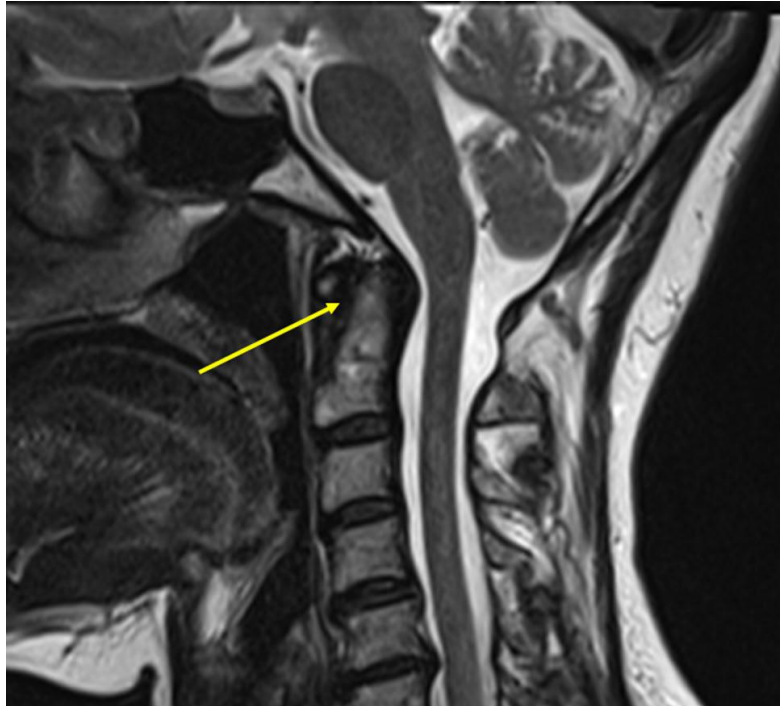
Összesen 49 RA-s beteget a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Oktató Kórház beteg anyagából választottunk ki. A betegek stabil remisszióban voltak, vagy betegség aktivitásuk alacsony volt. Egyik betegnek sem volt nyaki fájdalma vagy neurológiai tünete. Minden beteg nő volt, az átlag életkor $60,9 \pm 8,5$ (43-78) év volt. Az átlagos betegségstartam $9,0 \pm 6,7$ (0,5-36) év volt. A betegek 71%-a volt IgM RF pozitív, 67%-uk volt anti-CCP pozitív. A betegek közül 15 nem kapott biológiai terápiát. Ők az MTX kezelést $6,4 \pm 4,3$ (0,5-15) éven keresztül kapták, melynek átlagos dózisa $15,0 \pm 4,6$ mg/hét volt. A 34 biológiai terápiával kezelt beteg közül 17 kapott IFX első vonalbeli kezelést, míg 17-en TCZ-t, mint második vonalbeli biológiai terápiát kaptak (miután az anti-TNF terápia hatástalan volt). A biológiai kezelésben részesült beteget is kaptak MTX kezelést. Az átlagos biológiai kezelés időtartama $5,1 \pm 1,9$ (1-10) év, míg az MTX terápia átlagos ideje náluk $5,8 \pm 3,0$ (0,5-12) év volt és az átlagos dózisa $14,78 \pm 6,35$ mg/hét volt. Minden beteg a vizsgálatot megelőző 3 évben 3 havonta szakorvosi felülvizsgálaton vett részt. A Miskolci Egyetem regionális etikai engedélyének birtokában kezdtük el a vizsgálatunkat, melynek száma 1046/63/2015. Minden beteg aláírta a beleegyező nyilatkozatot, a vizsgálatokat a Helsinki Deklaráció elvei alapján végeztük. A vizsgálat folyamat diagramja az 2. ábrán látható.



2. ábra. A második vizsgálat folyamat diagramja

4.2.2. Nyaki gerinc MR vizsgálat

Mind a 49 betegnek a nyaki MR vizsgálata azonos standard neutralis pozícióban készült. Az atlant és axist érintő gyulladásos eredetű elváltozásokat vizsgáltuk. Minden beteget ugyanazzal a 3T Siemens Magnetom Verio készüléken vizsgáltuk és ugyanazokat a szekvenciákat és síkokat alkalmaztuk. Az MR leleteket egy radiológus és neuroradiológus egymástól függetlenül értékelte. Összesen 3 paraméter jelenlétét vagy hiányát véleményyeztük: AAS, odontoid erózió és periodontalis lágyrész megvastagodás (3. ábra). Az AAS definíciója szerint az atlanto-dentalis távolság, amin a dens elülső felszín és a C.I. posterior felszín távolságot értjük, ami normális esetben 3 mm-nél kisebb. Ha ez az érték 3,5 mm, akkor instabilitásról beszélünk, 10 mm felett idegsebészeti műtét indokolt. Egyik betegünkönél sem történt nyaki röntgenvizsgálat, minden beteg nyaki állapotát csak MR alapján értékeltük.



3. ábra Odontoid erózió és periodontális lágyrész eltérés (nyíl)

4.2.3. Kéz röntgen vizsgálat

Minden betegnél készült összehasonlító kéz röntgenfelvétel a nyaki MR-rel egyidőben. Ezen röntgen vizsgálatokkal következtettünk a betegség progressiójának fokára. Az eróziókat a módosított van der Heijde-Sharp elv alapján értékeltük. Minden ízületet osztályoztunk: a normális 0 pontot, a maximálisan deformált ízület 5 pontot kapott. Minden röntgenfelvételt egy radiológus és egy reumatológus függetlenül értékelt és az értékeket átlagoltuk.

4.2.4. Laboratóriumi vizsgálatok

A szérum IgM RF-t, hsCRP-t, anti- CCP autoantitesteket és a DAS28-at az első vizsgálatnál leírt módon határoztuk meg és értékeltük.

4.2.5. Statisztikai elemzés

Statisztikai elemzés során az IBM SPSS25 Software-t használtuk. A folytonos adatokat átlag±szórás értékkel, a kategórikusakat az előfordulások számával és százalékkal fejeztük ki. A változók eloszlásának meghatározáshoz Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A különbségeket független mintás t-teszttel vagy Mann-Whitney teszttel határoztuk meg. Két csoport közötti variabilitást χ^2 és Fisher-féle exact teszttel vetettük össze. Ha p értéke kisebb volt, mint 0,05, akkor tekintettük az összefüggéseket, különbségeket szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Első vizsgálat: komplex neuropszichológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

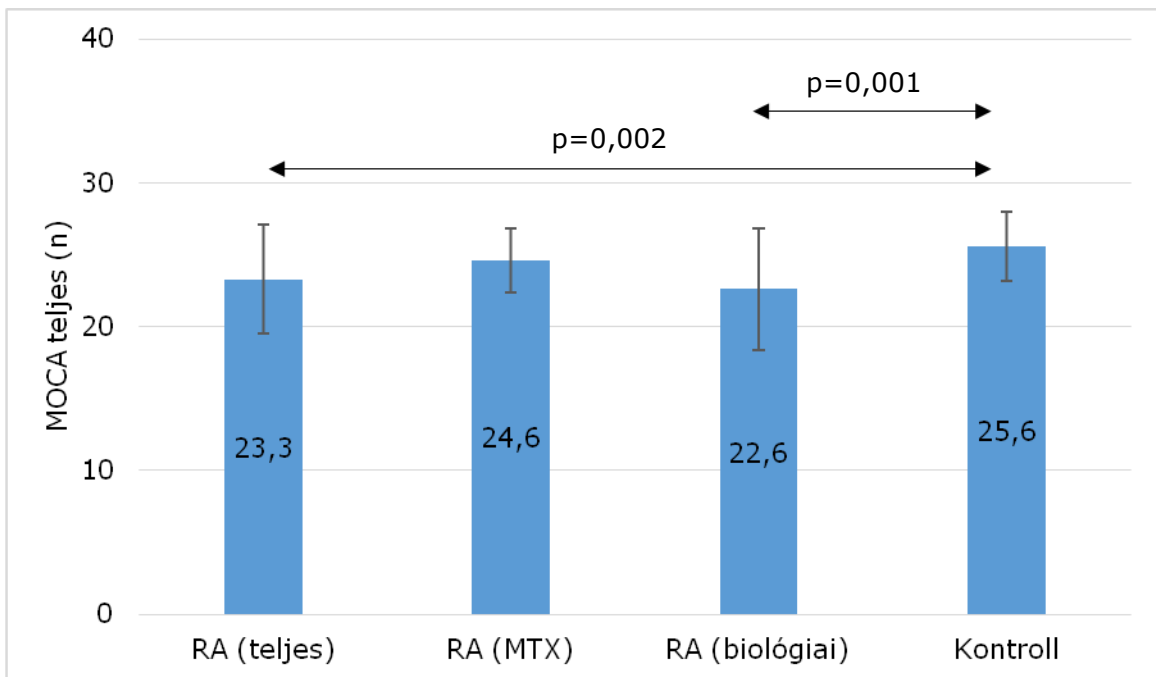
5.1.1. A betegek és kontrollok összehasonlító elemzése

A legfontosabb alapadatok az 1. táblázatban láthatóak. Az átlag életkoruk $60,7 \pm 9,5$ (27-78) év volt, az átlagos betegség-hossz $11,6 \pm 7,6$ (2-36) év volt. A betegek 70 %-a volt IgM rheumatoid faktor pozitív és 65%-uk anti-CCP2 pozitív. Iskolázottság tekintetében nem volt különbség az RA-ás betegek és kontroll csoport között. A biológiai csoportba tartozó betegek iskolázottsága ($10,8 \pm 3$ év) alacsonyabb volt a MTX csoporthoz ($12,5 \pm 2,7$ év) és a kontroll csoporthoz ($12,3 \pm 1,8$ év) képest (1-es táblázat).

Az RA-s betegeknél a kontroll csoporthoz képest magasabb volt a dohányosok aránya. Minden negyedik kontroll személy fogyasztott rendszeresen alkoholt, míg az RA-ás betegeknek 8,3%-a. ($p < 0,05$). Az arteria carotis communis plakkot 33 RA-s betegnél igazoltuk ultrahang vizsgálattal. A koponya MR vizsgálaton az RA-s betegek 46,9 %-ánál, míg a kontroll csoport 23,5%-ánál igazolódott legalább egy vaszkuláris lézió a bal agyféltekében ($p=0,03$). Ehhez hasonlóan 23 RA-ás betegnél (46,9%), de csak a kontroll csoport 20,6 %-ánál igazolódott legalább egy MR-el kimutatható vaszkuláris lézió a jobb oldali hemispheriumban ($p=0,014$). Az RA-ás betegek 26,5%-ánál míg a kontroll csoport 2,9%-ánál igazolódott MR vizsgálattal cerebrális atrophia ($p=0,005$).

5.1.2. Kognitív tesztek eredményei

A MOCA eredmény szignifikánsan alacsonyabb volt az RA-s betegeknél ($p=0,002$) és a biológiailag kezelt csoportban is ($p=0,001$), mint a kontroll csoportban (2. táblázat, 4. ábra).

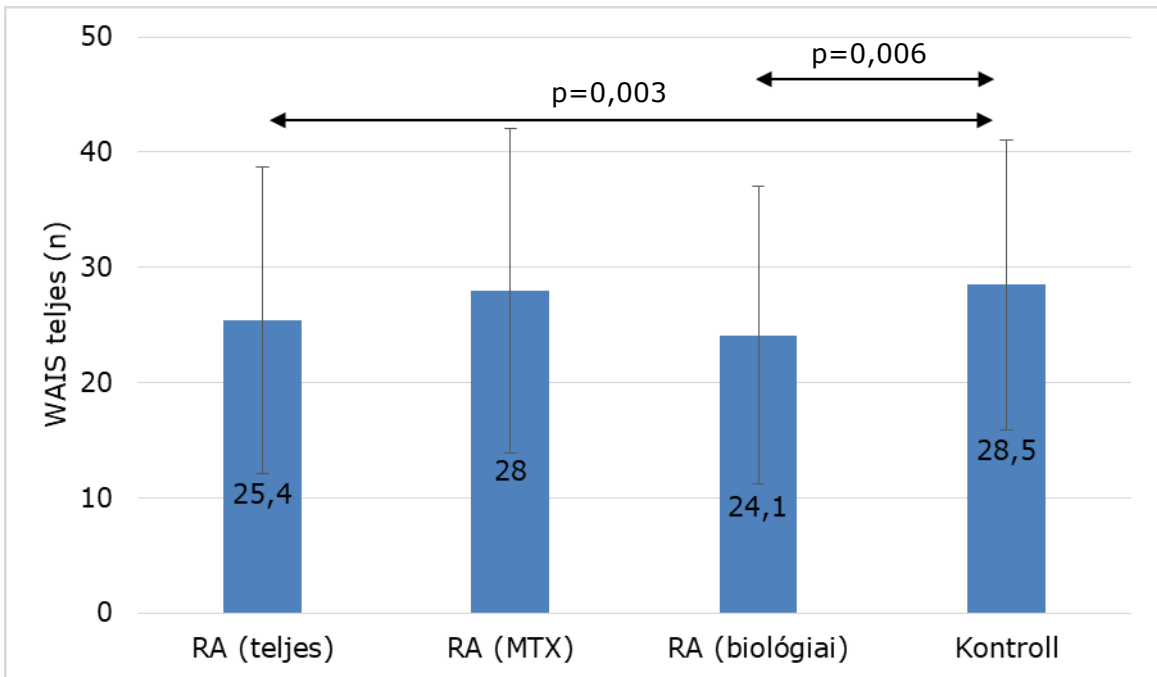


4. ábra MOCA értékek

Alacsony MOCA érték (mely kognitív funkcióromlásra utal) a teljes RA betegcsoport 66%-ában volt kimutatható, míg a MTX kezelt csoportban 50%, a biológiai kezelt csoportokban 70%, a kontroll csoportban 46% volt. Az RA és kontroll csoport vonatkozásában $p=0,032$. Az RA-s betegekben a TMT-A idő hosszabb volt, mint a kontroll csoportban ($p=0,029$). Biológiai kezelt csoportban a TMT-A idő hosszabb volt, mint a kontroll csoportban ($p=0,007$). A biológiai kezelésben részesült betegeknél ez az érték magasabb volt, mint az MTX kezelt betegeknél ($p=0,041$). A TMT-B idő hosszabb volt az RA-ás betegeknél, mint a kontroll csoportnál ($p=0,048$) (2. táblázat).

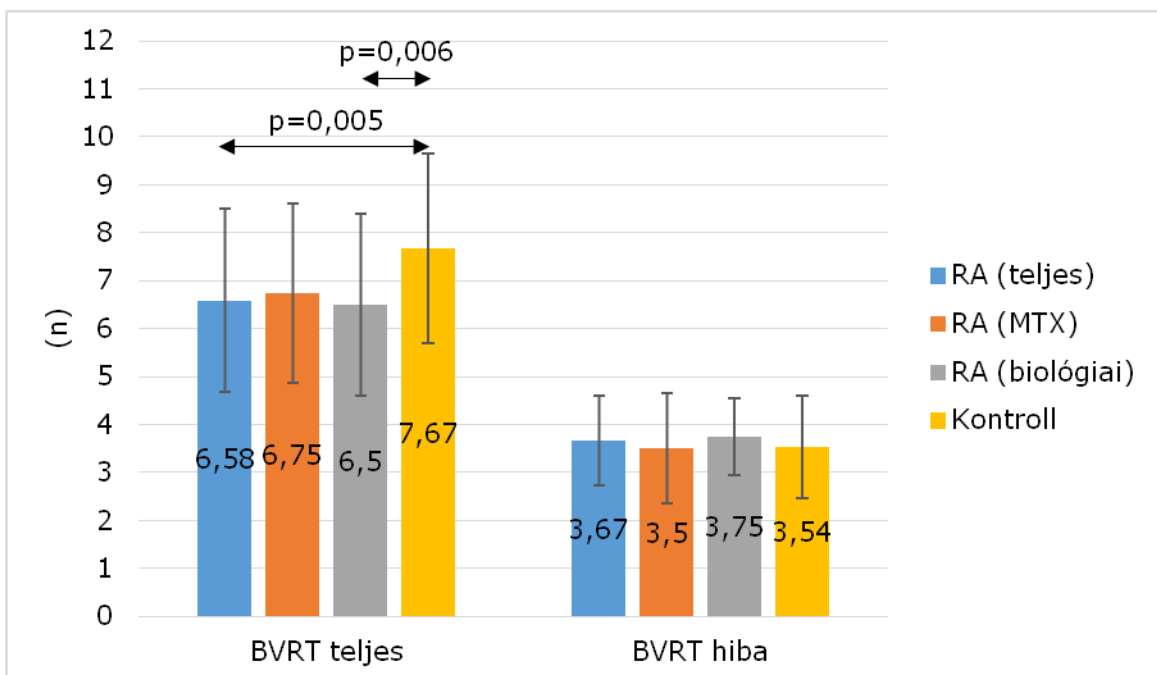
A VST-A teszt során az RA-s betegeknek ($p=0,040$) és a biológiai kezelésben részesült betegeknek ($p=0,019$) több idő volt szükséges a feladat megoldásához, mint a kontroll csoportnak. A VST-B feladat során a biológiai kezelésben részesült csoportnak több időre volt szüksége, mint a kontroll csoportnak ($p=0,007$) (2. táblázat).

WAIS szám szimbólum eredmények szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mind a teljes RA-ás csoportban ($p=0,003$), mind a biológiaiilag kezelt csoportban ($p=0,006$) a kontroll csoportéhoz képest (2. táblázat, 5. ábra).



5. ábra WAIS értékek

A BVRT teszt során a tökéletes ábrarajzolás a kontrollcsoporttal összevetve szignifikánsan alacsonyabb volt mind a teljes RA-s csoportban ($p=0,005$), mind a biológiai kezelt csoportban ($p=0,006$). A BVRT hibákat tekintve nem volt különbség az alcsoportok között (2. táblázat, 6. ábra).

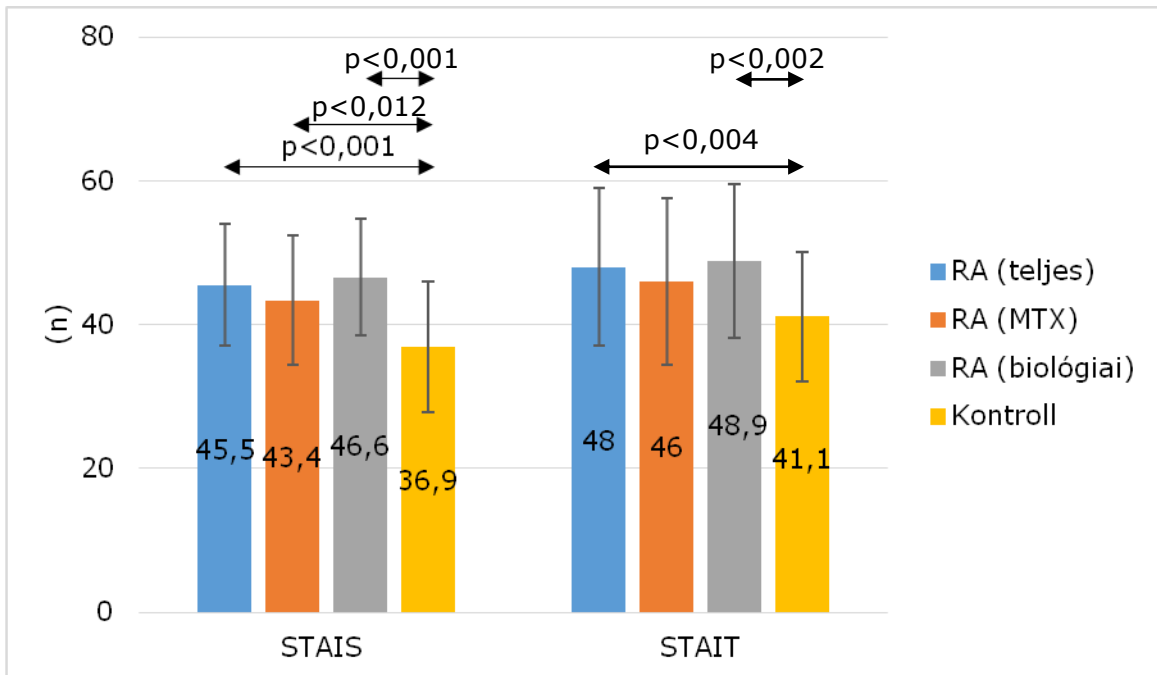


6. ábra BVRT eredmények

2. táblázat. Az RA-s betegek és kontroll csoport kognitív teszt eredményei

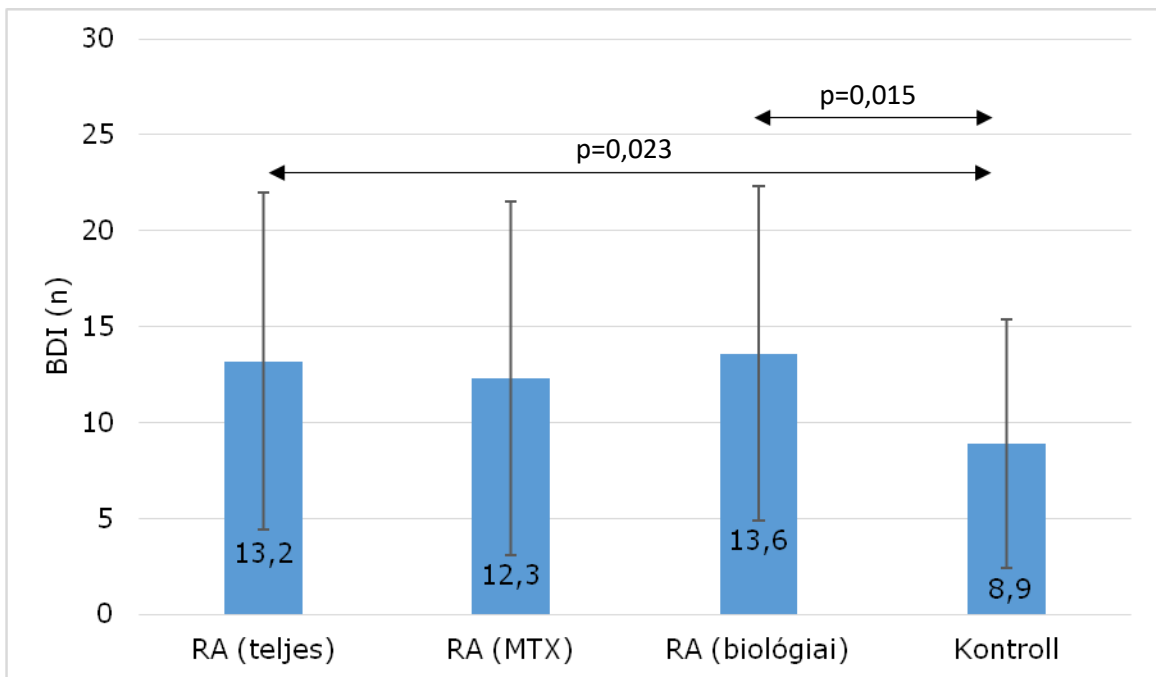
	Abnormális (↑ or ↓)	RA (teljes)	RA (MTX)	RA (biológiai)	Kontroll	<i>p</i> (RA versus kontroll)	<i>p</i> (MTX versus kontroll)	<i>p</i> (biológiai versus kontroll)	<i>p</i> (MTX versus biológiai)
n		60	20	40	39				
MOCA teljes (n)	↓	23,3±3,8	24,6±2,2	22,6±4,2	25,6±2,4	0,002	0,188	0,001	0,089
STAIS (n)	↑	45,5±8,5	43,4±9,0	46,6±8,1	36,9±9,1	<0,001	0,012	<0,001	0,134
STAIT (n)	↑	48,0±11,0	46,0±11,6	48,9±10,7	41,1±9,0	0,004	0,183	0,002	0,384
BDI (n)	↑	13,2±8,8	12,3±9,2	13,6±8,7	8,9±6,5	0,023	0,251	0,015	0,432
TMT-A idő (másodperc)	↑	69,0±26,3	57,9±15,4	76,2±29,7	53,1±14,3	0,029	0,420	0,007	0,041
TMT-A (n)	↓	24,1±2,8	24,6±0,6	23,9±3,5	24,4±0,5	0,307	0,093	0,700	0,209
TMT-B idő (perc)	↑	100,2±48,4	98,4±38,9	101,8±56,7	76,3±22,7	0,048	0,058	0,140	0,819
TMT-B (n)	↓	14,3±6,9	17,7±4,2	12,5±7,4	16,6±4,4	0,242	0,221	0,023	0,007
VST-A idő (perc)	↑	20,6±9,3	18,8±7,9	21,6±9,8	18,0±10,1	0,040	0,450	0,019	0,232
VST-B idő (perc)	↑	23,0±9,6	20,7±8,2	24,1±10,1	19,3±5,8	0,051	0,994	0,007	0,127
VST-C idő (perc)	↑	36,9±18,1	33,9±13,9	38,4±19,9	29,7±9,3	0,075	0,308	0,069	0,504
WAIS teljes (n)	↓	25,4±13,3	28,0±14,1	24,1±12,9	28,5±12,6	0,003	0,094	0,006	0,455
BVRT teljes (n)	↓	6,58±1,91	6,75±1,87	6,50±1,90	7,67±1,98	0,005	0,074	0,006	0,662
BVRT hiba (n)	↑	3,67±0,93	3,50±1,15	3,75±0,81	3,54±1,07	0,655	0,860	0,456	0,412

A STAIS értékek szignifikánsan magasabbak voltak a teljes RA-s csoportban ($p < 0,001$), a MTX csoportban ($p = 0,012$) és a biológiai kezelt csoportban ($p < 0,001$) mint, a kontroll csoportban.



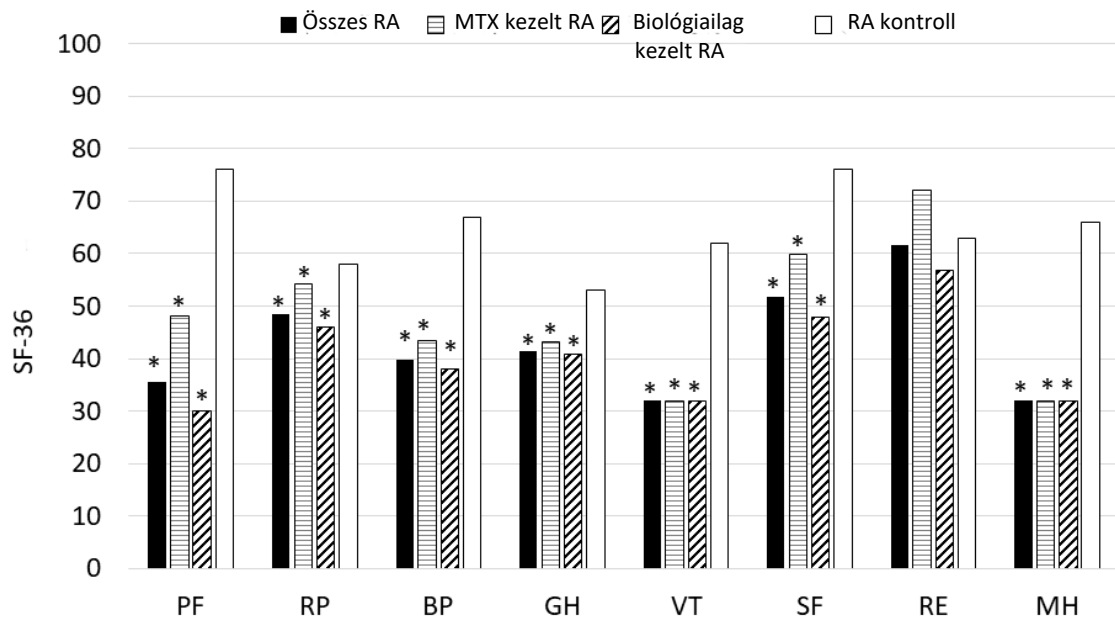
7. ábra STAIS és STAIT eredmények

A STAIT értékek szintén magasabbak voltak a teljes RA csoportban ($p=0,004$) és a biológiai terápiában részesült RA csoportban, ($p=0,002$) mint a kontroll csoportban (7. ábra). A BDI értékek szignifikánsan magasabbak voltak a teljes RA csoportban ($p=0,023$) és a biológiai kezelt csoportban ($p=0,015$) mint a kontroll csoportban (2. táblázat, 8. ábra).



8. ábra BDI kérdőív értékek

Ha az RA betegek minden kognitív tesztet megfelelően töltöttek ki, „normál” funkciót véleményeztünk, ha legalább egy teszt eredménye rossz lett „kognitív állapot romlást” véleményeztünk. 60 RA-s betegből 35-nek igazolódott normal kognitív funkció, míg 25-nél kognitív állapot romlást. Ha ezt a két csoportot külön vizsgáltuk a STAIT és BDI tesztek eredménye szempontjából, akkor a kognitív állapot romlásos csoportnál a STAIT ($p=0,011$) és BDI ($p=0,012$) szignifikánsan magasabb volt a normál kognitív funkciójú csoporthoz képest. A kontroll csoportnál ilyen eltérést nem tapasztaltunk. Vizsgálatunk során a korábbi széles körű magyar felmérés 58-61 éves női korosztály adatait vettük alapul, az SF-36 teszt során ezen eredményekhez viszonyítottuk az RA-s betegeknél mért értékeinket. Az SF-36 értékek alacsonyabbak voltak, mint a kontroll csoportnál. A 4 mentális értékből 3 volt alacsonyabb az RA csoportnál a kontrollhoz hasonlítva ($p<0,05$) (9. ábra).



9. ábra SF-36 eredmények. * $p < 0,05$ vs kontroll

Minden kognitív teszt jól korrelált a többivel. Az eredményeket elemezve számos átfedés és számos korreláció igazolható. Összességében elmondható, hogy az összes kognitív teszt eredmény jól korrelált a többi eredménnyel (nem ábrázolt eredmények).

5.1.3. Kognitív tesztek és egyéb paraméterek összefüggései

A STAIS, STAIT és BDI eredmények szignifikánsan fordított korrelációt mutattak mind a 8 SF-36 paraméterrel. Ugyanígy fordított korreláció igazolódott az MCS-el ($p < 0,05$) WAIS digitális szimbólum értékek pozitív korrelációt mutattak 7 darab SF-36 paraméterrel és PCS és MCS-el ($p < 0,005$).

Az emelkedett TMT –A, TMT-B, VST-A, VST-B, VST-C idők, magas BVRT rontások és alacsony WAIS értékek összefüggést mutattak a korral ($p < 0,05$).

Magasabb VST-A idő korrelált a betegség hosszal ($p = 0,027$), míg STAIT korrelál a We értékkel ($p = 0,006$) és DAS28-al ($p = 0,018$).

MOCA STAIS, STAIT, BDI értékek, VST-A, VST-B és VST-C idők, WAIS és BVRT eredmények és BVRT rontások összefüggést mutattak az iskolázottság idejével ($p < 0,05$) (3. táblázat).

3. táblázat Kognitív tesztek eredményei közötti szignifikáns összefüggések

	MOCA teljes	STAIS	STAIT	BDI	TMT-A idő	TMT-A érték	TMT-B idő	TMT-B érték	VST-A idő	VST-B idő	VST-C idő	WAIS teljes	BVRT teljes	BVRT hiba
MOCA teljes	-			R=-0,282 p=0,029				R=0,337 p=0,008	R=-0,343 p=0,007	R=-0,517 p<0,001	R=-0,497 p<0,001	R=0,419 p=0,001		
STAIS		-	R=0,685 p<0,001	R=0,654 p<0,001					R=0,282 p=0,029	R=0,258 p=0,046		R=-0,393 p=0,002	R=-0,18 p=0,013	R=0,267 p=0,039
STAIT			-	R=0,737 p<0,001	R=0,527 p=0,002		R=0,487 p=0,006		R=0,364 p=0,004	R=0,257 p=0,048	R=0,298 p=0,021	R=-0,430 p=0,001		
BDI				-	R=0,405 p=0,019		R=0,482 p=0,007		R=0,323 p=0,012	R=0,284 p=0,028	R=-0,366 p=0,004	R=-0,387 p=0,002		
TMT-A							R=0,791 p<0,001	R=-0,367 p=0,035	R=0,439 p=0,011	R=0,544 p=0,001	R=0,454 p=0,008	R=-0,433 p=0,012		
TMT-A érték								-	R=0,263 p=0,042					
TMT-B idő										R=0,545 p=0,002	R=0,593 p=0,001	R=0,552 p=0,002	R=-0,594 p=0,001	
TMT-B érték											R=-0,288 p=0,026		R=0,314 p=0,014	
VST-A idő											R=0,781 p<0,001	R=0,548 p<0,001	R=-0,555 p<0,001	R=0,321 p=0,012
VST-B idő												R=0,801 p<0,001	R=-0,615 p<0,001	R=0,286 p=0,027
VST-C idő													R=-0,509 p<0,001	
WAIS teljes														R=-0,363 p=0,004
BVRT teljes														R=-0,469 p<0,001

5.1.4. Neuropszichológiai és neuroradiológiai összefüggések

A bal ACM CRC értéke pozitív korrelációt mutatott a MOCA-val ($p=0,016$) és fordítottan korrelált a BDI-vel ($p=0,008$).

A jobb ACM CRC értéke pozitív összefüggést mutatott a BVRT teljes értékével ($p=0,033$). Jobb IMT fordítottan korrelált a WAIS digitális szimbólum eredménnyel ($p=0,024$) (3. táblázat).

Az RA-s betegeknek, akiknél jobb carotis plakkokat igazoltunk, magasabb volt a STAIS, STAIT értékeik, a VST hosszabb volt és alacsonyabb a WAIS értékük ($p<0,05$).

Azoknak a betegeknek, akiknél bal carotis plakk igazolódott, magasabb lett a STAIS, STAIT, BDI értékük, hosszabb a TMT-A és TMT-C idő, alacsonyabb a WAIS érték ($p<0,05$). Azoknál akiknél az MR-en vaszkuláris lézió igazolódott a TMT-A idő hosszabb

volt ($p=0,032$), míg akiknél agysorvadás igazolódott a WAIS érték volt alacsonyabb (4. táblázat).

4. táblázat Kognitív tesztek és SF-36 életminőség tényezők közötti szignifikáns összefüggések

	Fizikális funkció	Fizikális állapot	Fájdalom	Általános állapot	Érzelmi állapot	Vitalitás	Mentális egészség	Szociális funkció	Fizikális komponensek összes	Mentális komponensek összes
STAIS	R=-0,272 $p=0,042$	R=-0,359 $p=0,007$	R=-0,367 $p=0,005$	R=-0,437 $p=0,001$	R=-0,557 $<0,001$	R=-0,593 $p<0,001$	R=-0,724 $p<0,001$	R=-0,621 $p<0,001$		R=-0,690 $p<0,001$
STAIT	R=-0,335 $p=0,012$	R=-0,463 $p<0,001$	R=-0,419 $p=0,001$	R=-0,352 $p=0,008$	R=-0,505 $p<0,001$	R=-0,632 $p<0,001$	R=-0,719 $p<0,001$	R=-0,632 $p<0,001$		R=-0,658 $p<0,001$
BDI	R=-0,433 $p=0,001$	R=-0,533 $p<0,001$	R=-0,317 $p=0,017$	R=-0,430 $p=0,001$	R=-0,618 $p<0,001$	R=-0,707 $p<0,001$	R=-0,640 $p<0,001$	R=-0,582 $p<0,001$		R=-0,645 $p<0,001$
TMT-A idő					R=-0,400 $p=0,021$					
TMT-B idő	R=-0,481 $p=0,007$	R=-0,608 $p<0,001$							R=-0,425 $p=0,019$	
WAIS teljes	R=0,366 $p=0,005$	R=0,418 $p=0,001$	R=0,356 $p=0,007$	R=0,435 $p=0,001$		R=0,453 $p<0,001$	R=0,382 $p=0,004$	R=0,362 $p=0,006$	R=0,352 $p=0,008$	R=0,306 $p=0,022$

5.1.5. A kognitív funkciókat befolyásoló tényezők

A kognitív funkciók független befolyásoló tényezőinek meghatározása céljából egyszeres és többszörös regressziós elemzést alkalmaztunk.

Az egyszeres regressziós elemzés azt igazolta, hogy számos teszt eredménye korrelált a korrallal és az iskolázottsággal ($p<0,05$). A carotis plakkok jelenléte korrelált a STAIS, STAIT, TMTA, VST-C idővel és a WAIS digitális szimbólum értékkel ($p<0,05$). A WAIS érték korrelált a jobb oldali IMT értékkel ($p=0,024$).

A VST-A idő korrelált az MR-en látható vaszkuláris léziókkal ($p=0,006$). BDI és BVRT teljes érték korrelált a bal és jobb ACM CRC-vel ($p<0,05$), a STAIT korrelált a We-el ($p=0,009$) és a DAS28 értékkel ($p=0,02$). A biológiai kezelt kar TMT-A értéke magasabb volt, mint az MTX kar értéke ($p=0,03$) (5. táblázat).

5. **táblázat** Szignifikáns összefüggések kognitív teszt eredmények és egyéb paraméterek között

	Abnormal* (↑ or ↓)	betegség hossz	We	DAS28	CRC bal	CRC jobb	IMT jobb
MOCA (n)	↓				R=0,445 p=0,016		
STAI5 (n)	↑						
STAIT (n)	↑		R=0,354 p=0,006	R=0,307 p=0,018			
BDI (n)	↑				R=-0,481 p=0,008		
TMT-A idő (perc)	↑						
TMT-B idő (perc)	↑						
VST-A idő (perc)	↑	R=0,285 p=0,027					
VST-B idő (perc)	↑						
VST-C idő (perc)	↑						
WAIS teljes (n)	↓						R=-0,291 p=0,024
BVRT teljes (n)	↓					R=0,342 p=0,033	
BVRT hiba (n)	↑						

Többszörös regressziós analízis alapján az életkor független faktor a TMT-A idő (p=0,001), VST-B idő (p=0,005), VST-C idő (p=0,001) és WAIS értékek (p=0,001) tekintetében. A bal carotis plakk determinálja a STAIT (p=0,036), míg az MR léziók független faktorai a VST-A időnek (p=0,001). A biológiai terápiák vagy MTX terápia független faktora a TMT-A időnek (p=0,016) (6. táblázat).

6. Kognitív teszt eredmények és vaszkuláris eltérések közötti összefüggések

	carotis plakk (jobb)			carotis plakk (bal)			MR vaszkuláris léziók			MR atrophia cerebri		
	+	-	p	+	-	p	+	-	p	+	-	p
STAIS (n)	47,5±8,4	43,2±8,1	0,04	47,7±8,5	43,3±7,9	0,04						
STAIT (n)	50,4±10,2	45,1±11,4	0,04	51,2±9,9	44,7±11,3	0,03						
BDI (n)				15,2±7,7	11,2±9,4	0,02						
TMT-A idő (perc)				77,6±28,7	58,6±19,4	0,04						
VST-A idő (perc)							24,5±11,6	17,3±4,3	0,03			
VST-C idő (perc)	41,1±20,7	31,7±13,1	0,04	40,0±16,5	33,8±19,4	0,04						
WAIS teljes (n)	22,4±11,3	29,0±14,8	0,04	21,8±11,3	28,9±14,4	0,04				19,8±11,4	28,0±13,3	0,04

5.2 .Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

5.2.1 A betegek és kontrollok összehasonlító elemzése

Az MTX és a biológiai terápiával kezelt RA-s betegek klinikai és biológiai aktivitás markereinek többsége érdemben nem különbözött egymástól. Azonban MTX-el kezelt betegek DAS 28 értéke [3,23 (1,86-4,34)] szignifikánsan magasabb volt, mint a biológiai terápiában részesült csoport értéke [2,59 (0,75-3,69)] (p=0,036). A TCZ kezelt csoport DAS28 és véresejtszűnyedés értéke szignifikánsan alacsonyabb, míg a módosított van der Heijde-Sharp értéke magasabb volt, mint az IFX kezelt csoportnál (7. táblázat).

5.2.2. Nyaki MR eltérések

Anterior AAS az összes RA-s beteg 26,5 %-ában, az MTX kezelt csoport 20,0 %-ában, a biológiai gyógyszerekkel kezelt csoport 29,4 %-ában igazolódott. Az IFX-el kezelt csoport 23,5 %-ánál, míg a TCZ kezelt csoport 35,3 %-ánál észleltünk anterior AAS-t (2. táblázat). A periodontális lágyszövet megvastagodás a MTX csoportban 24,5 %, a teljes biológiai gyógyszerekkel kezelt csoportban 33,3%, az IFX kezelteknél 20,6 %, a TCZ

kezelteknél 5,8 % volt. Az odontoid erózió az összes RA-s beteg 16,3 %-ánál, a MTX kezelt betegek 20,0 %-ánál, a biológiai kezelték 14,7 %-ánál, az IFX kezelték 14,7 %-ánál és a TCZ kezelték 17,7 %-ánál igazolódott (2. ábra, 8. táblázat). A MTX kezelt és a biológiai kezelésben részesült betegek MR eltérései között nem volt szignifikáns különbség. A 2 biológiai kezelési kar között sem észleltünk szignifikáns eltérést (8. táblázat). Posterior vagy verticalis AAS-t egyik betegnél sem igazoltunk.

7. **táblázat** RA betegek alapadatok és gyulladás aktivitás markerek

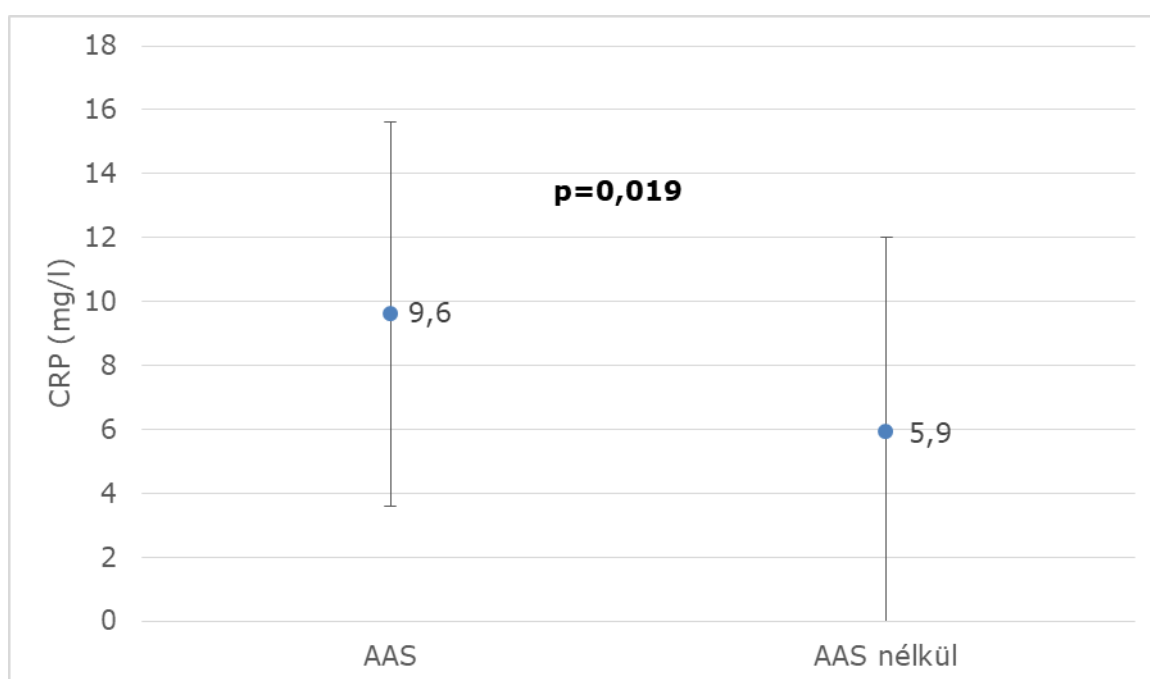
	RA (teljes)	RA (MTX)	RA (biol.)	p (MTX versus biol.)	RA (IFX)	RA (TCZ)	p (IFX versus TCZ)
n	49	15	34		17	17	
kor (év)	60,9±8,5	62,3±5,5	60,4±8,3	0,415	61,1±8,1	59,6±8,5	0,436
betegség hossz (év)	10,6±6,7	10,2±4,1	10,7±6,5	0,948	11,4±7,8	10,1±4,8	0,904
RF pozitivitás, n (%)	34 (71)	11 (73)	23 (70)	0,75	10 (59)	13 (76)	0,465
ACPA pozitivitás, n (%)	25 (67)	6 (67)	19 (68)	0,652	8 (53)	11 (76)	0,665
MTX kezelés (év)	6,2±4,2	6,4±4,7	6,0±2,3	0,802	6,3±2,3	5,0±4,0	0,291
MTX dózis (mg/hét)	14,4±5,7	13,6±5,9	14,8±7,0	0,322	13,1±5,1	16,5±6,8	0,042
biológiai kezelés (év)	-	-	5,3±2,0	-	5,0±2,0	4,9±2,1	0,061
DAS28	2,68±0,79	3,09±0,81	2,49±0,69	0,04	2,88±0,47	2,09±0,65	<0,001
We (mm/h)	18,5±12,5	22,3±14,5	17,1±11,3	0,221	23,6±11,6	10,0±6,0	<0,001
CRP (mg/l)	6,9±6,1	8,8±6,0	6,2±6,0	0,05	7,5±7,4	4,8±3,7	0,399
vdHSS (kéz)	27,5±28,0	29,4±28,5	26,7±27,8	0,914	22,9±33,6	30,5±19,6	0,04

8. táblázat Nyaki gerinc MR elváltozások

	RA (teljes)	RA (MTX)	RA (biológiai)	p (MTX versus biológiai)	RA (IFX)	RA (TCZ)	p (IFX versus TCZ)
n	49	15	34		17	17	
anterior AAS, n (%)	13 (26,5)	3 (20,0)	10 (29,4)	0,727	4 (23,5)	6 (35,3)	0,708
periodontalis lágyrész megvastagodás, n (%)	12 (24,5)	5 (33,3)	7 (20,6)	0,473	6 (35,3)	1 (5,8)	0,085
odontoid erozió, n (%)	8 (16,3)	3 (20,0)	5 (14,7)	0,687	2 (11,8)	3 (17,7)	1,000

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

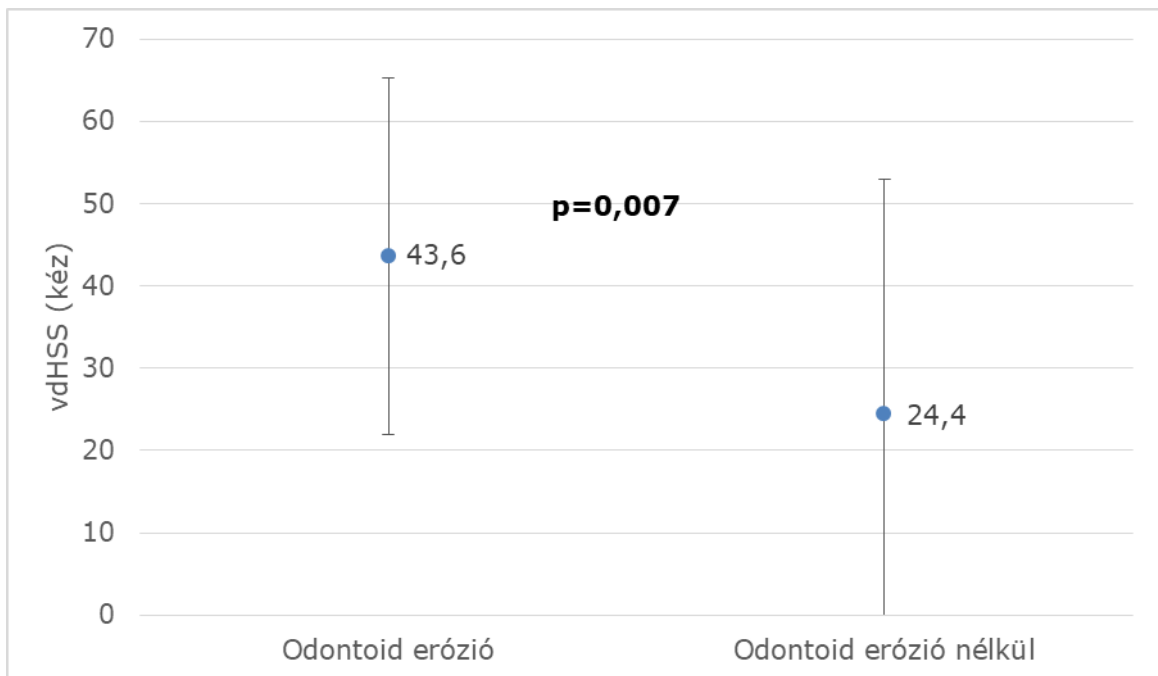
Azon betegeknél, akiknél anterior AAS igazolódott szignifikánsan magasabb volt a CRP értékük ($9,6 \pm 6,0$ mg/l), mint akiknél AAS nem igazolódott ($5,9 \pm 6,1$ mg/l) ($p=0,019$) (3. táblázat, 10. ábra).



10. ábra CRP érték AAS vonatkozásában

Az AAS pozitív betegeknél a DAS28 érték és a MTX dózis magasabb, de az eltérés nem szignifikáns (9. táblázat). Azon betegeknél, akiknél periodontális lágyszövet megvastagodás igazolódott szignifikánsan fiatalabbak voltak ($54,6 \pm 6,6$ év), mint akiknél nem állt fenn hasonló elváltozás ($62,6 \pm 8,2$ év) ($p=0,013$) (9. táblázat).

Nem szignifikáns összefüggés igazolódott a magas DAS 28 és We értékek és a lágyszövet megvastagodás között (3. táblázat). Végül azon betegeknél, akiknél odontoid erózió igazolódott az vdHSS érték szignifikánsan magasabb volt ($43,6 \pm 21,6$), mint akiknél nem igazolódott ($24,4 \pm 28,6$) ($p=0,007$) (9. táblázat, 11. ábra).



11. ábra vdHSS eltérés odontoid erózió vonatkozásában

A többi értéket figyelembe véve, mint a betegség tartamot, szeropozitivitást, MTX kezelési időt és dózist, biológiai kezelés típusait és idejét, TCZ és IFX kezelési karokat nem volt különbség a különböző kezelési karok között és a 3 Teslás MR paraméterek tekintetében (9. táblázat).

9. táblázat Nyaki gerinc MR elváltozások és egyéb paraméterek közötti összefüggések

	Betegek AAS-el	Betegek AAS nélkül	p	Betegek lágyrész megvastag- odással	Betegek lágyrész megvastagodás nélkül	p	Betegek odontoid erozióval	Betegek odontoid erozió nélkül	p
betegszám	13	36		10	39		8	41	
kor (év)	59,5±7,1	61,4±9,0	0,642	54,6±6,6	62,6±8,2	0,013	56,6±4,0	61,8±8,9	0,067
betegség hossz (év)	9,0±4,6	11,2±7,3	0,37	8,7±4,6	11,1±7,1	0,412	8,4±2,5	11,0±7,2	0,532
We (mm/óra)	18,6±9,9	18,5±13,6	0,668	23,1±14,9	17,1±11,9	0,243	16,5±10,9	18,9±13,0	0,596
CRP (mg/l)	9,6±6,0	5,9±6,1	0,019	6,9±7,3	6,9±6,0	0,687	6,9±6,7	6,9±6,2	1
DAS28	2,87±0,60	2,59±0,85	0,171	2,96±0,73	2,57±0,80	0,105	2,80±0,73	2,64±0,81	0,559
RF+ és/vagy ACPA+, n (%)	10 -77	24 -67	0,727	7 -70	27 -69	1,000	6 -75	28 -68	1,000
vdHSS (kéz)	26,3±20,4	27,9±30,9	0,587	24,8±27,1	28,2±28,9	0,599	43,6±21,6	24,4±28,6	0,007
MTX kezelés (év)	5,5±2,9	6,2±3,7	0,733	5,6±3,2	6,1±3,6	0,836	5,4±3,4	6,1±3,5	0,681
MTX dózis (mg/hét)	16,4±6,5	13,7±5,5	0,115	13,3±6,5	14,7±5,7	0,599	16,3±7,4	14,0±5,5	0,256
Biológiai kezeltek, n (%)	10 -77	24 -67	0,727	6 -60	28 -72	0,47	5 -63	29 -71	0,687
Biológiai kezelés (év)	4,9±2,0	5,2±1,9	0,867	5,5±2,6	5,0±1,8	0,388	4,8±2,7	5,2±1,8	0,925
IFX, n	4	13	0,708	5	12	0,174	2	15	1
TCZ, n	6	11		1	16		3	14	

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Első vizsgálat: komplex neuropszichológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

Kontroll csoportos prospektív vizsgálatot végeztünk női RA-s betegeken, melyben komplex kognitív funkciójukat, depressziós és szorongás értékeiket korban és nemben megegyező, önkéntes egészségesekhez hasonlítottuk. Az volt a célunk, hogy összefüggést igazoljunk a csökkenő kognitív funkció és az RA-val összefüggő paraméterek, cerebrovascularis eltérések, életminőség és kezelési módok között. A kognitív funkciók közül a figyelmet és a koncentrációt a WAIS, TMT-A, TMT-B, a memóriát a BVRT, a végrehajtó kognitív funkciót TNT-B, VST tesztekkel mértük. A MOCA-t szűrő tesztként használtuk. A kognitív funkció mellett BDI-vel a depressziót, STAI-val az anxiétást mértük fel.

Újdonság vizsgálatunkban, hogy a betegek kognitív állapotát számos tesztet alkalmazva, nagyon komplex módon vizsgáltuk és ezzel párhuzamosan egy komplex neuroradiológiai eljárás sorozatot (carotis UH, koponya MR és TCD) is végeztünk.

A MOCA érték, TMT-A, TMT-B, VST-A, és VST-B idők, WAIS digitális szimbólum értékek és a BVRT helyes értékei az RA-s betegeknél szignifikánsan rosszabbak voltak, mint a kontroll csoportban. A különböző kognitív funkciók között összefüggés van így nem meglepő, hogy a különböző kognitív funkciók esetén hasonló eltéréseket igazoltunk az RA-s betegek körében (13, 81). RA-s betegeknél a depresszió és anxiétás magasabb volt, mint az egészségesek között (14). Számos kognitív funkció romlása azonban nem korrelált a BDI és STAIT eredménnyel, vagyis a kognitív funkció romlás nem magyarázható csak pszichés tényezőkkel. A kognitív funkció eltéréseket és depresszió/ anxiétás skálákat nagyszámú betegeken vizsgáltuk és kontroll csoportokhoz hasonlítottuk (82). Ez szintén újdonsága a vizsgálatunknak. Ehhez hasonló prospektív vizsgálatot nem közöltek korábban.

Az SF-36 kérdőív 4 mentális paraméteréből 3 alacsonyabb volt az RA-s betegeknél. A WAIS értékei összefüggést mutattak az SF-36 7 paraméterével. A TMT-A, és TMT-B idők szintén korreláltak számos főleg fizikális SF-36 paraméterrel. STAIS, STAIT és BDI értékek

korreláltak mind a 8 SF-36 paraméterrel, ami arra utal, hogy a kognitív romlás, a depresszió és anxieta negativ hatással van a betegek életminőségére, teljes egészségi állapotára. Korábban csak 1 tanulmány vizsgálta az RA-s betegek körében a kognitív funkciókat és az SF-36 életminőséget. Kim és munkatársai (83) független kapcsolatot igazoltak az MCS és MOCA között. Shin és munkatársai (81) 16 kognitív aspektust vizsgáltak és összefüggést igazoltak a kognitív állapot és rokkantság/funkcionális állapot között. Csak néhány vizsgálat elemezte kognitív funkció romlás szerepét az RA-s betegek élet minőség romlás vonatkozásában, de a téma még megérdemelne további vizsgálatokat.

A saját vizsgálatunkban a kognitív tesztek eredményei korreláltak egyéb paraméterekkel, úgymint a betegség hosszal, a We-el és DAS28-al. Shin és munkatársai (16), valamint Lee és munkatársai (84) szintén összefüggést igazoltak a kognitív romlás, az alacsony iskolázottság és a betegség tartam tekintetében.

RA-s betegeknel az atherosclerosis szerepet játszik a kognitív funkció romlásban (13, 20). Vizsgálatunkban mértük a cerebrovascularis léziókat és agysorvadást (MR vizsgálattal), carotis atherosclerosis (UH vizsgálattal), agyi véráramlást (TCD vizsgálattal). A vaszkuláris eltérések és kognitív tesztek között összefüggéseket igazoltunk. Funkcionális MR vizsgálat az RA-s betegeknel strukturális elváltozást igazolt (85). Korábbi tanulmányokban összefüggést találtak stroke-os betegeknel a kognitív funkció romlás és carotis atherosclerosis között (86). A cerebrális áramlás és kognitív állapot közötti összefüggést RA-s betegeknel korábban egyáltalán nem vizsgálták. Nem RA-s betegek vonatkozó tanulmányokban az agyi keringésromlás és kognitív állapotromlás között összefüggést igazoltak (87, 88).

A biológiai terápiákkal kezelt RA-s betegek általában súlyosabb állapotúak, mint a csak MTX-el kezelt betegek. Vizsgálatunkban a biológiai kezelt betegek körében a TMT-A idő hosszabb volt, mint a MTX csoportnál. Bár számos vizsgálat azt igazolta, hogy az MTX kezelés rontja a kognitív funkciókat mégis valószínűbb, hogy az RA-s betegség súlyossága önmagában fontosabb oki tényező. Meade és munkatársai igazolták, hogy magasabb MTX dózisok hatására az RA-s betegek kognitív funkciója romlott, de még a normális tartományon belül maradt. Hangsúlyozták, hogy a különböző protokollokat figyelembe

véve óvatosan kell nyilatkozni arról, hogy egyetlen gyógyszer önmagában milyen hatással van a kognitív állapotra. Bár a fennálló gyulladásnak is nagy szerepe van a kognitív állapot romlásban mégis nagyon kevés vizsgálat elemezte az antirheumás gyógyszerek kognitív funkcióra kifejtett hatását (13, 18). Raftery és munkatársai (22) igazolták, hogy az adalimumab javította a teljes, verbális és a végrehajtó IQ-t párhuzamosan a DAS28 érték javulásával. Camara és munkatársai (23) leírták, hogy a centralisan adagolt etanercept javította a szorongást egereknél. Khandaker és munkatársai (89) közöltek egy vizsgálati protokollt, ahol a tocilizumabbal kezelt betegek viselkedési és kognitív paramétereit ellenőrizték. Korai RA stádiumban bevezetett gyógyszeres terápia és személyre szabott viselkedés terápia kedvező hatást okozott az RA-s betegek kognitív állapotára (24, 25, 90).

Vizsgálatunknak vannak erősségei és gyengeségei. Vizsgálatunkban nagyon széles körben elemeztünk számos kognitív teszt eredményét, laboratóriumi, klinikai paraméterek, agyi vaszkuláris léziók, carotis atherosclerosis, CRC és életminőség vonatkozásába. Gyengesége a vizsgálatunknak, hogy az RA-s betegek száma és a kontroll betegszám relatív alacsony, ezért nagyobb betegszámmal kivitelezett vizsgálatot javasolunk. Vizsgálatunk erőssége, hogy relatív nagyszámú beteg és kontroll csoporton végeztünk modern neuroradiológiai vizsgálatokat és komplex neuropszichológiai kivizsgálást. Utánkövetéses vizsgálatok további plusz információkat tudnának nyújtani ezen területen. A laboratóriumi biomarkereket, életminőség tényezőket számtanilag pontosan tudtuk meghatározni, míg az alkoholfogyasztást, dohányzást és iskolai végzettséget csak hozzávetőleg tudtuk értelmezni. Az általunk meghatározott értékeket össze lehetne vetni a nemzetközi eredményekkel /English Health Survey/ dohányzás, alkoholfogyasztás és képzettség tekintetében, mely további kutatás alapja lehet.

6.2. Második vizsgálat: komplex neuroradiológiai vizsgálat rheumatoid arthritisben

A modern terápia ellenére még jelenleg is észlelünk RA talaján kialakult nyaki gerinc eltéréseket. AAS, odontoid erózió és lágyrész megvastagodás tünetmentes betegeknél is igazolható. Anterior AAS már a betegség korai szakaszában kialakulhat izoláltan, majd később odontoid erózió és lágyrész megvastagodás is ronthatja a nyaki

gerinc helyzetét. Kezdeti tünetek általában a nyaki és tarkótáji fejfájás, amit neurológiai kiesések, akár myelopathia is követhetnek (45-47). A 3T MR vizsgálattal elemeztük RA-s betegeink nyaki gerinc eltéréseit. Nagyon kevés közlemény vizsgálta korábban a biológiai kezelésben részesült betegek nyaki gerinc eltéréseit (51-53). Az általunk vizsgált 49 RA-s betegnek nem volt nyaki gerinc eredetű panasza és tünete.

Az RA-s betegek leggyakoribb nyaki gerinc eredetű eltérése az anterior AAS. Vizsgálatunkban minden 4. betegnél tudtuk ezt kimutatni. Carotti és munkatársai (50) korai RA-s betegek (betegség időtartama kevesebb, mint 12 hónap) 24 %-ánál igazoltak nyaki gerinc eltérést. Vizsgálatunkban az anterior AAS szoros összefüggést mutatott a magas CRP értékkel, illetve összefüggés igazolódott a magas DAS28 és magas MTX értékkel. Korábbi tanulmányok szerint AAS –re hajlamosító tényezők: a szeropozitivitás, az RA fiatalkori megjelenése, magas betegség aktivitás, kéz erózív jellegű elváltozásai és kortikoszteroidok alkalmazása. Kéz ízületek rtg eltérései szintén hajlamosító tényezőnek tekinthetőek. Eredményünk szerint azonban az AAS és vdHSS között nincs összefüggés. Ízületi implantációs műtétek szükségessége és nyaki gerinc eltérések között szintén összefüggések igazolódtak. A csípő és térd protézisre váró RA-s betegek 44-65%-ánál van igazolható AAS (46).

Az MR sokkal hasznosabb vizsgáló eljárás, mint a hagyományos röntgen vizsgálat, mert jól ábrázolható a lágyrész megvastagodás és az odontoid erózió is. Vizsgáltuk a C. I. és C. II. szakaszon synovitis jeleit és fibrozus pannus megjelenését is, illetve a densen megjelenő erózív jeleket is. A betegek negyedénél igazoltunk lágyrész megvastagodást és 16 %-uknál dens eróziót. Érdekes módon a lágyrész megvastagodás a fiatal RA-s betegeken gyakoribb volt, míg az odontoid erózió a magas vdHSS értékkel (kifejezett perifériás ízületi destrukció) mutatott összefüggést. Korábbi vizsgálatokban szoros összefüggés igazolódott a kisízületi eltérések és az AAS között (46). Csak néhány klinikai vizsgálat elemezte korábban a biológiai kezelésben részesült betegek nyaki elváltozásait (51-53). Jelen vizsgálatunkban a korábbi vizsgálatokhoz képest sokkal komplexebb elemzést végeztünk. Az MTX kezelt betegek eltéréseit a biológiai kezelt betegekkel vetettük össze, illetve az IFX és a TCZ betegek elváltozásait szintén összehasonlítottuk. Csak a DAS28 érték volt magasabb az MTX csoportban. A TCZ kezelt betegek DAS28, We és CRP értékei alacsonyabbak voltak, mint az IFX kezelt csoportban, ami arra utal, hogy az

IFX-nek és TCZ-nek különböző hatásai vannak a gyulladás aktivitására. A TCZ kezelt csoport magasabb vdHSS értéke arra utal, hogy ezen betegek állapota súlyosabb. A klinikai és radiológiai eltérések ellenére az AAS lágyszövet megvastagodás és odontiod erózió tekintetében nem volt szignifikáns eltérés a különböző kezelésben részesülő csoportok szerint.

Sandstrom és munkatársai (51) 2019-ben publikálták a NEORACo korai arthritises vizsgálat eredményeit. Újonnan diagnosztizált RA betegeket konvencionális és korticosteroid kezelésre állítottak be, majd randomizálták placebo és IFX karokba. 10 év múlva a betegek 4,7 %-ában jelentek meg nyaki gerinc elváltozások. 2 esetben írtak le AAS-t, mindkét beteg IFX-t kapott. Ez az eredmény jóval ritkább AAS eltérést igazolt a mi eredményünkhöz képest (51). Salli és munkatársai (52) IFX-el történő sikeres periodontalis pannus kezelésről számoltak be. Kanayama és munkatársai (53) 47 RA-s beteget vizsgáltak prospektív módon, akik legalább 1 éven keresztül IFX-et kaptak. Az IFX-et kapó betegek 83 %-ában igazolták a nyaki gerinc eltérések progresszióját (53). Egyéb irodalmat nem találtunk, ami a biológiai terápia nyaki gerincre kifejtett hatását vizsgálta volna RA betegek körében. Szintén nem találtunk olyan irodalmat, ami a TCZ kezelés nyaki gerincre kifejtett hatását vizsgálta volna.

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

7. KÖVETKEZTETÉSEK

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

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

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

Azon betegeknek, akiknél periodontalis lágyszövet megvastagodás igazolódott szignifikánsan fiatalabbak voltak. Nem szignifikáns összefüggés igazolódott az emelkedett betegség aktivitás értékek és a lágyszövet megvastagodás között. Azon betegeknek, akiknél odontoid erózió igazolódott a kisízületek deformitása kifejezettebb volt.

A betegség tartamot, szeropozitivitást, MTX kezelési időt és dózist, biológiai kezelés típusait és idejét, TCZ és IFX kezelési karokat figyelembe véve nem volt különbség a különböző kezelési karok között és a 3 Teslás MR paraméterek tekintetében. Az MR vizsgálat szenzitív radiológiai vizsgálat tünetmentes nyaki gerinc elváltozások kimutatására az RA-s betegek körében.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214-28.
2. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(4):252-65.
3. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):263-75.
4. Kan KJ, Wicherts JM, Dolan CV, van der Maas HL. On the nature and nurture of intelligence and specific cognitive abilities: the more heritable, the more culture dependent. *Psychol Sci*. 2013;24(12):2420-8.
5. Tucker-Drob EM, Briley DA, Harden KP. Genetic and Environmental Influences on Cognition Across Development and Context. *Curr Dir Psychol Sci*. 2013;22(5):349-55.
6. Rowe DC, Jacobson KC, Van den Oord EJ. Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: parental education level as moderator. *Child Dev*. 1999;70(5):1151-62.
7. Tucker-Drob EM, Bates TC. Large Cross-National Differences in Gene x Socioeconomic Status Interaction on Intelligence. *Psychol Sci*. 2016;27(2):138-49.
8. Bruno D, Schurmann Vignaga S. Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:441-7.
9. Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn*. 2009;71(3):437-51.
10. Axelrod BN. Validity of the Wechsler abbreviated scale of intelligence and other very short forms of estimating intellectual functioning. *Assessment*. 2002;9(1):17-23.
11. Olah C, Schwartz N, Denton C, Kardos Z, Putterman C, Szekanecz Z. Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):78.
12. Olah C, Kardos Z, Andrejkovics M, Szarka E, Hodosi K, Domjan A, et al. Assessment of cognitive function in female rheumatoid arthritis patients: associations with cerebrovascular pathology, depression and anxiety. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):529-40.
13. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):39-52.
14. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1116-22.
15. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN, Peschken CA, Walker JR, Graff LA, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(8):425-34.
16. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L. Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1144-50.
17. Simos P, Ktistaki G, Dimitraki G, Papastefanakis E, Kougkas N, Fanouriakis A, et al. Cognitive deficits early in the course of rheumatoid arthritis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(7):820-9.
18. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1207:155-62.
19. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(2):164-73.
20. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:349-58.
21. Coluccia D, Wolf OT, Kollias S, Roozendaal B, Forster A, de Quervain DJ. Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *J Neurosci*. 2008;28(13):3474-8.

22. Raftery G, He J, Pearce R, Birchall D, Newton JL, Blamire AM, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R263.
23. Camara ML, Corrigan F, Jaehne EJ, Jawahar MC, Anscomb H, Baune BT. Effects of centrally administered etanercept on behavior, microglia, and astrocytes in mice following a peripheral immune challenge. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(2):502-12.
24. Sharpe L, Allard S, Sensky T. Five-year followup of a cognitive-behavioral intervention for patients with recently-diagnosed rheumatoid arthritis: effects on health care utilization. *Arthritis Rheum.* 2008;59(3):311-6.
25. Sharpe L, Sensky T, Timberlake N, Ryan B, Allard S. Long-term efficacy of a cognitive behavioural treatment from a randomized controlled trial for patients recently diagnosed with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(3):435-41.
26. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
27. Rayes HA, Tani C, Kwan A, Marzouk S, Colosimo K, Medina-Rosas J, et al. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):240-55.
28. Kello N, Anderson E, Diamond B. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: A Case for Initiating Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1413-25.
29. Kozora E, Filley CM, Erkan D, Ulug AM, Vo A, Ramon G, et al. Longitudinal evaluation of diffusion tensor imaging and cognition in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(11):1810-8.
30. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Beart-van de Voorde LJJ, Middelkoop HA, van der Wee NJ, Huisman MV, et al. Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1676-83.
31. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-99.
32. Kwakkenbos L, Willems LM, van den Hoogen FH, van Lankveld WG, Beenackers H, van Helmond TF, et al. Cognitive-behavioural therapy targeting fear of progression in an interdisciplinary care program: a case study in systemic sclerosis. *Journal of clinical psychology in medical settings.* 2014;21(4):297-312.
33. Kwakkenbos L, Jewett LR, Baron M, Bartlett SJ, Furst D, Gottesman K, et al. The Scleroderma Patient-centered Intervention Network (SPIN) Cohort: protocol for a cohort multiple randomised controlled trial (cmRCT) design to support trials of psychosocial and rehabilitation interventions in a rare disease context. *BMJ Open.* 2013;3(8).
34. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature reviews Disease primers.* 2018;4:18001.
35. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28.
36. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):707-22.
37. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62-8.
38. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(4):561-71.
39. Neva MH, Kaarela K, Kauppi M. Prevalence of radiological changes in the cervical spine--a cross sectional study after 20 years from presentation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):90-3.

40. Zikou AK, Alamanos Y, Argyropoulou MI, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, et al. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol*. 2005;32(5):801-6.
41. Paimela L, Laasonen L, Kankaanpaa E, Leirisalo-Repo M. Progression of cervical spine changes in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(7):1280-4.
42. Naranjo A, Carmona L, Gavrila D, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, et al. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):427-32.
43. Wasserman BR, Moskovich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of the cervical spine--clinical considerations. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2011;69(2):136-48.
44. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1195-202.
45. Ferrante A, Ciccia F, Giammalva GR, Iacopino DG, Visocchi M, Macaluso F, et al. The Craniovertebral Junction in Rheumatoid Arthritis: State of the Art. *Acta Neurochir Suppl*. 2019;125:79-86.
46. Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, et al. Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci*. 2010;15(4):540-6.
47. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-14.
48. Arawwawala D, Morgan P. Preoperative cervical spine X-rays for patients with rheumatoid arthritis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68(1):56.
49. Casey AT, Crockard HA, Bland JM, Stevens J, Moskovich R, Ransford AO. Surgery on the rheumatoid cervical spine for the non-ambulant myelopathic patient-too much, too late? *Lancet*. 1996;347(9007):1004-7.
50. Carotti M, Salaffi F, Di Carlo M, Sessa F, Giovagnoni A. Magnetic resonance imaging of the craniovertebral junction in early rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol*. 2019;48(4):553-61.
51. Sandstrom T, Rantalaiho V, Yli-Kerttula T, Kautiainen H, Malmi T, Karjalainen A, et al. Cervical Spine Involvement is very rare in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated actively with Treat to Target Strategy. Ten-Year Results of the NEORACo Study. *J Rheumatol*. 2019.
52. Salli A, Sahin N, Paksoy Y, Kucuksarac S, Ugurlu H. Treatment of periodontoid pannus with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(5):250-1.
53. Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, et al. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol*. 2010;20(3):273-9.
54. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
55. Sodergren A, Stegmayr B, Ohman ML, Wallberg-Jonsson S. Increased incidence of stroke and impaired prognosis after stroke among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4):641-4.
56. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337-47.
57. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(4):943-50.
58. Gasecki AP, Hachinski VC, Mendel T, Barnett HT. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Review of the European and North American Symptomatic Carotid Surgery Trials. *Nebr Med J*. 1992;77(6):121-3.

59. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2013;12(11):1106-14.
60. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
61. Kwan H, Garzoni L, Liu HL, Cao M, Desrochers A, Fecteau G, et al. Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Inflammation: Systematic Review of Animal Models and Clinical Studies. *Bioelectron Med.* 2016;3:1-6.
62. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(3):403-8.
63. Holmes JF, Akkinepalli R. Computed tomography versus plain radiography to screen for cervical spine injury: a meta-analysis. *J Trauma.* 2005;58(5):902-5.
64. Masdeu JC, Gadhia R, Faridar A. Brain CT and MRI: differential diagnosis of imaging findings. *Handbook of clinical neurology.* 2016;136:1037-54.
65. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(5):1324-32.
66. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(5):1012-21.
67. Olah C, Kardos Z, Sepsi M, Sas A, Kostyal L, Bhattoa HP, et al. Assessment of intracranial vessels in association with carotid atherosclerosis and brain vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):213.
68. Yeo LL, Sharma VK. Role of transcranial Doppler ultrasonography in cerebrovascular disease. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2010;5(1):1-13.
69. Fulesdi B, Reka Kovacs K, Bereczki D, Bagyi P, Fekete I, Csiba L. Computed tomography and transcranial Doppler findings in acute and subacute phases of intracerebral hemorrhagic stroke. *J Neuroimaging.* 2014;24(2):124-30.
70. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:629378.
71. Czimbalmos A, Nagy Z, Varga Z, Husztik P. Patient satisfaction survey by SF-36 questionnaire: determination of Hungarian normal values (Hungarian). *Nepegeszsegugy (Public Health).* 1999;80(1):4-19.
72. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
73. Wechsler D. *The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.* New York: The Psychological Corporation. 1981.
74. Szakács F. [Types of deficits in intelligence]. Budapest: Medicina. 1995.
75. Sivan A. *Benton Visual Retention Test, 5th ed.,* San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1992.
76. Spielberger C. *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography, (2nd ed.).* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1989.
77. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
78. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):123-30.
79. Pindzola RR, Balzer JR, Nemoto EM, Goldstein S, Yonas H. Cerebrovascular reserve in patients with carotid occlusive disease assessed by stable xenon-enhanced ct cerebral blood flow and transcranial Doppler. *Stroke.* 2001;32(8):1811-7.

80. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, Muszbek L, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol.* 2008;35(3):398-406.
81. Shin SY, Julian L, Katz P. The relationship between cognitive function and physical function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(3):236-43.
82. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004;26(5):339-43.
83. Kim SH, Kim H, Kim S, Paek S, Koh JH, Lee J, et al. Sleep Quality Independently Affects Health-related Quality of Life and Cognitive Function in Korean Female Patients with Rheumatoid Arthritis: a Case-control Study. *J Korean Med Sci.* 2018;33(35):e216.
84. Lee JH, Kim GT, Kim YK, Lee SG. Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(5):856-61.
85. Rech J, Hess A, Finzel S, Kreitz S, Sergeeva M, Englbrecht M, et al. Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):325-33.
86. Yue W, Wang A, Liang H, Hu F, Zhang Y, Deng M, et al. Association between Carotid Intima-Media Thickness and Cognitive Impairment in a Chinese Stroke Population: A Cross-sectional Study. *Scientific reports.* 2016;6:19556.
87. Wang X, Jackson DC, Varghese T, Mitchell CC, Hermann BP, Kliewer MA, et al. Correlation of cognitive function with ultrasound strain indices in carotid plaque. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(1):78-89.
88. Lim JS, Lee JY, Kwon HM, Lee YS. The correlation between cerebral arterial pulsatility and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease patients. *J Neurol Sci.* 2017;373:285-8.
89. Khandaker GM, Oltean BP, Kaser M, Dibben CRM, Ramana R, Jadon DR, et al. Protocol for the insight study: a randomised controlled trial of single-dose tocilizumab in patients with depression and low-grade inflammation. *BMJ Open.* 2018;8(9):e025333.
90. Evers AW, Kraaijmaat FW, van Riel PL, de Jong AJ. Tailored cognitive-behavioral therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: a randomized controlled trial. *Pain.* 2002;100(1-2):141-53.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

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

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

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

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

10. SUMMARY

Cognitive function tests showed impairment in RA vs controls. Depression and anxiety were higher in patients with rheumatoid arthritis than in healthy controls. However, many cognitive impairment do not correlate with the extent of depression and anxiety, so cognitive impairment cannot be explained by psychological factors alone. TMT-A times were longer in biologic-vs MTX-treated patients. Different biological therapies showed a difference in cognitive functions, but the difference was not significant.

Some cognitive functions also correlated with disease duration, ESR and DAS28. Carotid plaques were associated with multiple cognitive parameters, cerebral vascular lesions with VST-A, while CRC with BVRT, MOCA and BDI. Cognitive dysfunction may occur together with depression and anxiety. Cognitive screening is a useful tool to identify subgroups of RA patients to be further investigated for cerebrovascular pathologies. There was no significant difference in cerebral MRI abnormalities between MTX-treated and biologically treated patients. No significant difference was observed between the 2 biological treatment subgroups.

Anterior AAS and periodontal soft tissue thickening were observed in a quarter of patients, while odontoid erosion was observed in 16% of patients. There was no significant difference between treatment groups. Posterior and vertical AAS were not confirmed in any of the patients.

Erosive disease and high disease activity are associated with atlantoaxial involvement. With respect to seropositivity, disease duration, biologic treatment and its duration, MTX dose and duration, IFX versus TCZ treatment, there were no differences between the 3 patient subsets for 3 Tesla MRI parameters. 3 Tesla MRI sensitive method for AAS, periodontoid soft tissue lesions and odontoid erosion.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

Köszönöm szüleim és gyermekeim támogatását.

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

12. TÁRGYSZAVAK

12.1. Tárgyszavak

rheumatoid arthritis, kognitív funkció romlás, methotrexate, biológiai terápia, cerebrovascularis betegség, transcranialis Doppler, arteria carotis, mágneses rezonanciás vizsgálat, atlantoaxialis subluxáció, odontoid erózió

12.2. Keywords

rheumatoid arthritis, cognitive dysfunction, methotrexate, biological therapy, cerebrovascular disease, transcranial Doppler, carotid artery, magnetic resonance imaging, atlantoaxial subluxation, odontoid erosion



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

Jelölt: Oláh Csaba
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További közlemények

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





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





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,346

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

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

Debrecen, 2020.06.12.

