

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**KARDIOVASZKULÁRIS ÉS CEREBROVASZKULÁRIS
TÁRSBETEGSÉGEK RHEUMATOID ARTHRITISBEN**

Dr. Kardos Zsófia

Témavezető: Prof. Dr. Szekanez Zoltán



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**DEBRECEN
2018**

KARDIOVASZKULÁRIS ÉS CEREBROVASZKULÁRIS TÁRSBETEGSÉGEK RHEUMATOID ARTHRITISBEN

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

Írta: Dr. Kardos Zsófia, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
Mozgásszervi betegségek programja keretében

Témavezető: Prof. Dr. Szekanez Zoltán, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:
elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok:

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

Az értekezés bírálói:

A bírálóbizottság:
elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok:

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

1. BEVEZETÉS

1.1. Akcelerált ateroszklerózis rheumatoid arthritisben

A krónikus gyulladós reumatológiai kórképek, mint a rheumatoid arthritis (RA), leginkább az ízületeket érintik, de gyakran más szervrendszerekre is hatnak. A RA is károsíthatja a bőrt, a szemet, a tüdőt, a szív- és érrendszert, akár az idegrendszert is. Az RA-s betegek várható élettartama legalább 5-7 évvel kevesebb az átlagpopulációtól. A standardizált mortalitás rátájuk 0,87 és 3,0 közötti. A halálozás fő okai -az elsősorban az akcelerált ateroszklerózis talaján kialakuló- kardiovaszkuláris (CV) és cerebrovaszkuláris kórképek. A fokozott ateroszklerózisos már az RA korai fázisában kimutatható.

Az ateroszklerózis szisztémás, immunmediált betegség. Az akcelerált ateroszklerózist "autoimmun" vagy "gyulladós" ateroszklerózisnak is nevezik. Az RA-s betegekre jellemző tartósan emelkedett gyulladós aktivitás vezet az ateroszklerózis ezen formájához. Az átlagpopulációt érintő ateroszklerózisban ettől egy alacsonyabb fokú gyulladós aktivitás figyelhető meg. A C-reaktív protein (CRP) egy akut fázis fehérje, emelkedett vérszintje korrelál a szisztémás gyulladás aktivitásával RA-ban is. Az emelkedett szérum CRP szint az ateroszklerózis független rizikófaktora.

Hasonló immunológiai mechanizmusok zajlanak az akcelerált ateroszklerózis és az arthritis pathogenezisében. Hasonlóan történik az endotheliális aktiváció, melyben az immun- és a vaszkuláris sejtek interakciói játszanak szerepet. Az aktív ízületi gyulladás során gyulladós sejtek, például makrofágok, T- és B-sejtek is aktiválódnak. Szolubilis proinflammatorikus citokinek, kemokinek termelődnek. Ezek a mediátorok mind a synoviális, mind a vaszkuláris gyulladásban részt vesznek. A tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) és az interleukin-6 (IL-6) kulcsfontosságú citokinek az RA pathogenezisében csakúgy, mint az ateroszklerózishoz vezető érrendszeri gyulladásban. Szérumkoncentrációjuk korrelál a carotis intima-media vastagsággal (cIMT) és a CV kockázattal. A reuma faktor (RF) és az anti-citrullinált peptid/fehérje antitest (ACPA) pozitivitás RA-ban progresszívebb kórlefolyásra utal. Az autoantitestek emelkedett szérumszintjei endotheliális diszfunkcióval, ateroszklerózissal társulnak. Az erek falában található fibrinogén szintén citrullinálódhat. A kollagén degradáló enzimek, mint a mátrix metalloproteinázok (MMP) felszabadulása okozza a porc és csont károsodását RA-ban,

emellett azonban az ateroszklerotikus plakkok destabilizálásában is részt vesznek. A RANK/RANKL/OPG rendszer szintén érintett mindkét kórfolyamatban.

Ismertek olyan genetikai tényezők is, melyek mind RA-ban, mind ateroszklerózisban kimutathatóak. Az RA-hoz köthető HLA-DRB1*04 shared epitóp allélek szintén kimutathatóak endothel diszfunkció és ateroszklerózis kapcsán. Számos egyéb nem-HLA polimorfizmus is ismert, melyek fokozott CV kockázattal járnak RA-ban függetlenül a hagyományos kockázati tényezőktől.

A carotis ultrahang (UH) vizsgálat és a cIMT meghatározása –plakk detektálással vagy anélkül- az ateroszklerózis kimutatásának standard módszere, melyet az European League Against Rheumatism (EULAR) ajánlások is tartalmaznak. A carotis UH elvégzése RA-ban a klinikai gyakorlat része kell hogy legyen, hiszen bizonyított, hogy a cIMT értéke emelkedett a betegségben, ennek mértéke pedig korrelál a gyulladásos aktivitással és a betegség tartamával, függetlenül a hagyományos rizikófaktorok jelenlététől.

Az RA a metabolikus szindróma (MS) részének is tekinthető. A lipid homeosztázis pro-aterogén változásai mennyiségi és minőségi egyaránt lehetnek. RA-ban csökken a high density lipoprotein (HDL-C) koleszterin szintje, az LDL oxidáció (oxLDL) fokozódik, a small dense low density lipoprotein (sdLDL) szintje pedig nő, ami könnyen felhalmozódik az ateroszklerotikus plakkokban. Az oxLDL-t a makrofágok fagocitálják és habos sejtekké alakulnak, mely sejtek az ateroszklerotikus plakkok jellegzetes sejtípusai. A HDL antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatásai miatt a veleszületett immunrendszernek is része. A tartósan fennálló alacsony fokú gyulladás a HDL ezen hatásainak csökkenéséhez vezet.

A hagyományos szintetikus (csDMARD) vagy biológiai betegségmódosító szerek (bDMARD) alkalmazásával jól kontrollált betegség kedvezően befolyásolhatja az RA-s betegek érrendszeri állapotát, lassíthatja az akcelerált ateroszklerózis folyamatát. A kortikoszteroidok (CS) hatékony gyulladáscsökkentő szerek, az okozott anyagcsere változások miatt mégis aterogén hatásúak. Az RA kezelésének első vonalát képező methotrexát (MTX) a betegségaktivitás csökkentésével szignifikánsan csökkenti a CV kockázatot is. A MTX annak ellenére kedvező hatása az ateroszklerózisra, hogy növeli az ismerten proaterogén hatású homocisztein szintjét. Folsav szupplementációval csökkenthetőek a MTX kedvezőtlen hatásai.

Az RA-ben fennálló szisztémás gyulladás rheumatoid cachexiához, dyslipidemiához, proinflammatorikus adipokin profilhoz, inzulin rezisztenciához vezet. A TNF- α inhibitor kezelés hatására ezen metabolikus változások javulhatnak: a HDL-C növekszik, az inzulin érzékenység nő, a CRP-koncentráció csökken. Ezáltal az anti-TNF-szerek csökkentik az első CV esemény kialakulásának kockázatát.

A biológikumok növelik a lipidszinteket az RA-hoz társuló „lipid paradoxon” miatt. A CRP és lipidszintek között fordított a kapcsolat. A magas betegségaktivitás emelkedett CRP szinttel jár. A magas betegségaktivitású betegek katabolikus állapotban vannak, ezért lehet normál- vagy alacsony az össz. koleszterin (TC) és LDL-koleszterin szintjük. A biológiai kezelés hatására a CRP szint normalizálódásával a lipidszintek nőnek, jelezve a kezelés hatékonyságát. Míg a TC, HDL-C and LDL-C szintek rendszerint emelkednek, a TC/HDL-C vagy a LDL-C/HDL („Atherogén Index”), illetve az apolipoprotein-B/A1 (ApoB/ApoA1) hányadosok nem változnak szignifikánsan a biológiai kezelés hatására. A tocilizumab (TCZ) egy anti-IL-6 receptor antitest, melyre a még potensebb lipiszint növelő hatás jellemző. A TCZ azonban csökkenti egy másik jól ismert ateroszklerotikus kockázati tényező, a lipoprotein(a) szintjét.

Az ateroszklerózis kockázatkezelése RA-ban nyilvánvalóan összetett szemléletet igényel. A hagyományos rizikófaktorok mellett a szisztémás gyulladás által okozott akcelerált ateroszklerózis a meghatározó a kórlefolyás során.

1.2. Cerebrovaszkuláris kórképek rheumatoid arthritisben

Az akcelerált ateroszklerózis és az emelkedett CV komorbiditás jól ismert RA-ban. Az elmúlt évtizedben számos tanulmány és metaanalízis bizonyította, hogy a CV mortalitás 50-60%-kal emelkedett az RA betegek körében. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) irányelvei szerint az RA független CV kockázati tényező.

A stroke előfordulása és az általa okozott halálozás is fokozott RA-ban. Az agyi ischaemiás kórképek a CV megbetegedéseket követően a vezető érrendszeri szövődmények. Ennek ellenére sokkal kevesebb adattal rendelkezünk a stroke-kal kapcsolatosan, talán amiatt, hogy a cerebrovaszkuláris események enyhe tünetekkel, sőt akár tünetmentesen is jelentkezhetnek. RA-ban a stroke kockázata 1,51 és 2,13 közötti, a cerebrovaszkuláris mortalitás is emelkedett.

A stroke két típusos formája az ischémiás és a hemorrhagiás típus, az előbbi jóval gyakoribb. Ezt egy agyi artéria elzáródása okozza. Rendszerint az agyi ateroszklerotikus plakk és a kialakuló thrombus zárja el az agyi eret, a szívizominfarktushoz hasonló mechanizmussal. Az agyi erek méretének és a kiterjedt kollaterális hálózatának köszönhetően ezek az ischémiás események akár tünetek nélkül is lezajlanak.

Az intracraniális ateroszklerózis ischémiás stroke-ot, fokális vaszkuláris léziókat, agyi emolliotot vagy atrophiát okozhat. A fokális vaszkuláris léziók jelenléte gyakran tünetmentes, de az ischémiás stroke bekövetkeztének fokozott kockázatát jelzik. Az intracraniális erek vizsgálata, akár a tünetmentes betegek esetében is segít a cerebrovaszkuláris kockázat megítélésében. RA-ban eddig még nem végeztek átfogó intracraniális keringéssel kapcsolatos vizsgálatokat.

1.3. Transcraniális Doppler ultrahang vizsgálat

A diagnosztikus orvosi UH vizsgálat az impulzus-echo technikán alapszik. A kibocsátott és visszavert hangfrekvenciák közötti különbséget Doppler-shiftnek nevezzük, melyet sebesség mérésére használhatunk. Például, a vörösvérsejteket, mint mozgó objektumokat használva, meghatározhatjuk a véráramlási sebességet az artériákban.

1982-ben elsőként Rune Aaslid írta le a transcraniális Doppler (TCD) technikát. A TCD-t agyi sztetoszkópnak is nevezik. Ez egy nem invazív, ismételhető, hordozható, nem túl drága vizsgálat, amely lehetővé teszi az agyi erek dinamikus vizsgálatát valós időben, nemcsak anatómiai, hanem (pato) fiziológiai információkat is nyújtva, egyik egyéb képalkotó vizsgálathoz sem hasonlítható módon.

A TCD-nek számos indikációja van. Alkalmazható sürgősségi esetekben, mint stroke, agyi mikroembolizáció, jobb-bal shunt kimutatása, subarachnoideális vérzés, fejsérülés esetén, valamint agyhalál diagnosztizálásához, emelkedett intracraniális nyomás megállapítására vagy intraoperatív monitorozásra. A leggyakoribb indikáció az agyi erek sztenozisának vizsgálata. A TCD vizsgálat eredményei korrelálnak az invazív angiográfiás vizsgálat eredményeivel.

A TCD szintén alkalmas az agyi autoreguláció vizsgálatára, az agyi erek pathofiziológiájának dinamikus monitorozására, az emelkedett cerebrovaszkuláris

rezisztencia, a vazospasmus vagy a hyperdinámiás áramlás kimutatására. A cerebrális autoreguláció azt jelenti, hogy 50-170 Hgmm között változó artériás nyomás mellett is képesek az agyi artériák viszonylag állandó vérátáramlást biztosítani a cerebrális erekben. Először a dinamikus autoreguláció szinte azonnal, másodperceken belül reagál a hirtelen nyomásváltozásokra. Ezenkívül van egy statikus autoreguláció, mely a hosszútávú agyi vérnyomás változásokhoz segíti az alkalmazkodást.

Mivel az alacsonyabb frekvenciájú UH elnyelődése kisebb, a TCD során <2 MHz frekvenciát használunk. Magasabb frekvenciatartományban nem tudunk áthatolni a koponyacsonton. Mivel a csont az UH közel 90%-át elnyeli, a TCD vizsgálat csak olyan helyeken végezhető, ahol a csont kellően vékony vagy preformált foramene van. Ezeket a régiókat akusztikus ablakoknak nevezik. A különböző ablakokon keresztül különböző agyi artériák vizsgálhatóak.

Az agy vérellátása az artéria carotis internából (ICA) és a vertebrális artériákból összeömlő artéria basilarisból (BA) származik. A Willis-kör kiemelkedő szerepe az ezen erek közötti kapcsolat megteremtése. Az ebből kilépő három nagy artéria: az artéria cerebri anterior (ACA), a media (ACM) és a posterior (ACP) felelős az agy vérellátásáért.

Felnőtteknél az orbitalis, a temporalis (TAW), a szuboccipitális és a szubmandibuláris foramenek a legalkalmasabbak a TCD vizsgálatra. Transzorbitálisan az a. ophthalmica és az ICA szifonok láthatóak. A TAW-ot a temporalis csont squama része képezi, a koponyacsont itt a legvékonyabb. A zigomatikus ív felett, a fülkagyló előtt helyezkedik el. Ezen keresztül az ACA, az MCA, a PCA, a BA és az ICA bifurkáció vizsgálható. A szuboccipitális foramen az occipitalis csont és az atlasz között található és ezen keresztül a vertebrális és a basilaris artériák detektálhatóak. Az ICA a szubmandibuláris foramenen keresztül is vizsgálható.

Az MCA rendelkezik a legnagyobb vérellátási területtel, az agyi infarktusok is leggyakrabban itt következnek be. Ennek oka lehet az ICA-ból az MCA-ba történő közvetlen véráramlás és az ellátási terület nagysága. Az MCA a legfontosabb TCD-vel is vizsgálható intracranialis artéria. Mivel ez a TAW-on keresztül lehetséges, a TAW a legjelentősebb az akusztikus ablakok között. A későbbiekben részletezendő TCD paraméterek, mint az MFV, PI and PI/MFV hányados a rekurrens cerebrovaszkuláris ischémia prognosztikai faktorai. A TCD vizsgálat az MCA tünetmentes szűkületét is igazolhatja, ami bizonyítottan fokozott stroke rizikót jelent.

A technikának ismert korlátai is vannak. Egészséges egyéneknél a TAW területén a temporális csontot rendszerint egy trabekuláris szerkezet nélküli, vékony kortikális alkotja. Az átlagpopuláció 10-20%-ánál a TAW elégtelen, nem hatol át rajta az UH. A TAW elégtelensége (TAWF) gyakoribb a nem kaukázusiak és az idősebb nők körében. Ennek hátterében a temporális csont megvastagodása és a struktúra megváltozása állhat. Stroke-on átesett betegek vizsgálatakor Deal és munkatársai 34%-ban találtak csontablak elégtelenséget. A TAWF, a csontvastagság és a megváltozott szerkezet korrelálnak egymással, valamint az életkorral. Érdekeség, hogy a stroke betegeknél nem találtak összefüggést a TAWF és a csigolyákon és a csípőtájon mért csontdenzitometriás értékek (BMD) között. Csak a heterogén temporális csontszerkezet társult alacsonyabb BMD-vel. Feltételezhetően van összefüggés a TAWF, a temporális csont szerkezete és vastagsága, valamint a különböző csontmarkerek között, de eddig még nem történt ezirányú átfogó vizsgálat.

Egy másik fontos korlátozó tényező, hogy a TCD vizsgálat vizsgáló-függő, hosszú tanulást és nagy gyakorlati tapasztalatot igénylő módszer.

1.4. TCD paraméterek

A TCD paraméterek közül az átlagos véráramlási sebesség (MFV, cm/sec), a csúcs szisztolés áramlási sebesség (PSFV, cm/sec) és a végdisztolés áramlási sebesség (EDFV, cm/sec) a legfontosabb mutatók.

A PSFV a legmagasabb áramlási sebesség egy szívverés során. Emelkedése proximális stenosiszt jelez. Az EDFV a PSFV érték 20-50%-a. Az MFV az átlagos áramlási sebesség egy szívciklus során, kiszámítása az alábbi képlettel történik: $(PSFV + [EDFV \times 2]) / 3$. Az intracranialis erek közül az MCA-ban a legmagasabb az MFV értéke. Az MFV emelkedése vazospasmusra, stenosisra vagy hyperdinámiás keringésre utalhat. Csökkenése az agyi vérátáramlás csökkenését jelzi, mely lehet hypotonia, megnövekedett koponyaűri nyomás, esetleg agyhalál következménye.

A pulztilis index (PI) a véráramlás variabilitását mutatja, számítás a $PSFV - EDFV / MFV$ képlettel történik. Normál értéke 0,6 és 1,2 közötti. A PI értékét a disztális agyi érellenállás mértéke határozza meg. Ha a PI 0,5 alatti, az proximális szűkületet vagy elzáródást jelez, ha 1,2 feletti, az disztális elzáródásra vagy vazokonstriktóra utal.

A rezisztencia index (RI) a disztális áramlási ellenállás mértékét adja meg. Normál értéke 0,4 és 0,7 közötti. 0,8 feletti értéke a disztális ellenállás növekedését jelzi. Számítása a $(PSFV-EDFV)/PSFV$ képlettel történik.

TCD-vel a cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás (CRC) is meghatározható, ami a vaszkuláris autoregulációs mechanizmusokról, a prekapilláris rezisztencia erek működéséről ad információt. A rezisztencia erek felelősek az optimális agyi vérátáramlás fenntartásáért. A változó nyomásviszonyoknak megfelelő összehúzódásukkal vagy dilatációjukkal tartják fenn az agy ideális vérellátását. A CRC számítása a $(PSFV-MFV)/MFV*100$ képlettel történik, az eredményt százalékban fejezzük ki.

2. CÉLKITŪZÉSEK

Az RA-hoz társuló akcelerált ateroszklerózis az intracraniális ereket is érinti ischémiás cerebrovaszkuláris betegségeket okozva. Ezen erek TCD-vel történő vizsgálatával már a preklinikai patofiziológiai elváltozások is kimutathatóak. A jelentőségével ellentétben csak kevés publikáció foglalkozik az intracraniális vérkeringéssel RA-ban. A transtemporális TCD vizsgálathoz "átlátható" akusztikus ablak jelenléte szükséges.

1. vizsgálat célkitűzései:

1. a különböző kezelésben részesülő RA-s betegek TAW elérhetőségének felmérése, összehasonlítva egy átlagpopulációt reprezentáló kontroll csoporttal,
2. a TAWF, a temporális csontvastagság és a csontszerkezet meghatározása RA-ban,
3. a TAW paraméterek összevetése a BMD- és a csont biomarkerek értékeivel.

2. vizsgálat célkitűzései:

1. a véráramlási paraméterek meghatározása TCD vizsgálattal az MCA-ban és az BA-ban RA betegekben és egészséges kontrollokban,
2. az agyi véráramlás rendellenességeinek kimutatása RA-ban egészséges kontrollokhoz viszonyítva,
3. a biológiai terápia vs. MTX kezelés hatásainak kimutatása a TCD paraméterekre,
4. a TCD paraméterek korrelációja a carotis UH (cIMT) és az agyi MRI vizsgálat eredményeivel.

Tudomásunk szerint az 1. vizsgálat az első, amely a TAW, a TAWF és a temporális csont szerkezetét vizsgálja RA-s betegeknél. A 2. vizsgálat szintén az első olyan tanulmány, melyben RA-s betegek intracraniális ereit TCD technikával vizsgálták. Ezen túlmenően a TCD vizsgálatot carotis UH-gal és agyi MRI vizsgálattal kombináltuk, a cerebrovaszkuláris rizikó minél pontosabb megítéléséhez.

3. MÓDSZER

3.1. 1. vizsgálat

3.1.1 A vizsgálat résztvevői

A B.-A.-Z. Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Szent Ferenc Tagkórház Reumatológia által gondozott 62 rheumatoid arthritises beteg került bevonásra az 1. vizsgálatba. Valamennyi beteg nő volt, 60.7 ± 9.5 (27-78) éves átlagéletkorral. Az átlagos betegségstartamuk 11.5 ± 7.6 (1-36) év volt. 75%-uk volt RF, 75%-uk ACPA pozitív. 42 beteg állt biológiai kezelés alatt (20 infliximab [IFX] és 22 tocilizumab [TCZ] terápiában részesült), 5.2 ± 1.9 (1-8) év átlagos kezelési idővel. 20 beteg nem részesült biológiai kezelésben, bázisterápiaként metotrexátot (MTX) kaptak, átlagosan 6.8 ± 4.7 (1-15) éve, 14.1 ± 4.5 (5-20) mg/hét dózisban. 32 beteg részesült stabil kis dózísú szteroid kezelésben legalább 6 hónapja.

A kontroll csoportba 60 nem RA nőbeteget választottunk, 56.3 ± 10.9 (29-90) éves átlagélettartammal. A TCD vizsgálat elején a vizsgáló meghatározta, hogy a TAW megfelelő-e a vizsgálat elvégzéséhez. A kontrollcsoport tagjainak nem volt ismert CV-, cerebrovaszkuláris- vagy cukorbetegségük. A temporális csont vastagságát és szerkezetét CT vizsgálattal határoztuk meg 35 kontroll egyénnél. Az ő átlagéletkoruk 53.7 ± 4.0 (48-60) év volt.

A B.-A.-Z. Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Etikai Bizottsága a No. 13/2016 eng. számmal jóváhagyta a tanulmány elvégzését. Minden beteg megfelelő tájékoztatás után adott beleegyező nyilatkozatot a vizsgálat elvégzéséhez és hozzájárult az eredmények publikálásához is.

3.1.2. A temporális csontablak vizsgálata

Minden TCD vizsgálatot ugyanaz a személy végezte. A vizsgálat elején meghatározta, hogy a jobb és a bal temporális csontablak megfelelő-e a TCD elvégzéséhez vagy TAWF áll fenn. A vizsgálatban 62 RA-s és 60 kontroll egyén vett részt. A TAW alkalmassága alapján a vizsgálati alanyokat pontoztuk:

- 0 – egyik oldalon sem alkalmas,
- 1 – csak az egyik oldalon végezhető vizsgálat (jobb vagy bal),

- 2 – mindkét oldalon megfelelő.

A temporális csontablak struktúrális és patofiziológiai elváltozásainak jobb megértése érdekében koponya CT (Somatom Definition AS, 64-szeletes, Siemens, Németország) vizsgálatot végeztünk 43 RA-s és 35 kontroll személynél. A 43 RA-s beteg közül 11 részesült MTX kezelésben, míg 32-en biológiai terápiában is. A CT vizsgálatok csontablakkal készültek, kontrasztanyag adása nélkül a szerkezet és a vastagság megítélése céljából.

A temporális csont vastagságát a CT felvételen mm-ben mértük a fülkagylótól 3 cm-re anterior irányban. A csontszerkezet meghatározása is itt történt: vagy egy vékony, homogén, kompakt kortikális vagy egy vastagabb, heterogén, kortikális-diploe-kortikális "szendvicsszerű" struktúrát észleltünk a TAW területén.

3.1.3. Csontdenzitometria és biomarkerek

A lumbális I. és II. csigolya, az összesített L. II-IV. csigolya, a femur nyak és a totál csípő BMD-, T- és Z-score értékeit DEXA vizsgálattal mértük (Hologic O10-0575, Bedford, MA, USA).

A csontbiomarkerek között a szérum calcium és foszfát szinteket rutin laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg. A szérum osteocalcin (OC; normál érték: <41 µg/l), β-CrossLaps (CTX; normál érték: <0.57 µg/l), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP; normál érték: <75 µg/l), 25-hydroxy-vitamin D₃ (25-OH-vitD₃; normál érték: >75 nmol/l), parathormon (PTH; normál érték: 1.6-6.9 pmol/l), osteoprotegerin (OPG; átlagérték: 2.7 pmol/l, normál értéke a helyi labor által meghatározott), sclerostin (SOST; átlagérték: 24.1 pmol/l, normál értéke a helyi labor által meghatározott), free soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (sRANKL; átlagérték: 0.37 pmol/l nőknél, normál értéke a helyi labor által meghatározott) szinteket ELISA technikával határoztuk meg (Biomedica, Bécs, Ausztria). Az OPG/sRANKL hányadoszt szintén kiszámítottuk.

3.1.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez a SPSS 22.0 software-t (IBM, Armonk, NY, USA) használtuk. Az adatokat átlag \pm SD, gyakoriság vagy százalék formájában adtuk meg. A folyamatos változókat párhuzamos two-tailed t-teszttel és Wilcoxon teszttel értékeltük. A különböző csoportok nominális változóinak elemzéséhez a chi-négyzet vagy a Fisher-féle tesztet használtuk. Az egyszerű korrelációk megadásához a Spearman-féle analízist használtuk. Lépcsőzetes multiplex lineáris regressziót alkalmaztunk a korrelációk és a független paraméterek közötti összefüggések meghatározására. A TAW paraméterek voltak a dependens változók, számos egyéb klinikai és laboratóriumi paraméter pedig az independens változók. A B (+95% CI) regressziós együtthatóval fejeztük ki a dependens és independens változók közötti független összefüggéseket. A $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.2. 2. vizsgálat

3.2.1. A vizsgálat résztvevői

Az 1. vizsgálatban résztvevő 62 RA-s beteg közül 41-en rendelkeztek megfelelő temporális csontablakkal, míg 21-nél zárt csontablakot találtunk. A 2. vizsgálatba az adekvát csontablakkal rendelkező 41 RA-s beteg került bevonásra. A 41 RA-s beteg és a kontroll egyének a fő jellemzőikben szignifikánsan nem különböztek egymástól. Minden résztvevő nő volt, az RA-s betegek átlagéletkora 58.2 ± 9.7 (27-78) év, a kontroll csoporté 58.4 ± 4.4 (46-79) év volt. Az RA-s betegek átlagos betegségtartama 12.2 ± 8.0 (2-36) év volt, 70%-uk volt IgM RF pozitív, 65%-uk ACPA pozitív. 12 beteg részesült MTX monoterápiában átlagosan 6.1 ± 3.8 (2-15) éve, 14.6 ± 6.1 (5-25) mg/hét dózisban. 29 beteg részesült biológiai terápiában, 15-en IFX, 14-en TCZ kezelést kaptak. A biológiai terápiás betegcsoport is részesült MTX bázisterápiában, átlagosan 5.3 ± 2.0 (1-10) éve.

Az Etikai Bizottság az 1. vizsgálatnál leírtak szerint jóváhagyta a tanulmány elvégzését.

3.2.2. A transcraniális Doppler vizsgálat

A TCD vizsgálatokat Multi-Dop T Digital (DWL Compumedics GmbH, Singen, Németország) készülékekkel végeztük. A TCD eredmények közül az MFV (cm/sec), a PSFV és az EDFV értékek a legrelevánsabb paraméterek. Az MFV-t, a PI-t és a RI-t először nyugalomban (r) [MFV (r), PI (r), RI (r)] határoztuk meg.

Számos mechanikai, farmakológiai, statikus és dinamikus módszer létezik az agyi autoreguláció vizsgálatára, de nincs "gold standard" technika, nincsenek elfogadott referenciaértékek. Így nem-invazív, nem-gyógyszeres technikát választottunk, mint a 30 másodpercig tartó hyperventilláció [MFV(h), PI(h), RI(h)], majd normál légzés után 30 másodpercig tartó légzésvisszatartást [apnoe (a)] [MFV(a), PI(a), RI(a)]. Ezen metódusok használatával felmérhettük az agyi vazoreaktivitást, ami az intracraniális erek autoregulációs funkciójától függ. A cerebrovaszkuláris rendszer érzékenyen reagál a parciális artériás széndioxid nyomásváltozásaira (PaCO₂). A hyperventilláció okozta hypocapnia az agyi arteriolák vazokonstrikciójához vezet. Ennek következtében a vérátáramlás sebessége (BFV) csökken a feljűk vezető erekben. Ezzel szemben a lélegzet visszatartása hypercapniát és vazodilatációt okoz, így a BFV nő. A normál válasz ezekre a manőverekre a legalább 15%-os áramlási sebesség változás az MCA-ban. Amennyiben a változás kisebb, mint 15%, az csökkent CRC-re utal.

A TCD technika nagymértékben vizsgáló-függő. Ezért vizsgálatainkban minden mérést ugyanaz a sonográfus végzett és az eredményeket ugyanaz a neuroradiológus validált. Az a. cerebri mediát és az a. basilarisokat vizsgáltuk és meghatároztuk a fentebb említett valamennyi TCD paramétert az RA-s és a kontroll csoport tagjainál egyaránt.

3.2.3. A carotis és a vertebrális artériák ultrahang vizsgálata

A carotis UH vizsgálat a cIMT mérésével és plakk meghatározással az ateroszklerózis széles körben elfogadott vizsgálati módszere. A cIMT mérése a szubklinikus ateroszklerózis kimutatására és a CV kockázat megítélésre is alkalmas. Számos tanulmány bizonyította, hogy a cIMT meghatározás plakk detektálással

kiegészítve jól jellemzi a betegek CV státuszát. A carotis UH ideális az RA-s betegek preklinikai kardio- és cerebrovaszkuláris rizikójának meghatározására is.

41 RA-s és 60 kontroll személynél végeztünk duplex UH vizsgálatot (Vivid E, GE Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) 5 MHz-es lineáris transducerrel (GE Probe 8L-RS). Mivel nincs standardizált cIMT meghatározási módszer, minden vizsgálati alanynál öt mérést végeztünk mindkét oldalon, majd az eredményeket átlagoltunk. Minden vizsgálatot ugyanaz a személy végezte. A cIMT megadására a lumen-intima- és a lumen-adventitia határvonal közötti távolságot mértük le a carotis artériák falában. Az eredményeket mm-ben adtuk meg.

A carotis UH plakk detektálással kiegészítve még pontosabb stroke és TIA rizikóbecslést tesz lehetővé. A plakkok mennyiségi és minőségi megítélése a CV események előrejelzésében és a nagy kockázatú betegek azonosításában is kiemelkedően fontos.

Vizsgálatunk során emiatt szintén végeztünk plakk detektálást és minőségi meghatározást, mely alapján megkülönböztettünk fibrosus, meszes és lágy plakkokat. A lágy plakkok instabilitásuk miatt a legveszélyesebb formát képviselik. Ezenkívül meghatároztuk, hogy a plakkok okoznak-e szűkületet vagy sem. Ezen eredmények alapján a plakkokat score-oztuk:

- 0- nem detektálható plakk
- 1- fibrosus,
- 2- szűkületet nem okozó meszes plakk,
- 3- szűkületet okozó meszes plakk,
- 4- lágy plakk,
- 5- szűkületet okozó lágy plakk.

Minden vizsgálati alanynál mindkét oldalon megállapítottuk a plakk score-t.

A vertebrális artériák keringését is vizsgáltuk.

3.2.4. Az agyi MRI vizsgálatok

Az intracraniális erek ateroszklerózisa ischémiás stroke-hoz, fokális vaszkuláris léziók megjelenéséhez, emollitiohoz és atrophíához vezethet. MRI vizsgálattal a még

klinikai tünetekkel nem járó, kis ischémiás léziók is kimutathatóak. Emiatt mind a 41 RA-s betegnél történt agyi MRI vizsgálat ezen elváltozások kimutatására.

Egy Siemens Magnetom Verio 3 Tesla MRI készüléket (Siemens, München, Németország) használtunk. A leletek kiértékelését ugyanaz a radiológus végezte, majd egy neuroradiológus is véleményezte. Fokális vaszkuláris léziókat, emollitot és atrophíát kerestünk.

3.2.5. Laboratóriumi mérések

A szérum IgM RF-t és a nagy érzékenyséű CRP-t (hsCRP) kvantitatív nefelometriával (COBAS MIRA Plus, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) határoztuk meg RF és CRP reagens alkalmazásával (DIALAB, Wiener Neudorf, Ausztria). Az RF szint >50 IU/ml jelzett szeropozitivitást, a hsCRP 5 mg/l feletti szintjét tekintettük emelkedettnek. Az anti-CCP/ACPA antitesteket második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA (Euro-Diagnostica, Arnhem, Hollandia) technikával mutattuk ki. A vizsgálatot a gyártó utasításai szerint végeztük, a 25 IU/ml feletti pozitivitás jelezte a szeropozitivitást.

Az össz-, az LDL-, a HDL koleszterin és a triglicerid szint meghatározásához a vért éhgyomorra vettük le az RA-s betegektől és a kontroll egyénektől. A lipidszinteket rutin laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg. A szérum lipoprotein(a) [Lp(a)] meghatározás latex-szenzitizált immunoturbidimetriával (Roche Diagnostics) történt. A szérum ApoA- és ApoB-szinteket Tina-Quant apoA és apoB reagensek (Roche Diagnostics) és egy cobas Integra 700 analizátor (Roche Diagnostics) alkalmazásával immunoturbidometriával mértük. Az ApoB/ApoA hányados, az ateroszklerózis ismert markere, szintén kiszámításra került.

3.2.6. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést az 1. vizsgálatnál leírt módon, az SPSS 22 szoftver alkalmazásával készítettük.

A többszörös regressziós analízis során a TCD/carotis paraméterek voltak a dependens változók, az egyéb klinikai és laboratóriumi paraméterek, mint például az életkor, a betegség tartama, az RF és az anti-CCP pozitivitás, a MTX dózis és terápiás

tartam, a biológiai terápia időtartama, a DAS28, a We, a hsCRP, a BMI, a lipidszintek pedig a független változók.

4. EREDMÉNYEK

1. vizsgálat

4.1.1. A temporális csontablak elégtelensége RA-ban és a kontroll csoportban

Ahogy már korábban említettük, a megfelelő TAW elengedhetetlen a TCD vizsgálat elvégzéséhez. Az RA betegekénél (n=62) jobb oldalon 35%, bal oldalon 53%-ban találtunk zárt csontablakot. Ráadásul az RA-s betegek 34%-ánál mindkét oldalon TAWF-t észleltünk. A 62 beteg közül 34-nél (54,8%) legalább az egyik oldalon zárt volt a csontablak. Ezzel szemben, a kontroll egyéneknél (n=60) 20-20%-ban találtunk csontablak elégtelenséget a jobb és a bal, 13%-ban mindkét oldalon ($p < 0.001$).

Az RA-s betegcsoportban a különböző kezelésben részesülő betegek között a csontablak elégtelenség aránya a jobb, bal és mindkét oldalon 40%, 50% és 40% volt a MTX-kezelt, 33%, 55% és 31% a biológiai terápiában részesülő csoportban, 30%, 55% és 25% az IFX-kezelt és 36,4%, 54,5%, valamint 36,4% a TCZ-kezelt betegekénél.

A különbség szignifikáns volt az össz. RA-s és a kontroll csoport ($p < 0.001$), valamint a biológiai terápiás ($p < 0.001$), az IFX-kezelt ($p = 0.015$) és a TCZ-kezelt ($p = 0.045$) RA-s betegekénél a kontrollokhoz viszonyítva.

Az oldaliság tekintetében szignifikánsan gyakrabban találtunk zárt csontablakot a bal, mint a jobb oldalon mind az össz. RA-s betegek (53% vs. 35%; $p = 0.002$), mind a biológiai terápiás betegek (55% vs. 33%, $p = 0.005$), mind az IFX-

kezelt (55% vs. 30%, $p=0.046$), mind pedig a TCZ-kezelt (54,5% vs 36,4%, $p=0.042$) RA-s betegek körében. Ezzel szemben az egészséges kontrolloknál nem volt különbség az oldaliság tekintetében, mindkét oldalon 20% volt a TWF aránya (20% vs. 20%, $p=NS$).

A TAW elégtelenség megítélésére a betegeket az alábbi módon pontoztuk: 0- a csontablak mindkét oldalán elégtelen, 1- az egyik oldal elégtelen, a másik megfelelő vagy 2- mindkét oldalán megfelelő a csontablak a TCD vizsgálathoz. Ez alapján 1.11 ± 0.89 , 1.10 ± 0.97 , 1.12 ± 0.86 , 1.15 ± 0.81 , 1.09 ± 0.92 és 1.66 ± 0.69 értékeket kaptunk az össz. RA-s, a MTX-, az össz. biológiai-, az IFX- és a TCZ-kezelésben részesülő betegeknél és a kontroll csoportnál. Szignifikáns különbség volt az össz. RA-s ($p=0.005$), a MTX-kezelt ($p=0.036$) és az össz. biológiai terápiában részesülő alcsoportnál ($p=0.008$) a kontrollokra vonatkoztatva. Nem találtunk szignifikáns különbséget a MTX-kezelt és a biológikumot kapó betegek értékei között.

4.1.2. A temporális csontablak szerkezete RA-ban és a kontroll egyénekénél

Ahogy korábban említettük, a temporális csont szerkezete a csontablak területén CT vizsgálattal normálisan egy kondenzált, egyrétegű, homogén szerkezetű kortikális csont. Előfordul ehelyett, hogy a csont egy három rétegű, kortikális-diploe-kortikális, "szendvicsszerű", heterogén szerkezetet mutat.

43 RA-s és 35 kontroll egyénnél végeztünk el a csontablak szerkezetének vizsgálatát. A 35 kontroll személy közül mindösszesen egynél és nála is csak az egyik oldalán találtunk heterogén, "szendvicsszerű" szerkezettel (2.9%). Viszont az RA-s betegek több mint felénél (53%) mutattunk ki legalább egyoldali kortikális-diploe-kortikális, háromrétegű szerkezetet ($p<0.001$).

A jobb oldalán ezt a heterogén szerkezetet 60%, 55%, ill. 62%-ban észleltük az össz. RA-s, a MTX- és a biológiai terápiával kezelt betegek között. A bal oldal tekintetében ezek az értékek: 53%, 36% és 59% voltak. Szignifikáns különbséget találtunk az össz. RA vs. kontrollok (jo.: $p<0.001$, bo.: $p<0.001$), a MTX-kezelt betegek vs. kontrollok (jo.: $p<0.001$, bo.: $p=0.009$) és a biológiai terápiás betegek vs. kontrollok (jo.: $p<0.001$, bo.: $p=0.018$) között. Nem találtunk különbséget a MTX- és a biológiai terápiás csoport között, az IFX- és a TCZ kezelésben részesülő alcsoportok között.

A csontszerkezet tekintetében nem találtunk jellemző oldaliságot sem az RA-s, sem pedig a kontroll csoportnál.

4.1.3. A temporális csontablak vastagsága RA-ban és a kontrollcsoportban

A CT felvételek alapján a 43 RA-s és 35 kontroll egyénnél meghatároztuk meg a csontablak vastagságát. Az értékeket mm-ben adtuk meg. Jobb oldalon ezek az értékek 3.58 ± 1.43 , 3.77 ± 1.34 , 3.52 ± 1.48 , 3.64 ± 1.47 , 3.39 ± 1.52 és 2.92 ± 1.22 mm voltak az össz. RA-s, a MTX-, az össz. biológiai, az IFX-, a TCZ-kezelt csoportban, illetve a kontrolloknál, míg a bal oldalon 4.16 ± 1.56 , 4.62 ± 1.42 , 4.00 ± 1.59 , 4.08 ± 1.54 , 3.91 ± 1.69 és 2.90 ± 1.16 mm-es értékeket kaptunk.

Szignifikáns különbséget találtunk a bal oldalon az össz. RA-s ($p=0.047$), a MTX- ($p=0.014$) és a biológiai kezelésben részesülő betegek ($p=0.044$) tekintetében a kontrollokhoz viszonyítva, valamint a jobb oldalon a MTX-kezelt csoportban a kontrollokhoz képest ($p=0.041$). Egyik oldalon sem volt szignifikáns különbség a csontablak vastagság tekintetében az IFX- és a TCZ- kezelt alcsoport, a jobb oldalon az össz. RA-s és a biológiai terápiával kezelt csoport között.

A bal temporális csont szignifikánsan vastagabb volt a jobb oldalnál az össz. RA ($p=0.001$), a MTX-kezelt ($p=0.006$), a biológiai terápiában ($p=0.021$) és a TCZ-kezelésben ($p=0.039$) részesülő betegeknél. Ezzel szemben az egészséges kontroll csoportnál a csontvastagság megegyezett a jobb és a bal oldalon ($p=NS$).

4.1.4. A TAW paraméterek és az RA betegségmutatók közötti összefüggések

Az RA-s betegek különböző TAW paramétereit korreláltuk egymással. Szignifikáns összefüggéseket találtunk a TAWF, a TAW vastagsága és szerkezete között. Az össz. RA populációban ($n=62$), a jobb oldali TAWF szignifikáns összefüggést mutatott a megnövekedett csontvastagsággal ($R=0.811$, $p<0.001$) és a "szendvicszerű" szerkezettel ($R=0.712$, $p<0.001$), hasonlóan a bal oldalhoz (vastagság: $R=0.768$, $p<0.01$, szerkezet: $R=0.791$, $p<0.01$). A csontvastagság ugyancsak korrelált az azonos oldali heterogén csontszerkezettel (jo.: $R=0.569$, $p<0.01$, bo.: $R=0.457$, $p=0.02$).

Az L. I. és L. II-IV. csigolyák, a femur nyak és a totál csípő BMD és T-score értékeit minden RA-s betegnél meghatároztuk. A biológiai terápiában részesülő betegeknek magasabbak voltak a L. I. és L. II-IV., a femur nyak és a totál csípő BMD értékei, mint a MTX-kezelt alcsoportnak, de a különbség nem volt statisztikailag

szignifikáns. A csont biomarkerek között sem találtunk jelentős különbséget a biológiai és a MTX-kezelt alcsoport között.

Bináris logisztikus regressziós analízist végeztünk a TAW jellemzők (dependens változók) és az egyéb klinikai és laboratóriumi paraméterek (independens változók) közötti összefüggések meghatározására. A lineáris regressziós analízis során a TAWF (alacsony TAW score) mindkét oldalon ($p=0,007$) szignifikáns korrelációt mutatott az életkorral. Érdekes módon a bal oldali TAW és az OPG szint között találtunk összefüggést ($p=0,012$). A TAW megváltozott szerkezete a jobb ($p=0,045$) és a bal oldalon ($p=0,016$) is szignifikánsan korrelált az OPG-vel. A jobb ($p=0,025$) és a bal ($p=0,007$) TAW vastagság korrelált az életkorral. Végül pedig a bal oldali TAW vastagság, a femur nyak és a totál csípő BMD-csökkenés között találtunk összefüggést. Érdekes módon sem a csonttáblak elégtelenség, sem a megváltozott szerkezet vagy vastagság nem mutatott korrelációt az RA fennállási idejével vagy a betegség aktivitásával.

Többszörös regresszió analízist végeztünk a csonttáblak elégtelenség független prognosztikai faktorainak meghatározására RA-ban. Az életkort ($p=0,026$) és a szérum OPG szintet ($p=0,012$) a bal oldali TAWF független prediktorainak találtuk. Az életkor a "szendvicsszerű" csontszerkezet prediktora is, szintén a bal oldalon ($p=0,007$). Egyéb biomarkerekkel nem találtunk összefüggést.

Az átlagpopulációt reprezentáló kontrollcsoportban a TAWF a jobb ($R=0.393$, $p<0.001$) és a bal oldalon ($R=0.407$, $p<0.001$) is pozitívan korrelált az életkorral, míg a csontvastagság és a szerkezet nem mutatott összefüggést az életkorral.

2. vizsgálat

4.2.1. A különböző kezelésben részesülő RA betegcsoportok összehasonlítása

Az össz. RA, a MTX-kezelt és a biológiai terápiában részesülő alcsoportok a fő klinikai és laboratóriumi paraméterek alapján jelentősen nem különböztek egymástól. Kivétel ez alól, hogy a MTX-kezelt betegeknek szignifikánsan magasabb CRP szintjük

(5.3 ± 3.9 mg/l vs 3.4 ± 4.7 mg/l; $p < 0.05$) és DAS28 aktivitási indexük (2.88 ± 0.75 vs 2.26 ± 0.86 ; $p = 0.006$) volt, mint a biológiai kezelésben részesülőknek. Habár valamennyi fentebb részletezett lipid paraméter meghatározásra került, nem találtunk szignifikáns különbséget e tekintetben az alcsoportok között.

4.2.2. A TCD eredmények

41 RA-s és 60 kontroll személyt vizsgáltunk TCD-vel. Mindkét oldalon meghatároztuk az a. cerebri media fő TCD jellemzőit, vagyis a PI, az RI és az MFV értékeit nyugalomban [rest (r)], hyperventillációt követően (h) és 30 mp-ig tartó légzésvisszatartás után [apnea (a)], valamint a CRC értékét. Felmértük továbbá az a. basilaris PI (r) és MFV (r) értékeit valamennyi vizsgálati alanynál.

Mind az össz. RA csoportban (jo.: 0.90 ± 0.18 , $p < 0.001$; bo.: 0.89 ± 0.19 , $p = 0.003$), mind a MTX-kezelt alcsoportban (jo.: 0.97 ± 0.12 , $p < 0.001$; bo.: 1.00 ± 0.19 , $p < 0.001$) szignifikánsan magasabb PI értéket észleltünk nyugalomban, mint a kontrolloknál (jo.: 0.78 ± 0.13 ; bo.: 0.77 ± 0.44). A biológiai kezelésben részesülők MCA PI(r) értékei szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoporthoz viszonyítva a bal oldalon (0.83 ± 0.17 vs 0.77 ± 0.44 , $p = 0.021$), míg szignifikánsan alacsonyabbak a MTX-kezelt alcsoport értékeihez képest (0.83 ± 0.17 vs 1.00 ± 0.19 , $p = 0.021$).

Légzésvisszatartást követően [apnea (a)] mindkét oldalon szignifikánsan magasabb PI értéket mértünk az össz. RA-s populációban (jo.: 0.83 ± 0.16 , $p < 0.001$; bo.: 0.85 ± 0.03 , $p = 0.002$) és a MTX-kezelt alcsoportban is (jo.: 0.90 ± 0.15 , $p < 0.001$; bo.: 0.90 ± 0.15 , $p = 0.009$) a kontroll személyek értékeihez képest (jo.: 0.69 ± 0.17 ; bo.: 0.68 ± 0.25).

Hyperventilláció után a PI(h) értékei nem különböztek szignifikánsan a kontrollok értékeitől. Az egyetlen szignifikáns különbség a PI(h) értékben a MTX- és a biológiai terápiás csoport bal oldali értékei között volt: a MTX-kezelt csoport értékei voltak szignifikánsan magasabbak (1.23 ± 0.29 vs. 0.99 ± 0.25 , $p = 0.029$).

Az MCA nyugalmi RI paraméterei tekintetében az össz. RA (jo.: 0.58 ± 0.07 , $p < 0.001$; bo.: 0.58 ± 0.08 , $p = 0.004$) és a MTX-kezelt alcsoport (jo.: 0.61 ± 0.06 , $p < 0.001$; bo.: 0.62 ± 0.07 , $p < 0.001$) értékei szignifikánsan magasabbak voltak, mint a kontrollok értékei (jo.: 0.53 ± 0.08 ; bo.: 0.53 ± 0.07). A biológiai terápiában részesülő

alcsoport értékei a bal oldalon szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollok értékeinél (0.55 ± 0.07 vs. 0.53 ± 0.07 , $p=0.018$), ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabbak a MTX-kezelt alcsoport eredményeitől (0.55 ± 0.07 vs. 0.62 ± 0.07 , $p=0.018$).

Légzésvisszatartást követően az össz. RA csoport (jo.: 0.56 ± 0.07 , $p<0.001$; bo.: 0.56 ± 0.02 , $p<0.001$) és a MTX-kezelt alcsoport (jo.: 0.58 ± 0.06 , $p<0.001$; bo.: 0.59 ± 0.07 , $p<0.001$) RI(a) értékei mindkét oldalon szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoport értékeinél.

A hyperventillációt követően mért RI(h) értékeknél a különbségek eltűnni látszottak az RA és a kontroll csoport között. Az egyetlen szignifikáns különbség az volt, hogy a MTX-kezelt betegek MCA-ban mért RI(h) értéke bal oldalon magasabb volt a kontrollok értékeinél (0.69 ± 0.07 vs. 0.62 ± 0.29 , $p=0.09$).

Az a. basilaris tekintetében az össz. RA csoportnál (0.98 ± 0.26 , $p=0.005$) és a MTX-kezelt alcsoportnál (1.05 ± 0.38 , $p=0.001$) is szignifikánsan magasabb PI(r) értékeket mértünk, mint a kontroll csoportban (0.85 ± 0.15).

Az össz. RA csoportban $27.5\pm 12.5\%$ és $27.3\pm 13.5\%$ voltak a jobb és a bal CRC értékek, míg a MTX-kezelt alcsoportnál jobb oldalon 24.5 ± 9.8 , bal oldalon 25.6 ± 7.6 , a biológiai terápiás alcsoportban 28.8 ± 13.5 a jobb és 28.2 ± 15.9 a bal oldalon. A kontroll csoport értékei szignifikánsan magasabbak voltak mindkét oldalon: jo.: 50.2 ± 30.6 ($p<0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$); bo.: 44.0 ± 17.6 ($p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$). A CRC értékei nem szignifikánsan, de tendenciájában magasabbak voltak a biológiai terápiás, mint a MTX-kezelt alcsoportban. A biológiai terápiás és MTX-kezelt alcsoport értékei: jo.: 28.8 ± 13.5 vs. 24.5 ± 9.8 , bo.: 28.2 ± 15.9 vs. 25.6 ± 7.6 .

4.2.3. A carotis- és vertebrális artériák vizsgálata

Minden RA-s ($n=41$) és kontroll személynél megtörtént a kétoldali carotis UH vizsgálat. Szignifikánsan gyakoribb volt a legalább egy carotis plakk jelenléte a jobb oldalon az össz. RA populációban ($n=21$, 51% ; $p=0.021$) és a MTX-kezelt alcsoportban ($n=8$, 67% ; $p=0.016$), mint a kontrolloknál ($n=16$, 27%). Ezzel szemben bal oldalon nem volt szignifikáns különbség a vizsgált RA alcsoportok és a kontrollok között.

A carotis plakkokat 0-tól 5-ig pontoztuk, a kimutathatóság, a fibrosus-, meszes- vagy lágy fenotípus, illetve a szűkületet okozó/nem okozó jelleg alapján. Az előző eredményeket figyelembe véve nem meglepő módon a bal oldalon nem, de a jobb oldalon a plakk score szignifikánsan magasabb volt az össz. RA (1.22 ± 1.35 ; $p=0.016$) és a MTX-kezelt alcsoportban (1.58 ± 1.31 ; $p=0.08$) a kontrollokhoz képest (0.60 ± 0.99). Nem találtunk szignifikáns különbséget a carotis plakkok jelenléte és a score értéke alapján a MTX- (jo.: 1.58 ± 1.31 , bo.: 1.25 ± 1.55) és a biológiai kezelésben részesülő (jo.: 1.07 ± 1.36 , bo.: 0.90 ± 0.98) betegek értékei között.

A carotis szűkületet szintén vizsgáltuk minden RA-s és kontroll személynél. Egy MTX- és egy TCZ-kezelésben részesülő betegnél találtunk 30%-ot, illetve 60%-os szűkületet a jobb, és egy MTX-kezelt betegnél 60%-os szűkületet a bal oldalon. A kontroll csoportban nem találtunk szűkületet egyik oldalon sem, így statisztikai analízis nem történt.

A cIMT szintén mérésre került mindkét oldalon. Az RA-s betegeknél, a terápiás alcsoportoktól függetlenül, szignifikánsan magasabb értékeket kaptunk a kontrollokhoz képest. A jobb oldalon a cIMT 0.72 ± 0.24 mm volt az össz. RA populációban ($p < 0.001$), 0.72 ± 0.25 mm a MTX-kezelt alcsoportban ($p < 0.001$) és 0.72 ± 0.23 mm a biológiai kezelésben részesülő alcsoportban ($p < 0.001$), szemben a kontrolloknál mért 0.40 ± 0.28 mm értékekkel. A bal oldalon az értékek alakulása: 0.73 ± 0.23 mm ($p < 0.001$), 0.69 ± 0.22 mm ($p < 0.001$) és 0.75 ± 0.24 mm ($p < 0.001$) volt, a kontrolloké: 0.40 ± 0.28 mm. A MTX-kezelt és a biológiai terápiás alcsoport értékei között nem találtunk szignifikáns különbséget.

Az a. vertebrálisokat szintén vizsgáltuk valamennyi résztvevőnél. A jobb oldalon valamennyi RA-s betegnél és kontroll személynél normális áramlási viszonyokat találtunk. 2 RA-s betegnél és 1 kontroll egyénnél nem volt kimutatható áramlás a bal oldalon. Statisztikai analízis így nem készült.

4.2.4. Az agyi MRI vizsgálatok

41 RA-s betegnél készült agyi MRI vizsgálat. Fokális vaszkuláris léziókat kerestünk mindkét agyféltekében. Az össz. RA-s betegcsoport ($n=16$) 39%-ánál, a MTX-kezelt alcsoport ($n=5$) 42%-ánál, a biológiai terápiás alcsoport ($n=11$) 38%-ánál találtunk legalább egy ilyen léziót valamelyik oldalon. Két rheumatoid arthritises betegnél (5%) emolliotot detektáltunk, mindkettő biológiai terápiában részesült. Agyi atrophia 8

RA-s betegnél (20%) került diagnosztizálásra, ezek közül egy részesült MTX-monoterápiában (8%-a a MTX kezelt alcsoportnak), míg 7 biológiai kezelésben (24%). A vaszkuláris léziók, az agyi emollitio és az atrophia tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a különböző terápiában részesülő RA-s betegek között.

4.2.5. Az RA-s betegek TCD-, carotis UH és egyéb paramétereik közötti korrelációk vizsgálata

A korábban leírtak szerint többszörös lineáris regressziós analízist végeztünk a TCD és carotis UH paraméterek, mint dependens változók és az egyéb klinikai és laboratóriumi eredmények, mint independens változók között. Számos TCD paraméter korrelált az életkorral. Az RA betegség-asszociált faktorok tekintetében a bal MCA PI(r) és PI(h) pozitívan, míg a jobb MCA CRC fordítottan korrelált a betegségaktivitással. A metabolikus paraméterekkel összevetve a jobb PI(h) és a jobb cIMT mutatott összefüggést a BMI-vel. A bal RI(h) fordított összefüggést mutatott a HDL-C-vel.

A TCD és carotis UH változókat szintén korreláltuk az agyi MRI eredményekkel. Ha az RA-s betegeket a bal oldali carotis plakk jelenléte (n=18) vagy hiánya (n=23) szerint csoportosítottuk, a jobb MCA PI(a), RI(r), RI(a), valamint a bal MCA PI(a), PI(h) és RI(a) értékei szignifikánsan magasabbak voltak a carotis plakkal rendelkező betegeknél. Ezenkívül a jobb MCA PI(h) mutatott szignifikáns összefüggést a jobb cIMT értékével (R=0.377, p=0.018).

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a TCD-, a carotis paraméterek és az agyi MRI vizsgálatok eredmények között.

5 MEGBESZÉLÉS

1. vizsgálat

A rheumatoid arthritises betegek akcelerált ateroszklerózisa és fokozott kardiovaszkuláris rizikója jól ismert. A hasonló vaszkuláris mechanizmusok miatt szintén fokozott a cerebrovaszkuláris megbetegedések és a halálozás kockázata. A nem megfelelően kezelt, magas betegségaktivitású, magas gyulladáshoz vezető paraméterekkel rendelkező RA betegek a leginkább veszélyeztetettek a stroke és az egyéb cerebrovaszkuláris betegségek tekintetében.

A TCD vizsgálat egy egyedülálló módszer az agyi erek funkcionális vizsgálatára, az artériás keringés- és a nyomásviszonyok monitorozására. A TCD vizsgálat feltétele a megfelelő temporális csontablak jelenléte, ami még az átlagpopuláció 8-20%-ánál is elégtelen lehet. Stroke betegeknél a csontablak elégtelenség még gyakoribb (34%). Ez lehet fejlődési variáció, bár a csontablak elégtelenség gyakoribb az életkor emelkedésével mind az átlagpopulációban, mind stroke betegeknél.

A csontablak elégtelenség hátterében a temporális csont ezen részének megvastagodása és a csontszerkezet megváltozása állhat. Legjobb tudásunk szerint, eddig ezeket a paramétereket még nem vizsgálták RA-s betegek körében, így eredményeinket nem tudjuk összevetni szakirodalmi adatokkal.

62 RA-s és 60 egészséges kontroll személynél végeztünk TCD vizsgálatot. Jelentősen több RA-s betegnél észleltük a TAW elégtelenségét: RA-ban a jobb oldalon 35%-, a bal oldalon 53%-, mindkét oldalon 34%-ban volt a TAW elégtelen, ezzel szemben a kontrolloknál 20-20%-ban mind a jobb, mind pedig a bal oldalon, 13%-ban mindkét oldalon. Az eredményeink és az átlagpopulációra vonatkozó egyéb közlemények alapján megállapítható, hogy az RA betegek körében a csontablak elégtelenség szignifikánsan gyakoribb jelenség.

Míg a TAWF jóval gyakoribb, a TAW score jóval alacsonyabb a biológiai terápiás alcsoportban a kontrollokhoz képest, ezt a különbséget a MTX-kezelt alcsoportnál nem észleltük. Bár a TAW elégtelenség nem mutat összefüggést az RA aktivitásával, feltételezhető, hogy a biológiai terápiával kezelt betegek egy súlyosabb, progresszívebb RA betegcsoportot képviselnek a MTX-monoterápiával kezelt betegekhez képest. Ennek alapján, a biológiai terápiát igénylő, tehát agresszívabb betegség mégis korrelálhat a csontablak elégtelenséggel.

A TAWF, a vastagabb temporális csont jóval gyakoribb RA-ban a bal oldalon, ez az oldalasság különbség az átlagpopulációt reprezentáló kontroll csoportnál nem volt

megfigyelhető. Ez a jelenség, mely a biológiai terápiás alcsoportra jóval jellemzőbb volt, mint a MTX-kezelt betegekre további vizsgálatokat igényel.

A temporális csont szerkezetét vizsgálva mindössze egyetlen kontroll egyénél (3%) találtunk háromrétegű "szendvicsszerű" textúrát, ezzel szemben RA-ban jóval gyakrabban: 53%-ban a bal, 60%-ban a jobb oldalon. A mind a MTX-, mind a biológiai terápiával kezelt betegeknél gyakrabban megfigyelhető jelenségnél az oldaláság tekintetében nem volt szignifikáns a különbség. Ez a heterogén csontszerkezet módosulás stroke betegeknél is ismert.

Az RA-s betegek temporális csontja szignifikánsan vastagabb (3.6-4.6 mm), mint a kontrolloké (2.9 mm). A csont megvastagodása stroke betegeknél szintén jellemző.

Lineáris logisztikus regressziós analízissel a TAW elégtelenség, a TAW score, a temporális csont vastagsága és heterogén szerkezete az RA betegek életkorával korrelált, főként a bal oldalon. Ez azt jelzi, hogy az életkor előrehaladtával a temporális csont vastagsága növekszik, ami csontablak elégtelenséghez vezet. A kontroll csoportnál csak a TAWF és a TAW score mutatott összefüggést az életkorral, a szerkezet és a vastagság nem.

A TAW elégtelenséget szintén vizsgáltuk a csontdenzitás és a csont biomarkerek vonatkozásában. A szérumszint OPG szint korrelált a csontablak elégtelenséggel és a "szendvicsszerű" szerkezet előfordulásával. Egyéb biomarkerekkel egyik TAW asszociált faktor sem mutatott összefüggést. A bal oldali csontablak vastagság fordítottan korrelált a femur nyak- és a totál csípő BMD-vel és T-score értékkel. Vagyis a TAW körüli lokális csontvastagodás annak ellenére kialakul, hogy egyébként a betegeknél egy generalizált csontvesztés zajlik.

Többszörös lineáris regressziós analízissel az életkor független prognosztikai faktornak bizonyult a heterogén csontszerkezet és a TAW elégtelenség, míg a szérumszint OPG szint az RA-s betegek csontablak elégtelensége tekintetében. Szakirodalmi adatok hasonló eredményekről számolnak be stroke betegeknél és az átlagpopulációban.

Az RA, főként a gyulladáscsökkentő csontreszorpció következtében ismert csontvesztéssel járó betegség. A csontvesztés üteme a magasabb aktivitású, progresszívabb betegség esetén még fokozottabb. A TAW vastagság fordítottan arányos a femur nyak és a totál csípő BMD-vel a biológiai terápiás alcsoportban, míg a MTX -

kezelt alcsoportban nem volt ilyen összefüggés jelezve, hogy a generalizált csontvesztés és a TAW abnormalitás összefügg a súlyosabb RA betegeknél. RA-ra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre szakirodalmi adatok. Stroke betegeken végzett vizsgálatok nem találtak korrelációt a TAWF és a BMD között. A heterogén temporális csontszerkezetet viszont fordítottan arányosnak találták a BMD-vel, ahogyan azt mi is kimutattuk.

Az OPG egy citokinreceptor, a TNF szuperfamilia tagja, mely szerepet játszik a TNF- α mediált csontvesztésben is. A RANKL csapda receptora, ezáltal gátolja a gyulladásos csontvesztést. A MTX nem, de a biológiai terápiák, mind az anti-TNF- α és az anti-IL-6 növeli a szérumban az OPG szintet, mely RA-ban a csontvesztés egyik fő szabályozója. Vizsgálatunk során a TAWF és a "szendvics" szerkezet jelenléte magasabb szérumban az OPG szintekkel járt együtt. A csontvastagság és megváltozott szerkezet okozta TAW elégtelenség a biológiai terápiát igénylő, súlyosabb RA betegek jellemzője, akiknél kifejezettebb a generalizált csonttritkulás és emelkedett a szérumban az OPG szint. Nagyobb betegszámú, további vizsgálatok szükségesek a TAWF, a temporális csont jellegzetességeinek és a csontanyagcsere kapcsolatának további elemzésére.

2. vizsgálat

A carotis artériák UH vizsgálata és az agyi erek TCD vizsgálata lehetővé teszi még a klinikai tüneteket nem okozó ateroszklerózis kimutatását, a CV rizikó becslését.

Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, melyben funkcionális TCD-vel mértük fel az RA-s betegek agyi állapotának mutatóit, ráadásul carotis és vertebrális UH-gal, agyi MRI vizsgálattal kombináltan egyazon RA populációban. Az eredményeket külön elemeztük az össz. RA betegeknél, a MTX- és a biológiai kezelésben részesülő alcsoportnál, egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva. Szakirodalmi adatok hiányában eredményeink egyéb vizsgálatokkal nem összevethetőek.

A TCD vizsgálat az agyi erek dinamikus vizsgálatát teszi lehetővé. Nem invazív, nem költséges, így mellett is végezhető módszer, mely az invazív képalkotó módszerekhez hasonló adatokkal szolgál az agyi keringési viszonyokról, ráadásul valós időben.

Az agyi infarktuskok nagy része az MCA ellátási területén zajlik, ennek oka a közvetlenül a carotisokból származó közvetlen véráramlás, valamint hogy az MCA rendelkezik a legnagyobb vérellátási területtel, ezért az MCA vizsgálata kiemelten fontos. Az MCA PI, RI, CRC, MFV kedvezőtlen értékei a cerebrovaszkuláris kockázat emelkedésre utalnak.

A TCD vizsgálat fő korlátozó tényezője a csontablak elégtelensége, ami -mint ahogy korábban már említettük-, az átlagpopulációban is előfordul, de RA-ban még gyakrabban megfigyelhető. A carotis és veretbrális UH vizsgálat minden betegnél elvégezhető volt, a legtöbbjükénél az agyi MRI vizsgálat is.

A különböző manőverekkel kiegészített funkcionális TCD vizsgálatot 41 RA-s és 60, korban és nemből illesztett egészséges kontroll személynél végeztük el. Az alkalmazott kezelés alapján az össz. RA betegpopulációt MTX-kezelt és biológiai terápiás (IFX vagy TCZ) alcsoportra osztottuk. Az alcsoportok fő jellemzőiben nem voltak szignifikáns különbségek, kivéve a MTX-kezelt alcsoport magasabb betegségaktivitását a biológiai terápiában részesülő alcsoportéhoz képest.

A jobb és bal MCA PI és RI értékei szignifikánsan magasabbak voltak az RA betegekénél nyugalomban és légzésvisszatartást követően is a kontrollok értékeinél, ami a disztális ellenállás fokozódására, szűkületra utal. A CRC alacsonyabb értéke a rezisztencia erek funkciójának károsodását jelzi, mely független stroke rizikófaktor. Az RA-s betegek CRC értékeit szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk a kontrollokhoz képest. Az a. basilarisok PI értékei szintén szignifikánsan magasabbak voltak RA-ban, mint a kontroll populációban. RA-ban az agyi artériák károsodása egyértelműen kimutatható az egészséges egyénekkel szemben.

A bal MCA PI(r), PI(h) és RI(r) értékei szignifikánsan magasabbak voltak a MTX-monoterápiában részesülő betegekénél, mint a biológiai terápiás alcsoportnál. Minden egyéb vizsgált TCD paraméter tekintetében nem szignifikáns, de tendenciájában kedvezőtlenebb értékei voltak a MTX-kezelt alcsoportnak a biológiai terápiás alcsoportéhoz képest. Úgy tűnik, hogy a biológikumok kedvezően befolyásolják az intracraniális erek működését és TCD-vel mérhető paramétereit.

Az ateroszklerózis megítélése hagyományosan carotis UH vizsgálattal történik, így a TCD vizsgálatokat ezzel a módszerrel is kiegészítettük. Tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amikor TCD vizsgálatot carotis UH-gal kiegészítve végeztek RA-s betegekénél.

Az RA-s betegek átlagnépességhez képest magasabb cIMT értékei és a carotis plakkok gyakoribb előfordulása számos tanulmány által bizonyított. Nem meglepően, vizsgálataink során mi is ezeket az eredményeket kaptuk. Szignifikánsan több carotis plakk és magasabb plakk score volt detektálható az RA-s betegeknél a kontrollokhoz képest. A carotis cIMT értékek szintén magasabbak voltak mindkét oldalon az össz. RA populációban, valamint a MTX-kezelt és a biológiai terápiás alcsoportban is. A két utóbbi alcsoportnál nem találtunk szignifikáns különbséget a plakkok jelenlété, ill. a plakk score tekintetében.

Az agyi erek ateroszklerózisa tünetmentes agyi vaszkuláris léziókat okozhat, melyek kimutatására agyi MRI vizsgálatot végeztünk. Az RA betegek 39%-ánál találtunk legalább egy ilyen léziót valamelyik agyféltekében. A MTX-kezelt alcsoport kissé jobban érintett, de szignifikáns különbséget nem észleltünk a biológiai terápiás alcsoporthoz képest. Szintén vizsgáltuk az agyi emollitio és atrophia jelenlétét. E tekintetben sem találtunk szignifikáns különbséget a MTX-kezelt és a biológiai terápiás alcsoport között. Az agyi emollitio előfordulásáról RA-ban nincs elérhető szakirodalom. Wartolowska és munkatársai az atrophia gyakoribb előfordulását írták le RA-s betegek körében, míg Bekkelund és munkatársai ezt nem találták gyakoribbnak.

Többszörös lineáris regressziós analízissel számos összefüggést tudtunk kimutatni a jobb és bal oldali TCD paraméterek, az életkor és a betegségaktivitás jellemzői között, valamint a carotis UH eredményeivel korreláltattuk adatainkat. A bal oldali carotis plakkal rendelkező betegek TCD eredményei kedvezőtlenebbeknek bizonyultak. A PI(h) a jobb oldali cIMT értékeivel korrelált. Eredményeink alátámasztására további vizsgálatok szükségesek a jövőben.

6 KONKLÚZIÓ

A rheumatoid arthritises betegek körében gyakoribb a stroke előfordulása. A még tünetmentes egyének agyi ereinek vizsgálata kiemelkedően fontos a stroke kockázat megítéléséhez. Ez a TCD vizsgálattal lehetséges, melyhez megfelelő temporális csontablak szükséges mindkét oldalon. A csontablak elégtelensége sokkal gyakoribb RA-ban, mind az egészséges populációban, melynek hátterében a csont metabolizmus eltérései állhatnak.

Különböző kezelés alatt álló RA-s és egészséges kontroll személyeknél végeztünk TCD vizsgálatot, carotis UH-ot és agyi MRI vizsgálatot. A cerebrális keringés komplex tanulmányozása és a preklinikai elváltozások kimutatása volt a célunk.

Megállapítottuk, hogy RA-ban gyakoribb a csontablak elégtelensége, a TAW területén a csont vastagabb és megváltozott szerkezetű. Az RA, főként a magas betegségaktivitással járó, súlyosabb formák fokozott csontanyagcserével, generalizált csontvesztéssel járnak. A TAW jellemzőit korreláltuk a BMD és a csont biomarker vizsgálatok eredményeivel. Az RA-ra jellemző csontvesztés a fokozott OPG termelés következménye. Feltételezhető, hogy az emelkedett OPG szint a felelős a csont megvastagodásáért, valamint a csontanyagcsere felgyorsulása miatt bekövetkező csontszerkezet megváltozásáért is a TAW területén. További, nagyobb betegszámmal végzett vizsgálatok szükségesek a TAW elégtelenség, a temporális csont jellemzői és a csontanyagcsere kapcsolatának pontosabb megítélésére.

Az RA betegek TCD eredményei kedvezőtlenebbek, mint a kontrolloké, a MTX-kezelt alcsoport eredményei szintén kedvezőtlenebbek, mint a biológiai terápiában részesülők. Mind az a. cerebri mediában, mind az a. basilarisban disztális ellenállás fokozódást mutattunk ki RA-ban. Az RA-s betegek CRC értéke csökkent, mely a rezisztencia erek károsodott funkciójára utal. Gyakoribb a carotis plakk előfordulása és az emelkedett cIMT érték. Fokális cerebrális vaszkuláris léziók, emollitio és atrophia is kimutatható RA-s betegekénél. Ezek alapján feltételezhető, hogy az agyi erek is érintettek rheumatoid arthritisben. A biológikumok alkalmazása, szemben a MTX-tal, kedvezően befolyásolhatja az agyi erek funkcióit és a mérhető TCD paramétereket.

7 ÖSSZEFOGLALÁS

A rheumatoid arthritises betegek akcelerált atherosclerosis, fokozott cardiális kockázata jól ismert, számos vizsgálat által megerősített tény. A cardiális rizikó fokozódása azonban együtt jár a stroke kockázatának emelkedésével, az agyi erek állapotáról mégis keveset tudunk.

Ezek megítélésére hagyományosan a carotis ultrahang vizsgálat az elfogadott módszer. Ezen vizsgálattal azonban csak következtetni tudunk az agyi erek állapotára. Tanulmányunk során célul tűztük ki, hogy jobban megismerjünk rheumatoid arthritises

betegeink intracraniális ereinek állapotát, felmérjük az agyi vascularis léziók esetleges előfordulását, még a tünetek megjelenése előtt.

62 rheumatoid arthritises nőbetegnél, valamint egészséges kontrollcsoportnál végeztünk komplex neurovaszkuláris vizsgálatot, vagyis készült hagyományos carotis ultrahang-, funkcionális TCD vizsgálat, illetve agyi MRI felvétel.

A transcranialis Doppler (TCD) vizsgálat kiváló, nem invazív lehetőség az agyalapi keringés, az agyi erek állapotának dinamikus vizsgálatára. Az arteria cerebri mediát és az arteria basilarist vizsgáltuk a temporális csont legvékonyabb részén, az ún. akusztikus ablakon keresztül, ahol még képes az ultrahang áthatolni a csonton. A funkcionális TCD vizsgálatot nyugalomban, légzésvisszatartást és hyperventillációt követően is elvégeztünk.

Az agyi erek klinikai tünetekkel még nem járó patofiziológiai elváltozásainak kimutatása volt a célunk. A vizsgálat azonban nem mindig volt sikeres, betegeinknél jobb oldalon 35%, baloldalon 53%-ban a TCD vizsgálat nem volt elvégezhető a csontablak elégtelensége miatt, mely szignifikánsan magasabb előfordulást jelent a kontroll populáció 20%-ához képest. Ennek háttérében koponya CT vizsgálattal megváltozott csontszerkezetet, illetve csontvastagságot találtunk a csontablak területén. Míg az egészséges kontrolloknál általában egy egyrétegű kortikális alkotja a csont ezen részét, addig az RA-s betegek több mint 50%-ánál egy három rétegből álló, kortikális-diploe-kortikális szerkezetet találtunk legalább az egyik oldalon.

41 betegnél készült TCD vizsgálat, akiknél az artéria cerebri mediában és a basilarisban határoztuk meg az átlagos áramlási paramétereket, valamint a pulzatilitási- és a rezisztencia indexeket. Az átlagos áramlási sebesség növekedése sztenózisra, vazospazmusra illetve hyperdinamiás keringésre utal, míg növekedését hypotonia, csökkent cerebrális vérátáramlás, intracraniális nyomásfokozódás okozhatja.

A pulzatilitási index (PI) csökkenése proximális, míg növekedése disztális szűkületet jelez. A rezisztencia index (RI) a disztális ellenállás mértékét mutatja meg. Az arteria cerebri mediában mérhető PI mind a jobb, mind pedig a bal oldalon nyugalomban és légzésvisszatartás után is szignifikánsan magasabb volt az RA-s össz. populációban a kontroll csoporthoz képest. A PI növekedése az arteria basilarisokon is kimutatható volt az össz. RA-s és a MTX-kezelt csoportnál, míg a biológiai terápiát kapó betegek értékei nem különböztek szignifikánsan a kontrollokétól.

A cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás az agyi rezisztencia erek vazodilatációs és vasokonstriktív funkciójától függ, mely felelős a megfelelő agyi véráramlás fenntartásáért a változó nyomásviszonyok között. Vazodilatatív inger hatására a nyugalmi véráramlási értékhez képest kialakuló maximális vérátáramlás változás %-os kifejezése. Csökkenése független, keménypontú stroke rizikófaktor. Értéke valamennyi RA-s alcsoportban csökkent a kontrollcsoportéhoz viszonyítva mind a jobb, mind pedig a bal oldalon. A MTX kezelt csoport értékei kedvezőtlenebbek a biológiai terápiás alcsoportéhoz képest.

Az egészséges kontrollpopulációhoz képest a reumatoid arthritises betegeknél gyakoribbak az ateroszklerotikus plakkok, szignifikánsan emelkedett a carotis intima-media vastagság.

A mért adatokat korreláltuk az életkorral, a betegség fennállásának idejével, a betegség aktivitásával, számos csontmarkerrel és a csontdenzitás értékeivel.

Koonya MRI vizsgálatot is végeztünk a fokális vaszkuláris léziók kimutatására. Az RA-s betegek csaknem 40%-ánál találtunk legalább egy fokális vaszkuláris léziót az egyik oldalon. Az emollitio és az agyi atrophia tekintetében nem volt szignifikáns különbség a MTX-ot és a biológikumot kapó betegcsoportok között.

A biológikumok alkalmazása kedvezően befolyásolhatja az intracraniális erek állapotának főbb mutatóit, a hatékonyabb betegségkontrollal az agyi erek funkciója is jobban megőrizhető.

8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt nagyszerű témavezetőmnek, Szekanez Zoltán Professzor Úrnak szeretnék köszönetet mondani a rengeteg segítségért, támogatásért és főként ösztönzésért. Az ő folyamatos motivációja, elvárásai és biztatása nélkül ez tézis nem jöhetett volna létre. Mind emberileg, mind szakmailag a legkiválóbb mentor, aki pályafutásom kezdete óta mellettem áll és segíti munkámat.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni helyi mentorom Dr. Tamási László, a miskolci Reumatológiai Osztály osztályvezető főorvosa felé, aki bevezetett engem a reumatológiai szakmába és aki ötleteivel, támogatásával segítette munkámat karrierem kezdete óta. Köszönet jár minden miskolci kollégának: Fazekas Katalin, Flórián Ágnes, Lukács Katalin Főorvosnőknek, Baráth Zsuzsannának és Miksi Ágnesnek, akik hozzájárultak kutatási eredményeimhez és mindvégig segítették munkámat.

Nagyon nagy hálával tartozom kollégámnak, Oláh Csabának a közös munkáért, az ötletekért és a kivitelezésben nyújtott nagy segítségért. Szeretnék köszönetet mondani minden kollégámnak, aki részt vett a vizsgálatokban: Sas Attilának a carotis UH vizsgálatok-, Sepsi Mariannak a TCD mérések elvégzéséért, Kostyál Lászlónak a CT- és MRI vizsgálatok értékeléséért, Hódosi Katalinnak a statisztikai elemzésekért, valamint Batthoa Harjit Pálnak a laboratóriumi vizsgálatok kivitelezéséért.

A vizsgálatok természetesen nem történhettek volna meg a résztvevő betegek és kontroll személyek együttműködése nélkül. Külön köszönet mindannyiuknak.

Örökké hálás leszek a családomnak, különösen a férjemnek és a szüleimnek, akik mindig mellettem állnak, támogatják a munkámat és mindig büszkék rám. Millió puszi és ölelés két csodálatos gyermekemnek, Zoárdnak és Blankának a szeretetükért és türelmükért.

A PhD disszertáció alapjául szolgáló munka a GINOP-2.3.2-15-2016-00015 pályázat támogatásával készült. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.



Nyilvántartási szám: DEENK/164/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kardos Zsófia
Neptun kód: D6TJ18
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kardos, Z.**, Oláh, C., Sepsi, M., Sas, A., Kostyál, L., Bóta, T., Bhattoa, H. P., Hódosi, K., Kerekes, G., Tamási, L., Bereczki, D., Szekanecz, Z.: Increased frequency of temporal acoustic window failure in rheumatoid arthritis: a manifestation of altered bone metabolism? *Clin. Rheumatol. [Epub ahead of print]*, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4003-8>
IF: 2.365 (2016)
2. Oláh, C.*, **Kardos, Z.***, Sepsi, M., Sas, A., Kostyál, L., Bhattoa, H. P., Hódosi, K., Kerekes, G., Tamási, L., Valkovics, A., Bereczki, D., Szekanecz, 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>
* Megosztott első szerzős közlemény.
IF: 4.121 (2016)
3. Szekanecz, Z., Kerekes, G., Végh, E., **Kardos, Z.**, Baráth, Z., Tamási, L., Shoenfeld, Y.: Autoimmune atherosclerosis in 3D: how it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun. Rev.* 15 (7), 756-769, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.014>
IF: 8.961
4. Szekanecz, Z., Kerekes, G., **Kardos, Z.**, Baráth, Z., Tamási, L.: Mechanisms of Inflammatory Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Immunol. Rev.* 11, 1-12, 2015.





**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

5. Kerekes, G., Nurmohamed, M. T., Gonzalez-Gay, M. A., Seres, I., Paragh, G., **Kardos, Z.**, Baráth, Z., Tamási, L., Soltész, P., Szekanecz, Z.: Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome.
Nat. Rev. Rheumatol. 10 (11), 691-696, 2014.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.121>

IF: 9.845

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 25,292

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
25,292**

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

Debrecen, 2018.05.15.

