

Az L-DOPA terápia hatása a hippokampuszra és az újonnan diagnosztizált Parkinson-kór nem motoros tüneteire

Doktori értekezés

Dr. Györfi Orsolya

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kéri Szabolcs, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kovács Norbert, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Csukly Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Klivényi Péter, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Gonda Xénia Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

1. BEVEZETÉS

A hippokampusz a mediális temporális lebenyt, a bazális ganglionokat, középagyat, és frontális lebenyt összekötő funkcionális hurok központi eleme. A mezokortikolimbikus dopaminerg pálya, a funkcionális hurok jelentős része, összekapcsolja a ventrális tegmentális areát, a mediális temporális lebenyt, és a hippokampuszt, ahol a memória folyamatokért felelős hosszú távú potenciáció zajlik.

A hosszú távú potenciációt leíró, klasszikus celluláris események a lehetséges dopaminerg modulációknak nem tulajdonítottak kiemelkedő szerepet. Későbbi, *in vitro* kísérletek humán és patkány hippokampusz metszetekben, úgy találták, hogy a dopamin receptor agonista injektálása a perforáns pálya elektromos ingerlését követően a szinaptikus választ a gyrus dentatusban fokozza. Az eredmények közvetett bizonyítékként arra utaltak, hogy a dopamin hosszú távú potenciációt serkenti.

A fenti megfigyelések alapján felmerül, hogy a Parkinson-kór kezdeti szakaszában a dopamin hiány a hosszú távú potenciációt kedvezőtlenül befolyásolja és hozzájárul a hangulat zavarok és a kognitív károsodások korai megjelenéséhez.

Parkinson-kórban jól ismert a nigrostriális pálya dopaminerg sejtpusztulása. A szubsztitúciós kezelést helyreállítja a deficiens dopamin szintet a nigrostriális körben, de egyidejűleg 'túladagolja' a viszonylag érintetlen mezolimbikus pályát, amely pszichiátriai tüneteket (impulzivitás és pszichotikus tünetek) megjelenéséhez vezethet. Az esetek nagyrésztében a pszichotikus tünetek szubklinikusak, a jelenség valószínűleg a dopamin indukálta alacsony látens gátlással magyarázható. A látens gátlás a klasszikus kondicionálásban az egyén azon képességét jelöli, hogy képes felismerni és frissíteni egy korábban már tapasztalt, de az adott helyzetben megváltoztatott (pozitív, negatív vagy semleges) inger jelentését.

A látens gátlás paradigmája szerint, a korábban már tapasztalt, de új kontextusban irreleváns inger jelentésének a frissítéséhez hosszabb idő szükséges, mint egy új, ismeretlen ingernek. Weiner és munkatársai állatkísérletes eredményei alapján, a látens gátlást a dopamin antagonisták serkentik. Swerdlow és munkatársai egészséges egyéneket vizsgáló, placebo kontrollált tanulmánya bebizonyította, hogy az amfetamin és más D2 dopamin agonisták a látens gátlás gyengítették.

A fenti megfigyelések alapján valószínű, hogy kezeletlen Parkinson-kóros betegeknél a csökkent dopaminerg aktivitás megnövekedett latencia idejű látens gátlást eredményez, a jelenséget a dopaminerg gyógyszerek visszafordítják.

2. CÉLKÍTŰZÉSEK

A dolgozatban a következő hipotéziseket vizsgáltuk:

1. A dolgozat első részében (1. vizsgálat) az egyszeri levodopa (l-DOPA) dózis lehetséges pszichomimetikus hatását vizsgáltuk kezeletlen Parkinson-kóros betegeknél. Az első hipotézisünk szerint, egyetlen adag l-DOPA, a látens gátlás csökkentésén keresztül szubklinikus, pszichotikus tüneteket eredményezhet.
2. A dolgozat második részében (2. vizsgálat), kezeletlen, megtartott kognitív teljesítőképességű Parkinson-kóros betegek és egészséges kontroll csoport hippokampusz alrégiók térfogatait hasonlítottuk össze. A második hipotézisünk szerint, a kezeletlen Parkinson-kóros betegek CA2-3, CA4-DG alrégiók térfogata kisebb, mint a kontroll csoporté.
3. Megvizsgáltuk a hippokampusz térfogata csökkenésének a mértéke és a klinikai tünetek közötti lehetséges összefüggést. A harmadik hipotézisünk szerint a térfogat változások mértéke és a depressziós tünetek súlyossága összefüggést mutat.
4. Követtük az l-DOPA kezelés hatására jelentkező hippokampusz térfogat változásokat. A negyedik hipotézisünk szerint, az l-DOPA kezelés a hippokampusz alrégiók térfogatát kedvezően befolyásolja.

3. MÓDSZEREK

3.1. VIZSGÁLAT : l-DOPA hatása a látens gátlásra és a pszichotikus tünetekre

3.1.1. Résztevők

A budapesti, Nyirő Gyula - Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézetben 28 frissen diagnosztizált, kezeletlen Parkinson-kóros beteget és 25, korban, nemből és iskolázottsági szintben hasonló egészséges kontroll személyt vontunk be. A Parkinson-kór diagnózisának a felállítására a UK Brain Bank kritériumrendszerét alkalmaztuk. A betegség súlyosságának a megállapítása a Hoehn-Yahr és a MDS-UPRDS (Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale) skálák segítségével történt.

3.1.2. A pszichotikus tünetek és a pszichomimetikus hatás felmérése

A lehetséges, szubklinikus pszichotikus tüneteket (pozitív tünetek, negatív tünetek és depresszió) a 42 részből álló CAPE (Community Assessment of Psychic Experiences)

kérdőívvel vizsgáltuk. Az l-DOPA percepciót, relaxációt és dysphoriát érintő, esetleges pszichoaktív hatását vizuális analóg skálával mértük fel.

3.1.3. A látens gátlás vizsgálata

A látens gátlást egy számítógépes vizuális keresési feladaton alapuló software segítségével vizsgáltuk. Az alanyok a számítógép képernyőjén húsz ábrát láttak. Tizenkilenc ábra hasonló alakú és méretű volt (zavaró ingerek), egy ábra különbözött a többitől (cél inger). A résztvevők feladat az volt, hogy nyomják meg a billentyűzet bal oldali nyíl gombját, amilyen gyorsan csak tudják, amikor észrevettek a cél ingert a képernyő bal oldalán, vagy a jobb oldali nyíl gombot, ha a cél ingert a képernyő jobb oldalán látták. A vizsgálat első része, egy 96 részes 'pre-expozíciós' lépéssel indult, az alanyok megtanulták a cél inger és a zavaró inger közötti különbséget. A következő lépésben, a 'pre-expozíciós' fázis szabályt felcseréltük: a zavaró inger lett a cél inger, és a cél inger lett a zavaró inger. A harmadik, 'non pre-expozíciós' lépésben a cél inger egy teljesen új ábra volt. A látens gátlás mértékét a 'pre-expozíciós' és a 'nem pre-expozíciós' lépésekben mért átlagos reakcióidő különbsége határozta meg. A 'pre-expozíciós' lépésben a lassabb váltás nagyobb különbséget eredményezett, hosszabb látens gátlást jelezve.

3.1.4. Kísérleti eljárás

A kiindulási állapotban a Parkinson-kóros betegeket vagy a placebo csoportba vagy a kezelés csoportba soroltuk. A kezelés csoportban a betegek 250 mg l-DOPA/62.5 mg benserazide-ot kaptak. A látens gátlás vizsgálata, a CAPE teszt és a vizuális analóg skála felvétele l-DOPA bevitelét követő 60 percen történt. Az egészséges kontrollok placebo kaptak.

3.2. VIZSGÁLAT: Az l-DOPA terápia hatása a hippocampusra és a Parkinson-kór klinikai tüneteire

3.2.1. Résztvevők

A vizsgálat második részében 35 Parkinson-kóros beteget és korban, nemből illetve iskolázottsági szintben hasonló egészséges egyént vizsgáltunk. A Parkinson-kór diagnózisának a felállítására a UK Brain Bank kritériumrendszerét alkalmaztuk.

Felmértük a résztvevők demográfiai jellemzőit, a Hollingshead Four-Factor Index segítségével a szocioekonomiai állapotukat, a WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale) skálával az általános intelligencia szintet. A betegség súlyosságának a megállapítása a Hoehn-Yahr és a MDS-UPRDS skálák segítségével történt. A részletes neuropszichológiai felmérésre a MoCA-t (Montreal Cognitive Assessment), RAVLT-et (Rey's Auditory Verbal Learning Test), szemantikus és fonológiai fluenciát, vizuális diszkriminációs tesztet és a Benton-féle

arcfelismerő tesztet használtuk. Kizárási feltételnek tekintettük az MDS (Movement Disorder Society) Task Force kritériumrendszerének megfelelő enyhe kognitív hanyatlást, a Voon és munkatársai közleményében szereplő kritériumrendszer szerinti impulzus kontrol zavart, neurológiai vagy pszichiátriai kórelőzményt, cukorbetegség vagy magasvérnyomás meglétét és a dohányzást. A résztvevőket megkértük, hogy kerüljék el a vizsgálat ideje alatt a testsúlyukban 2%-nál nagyobb változást.

3.2.2. A hangulati zavarok felmérése

A hangulati állapotot a HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) és a HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) segítségével mértük fel.

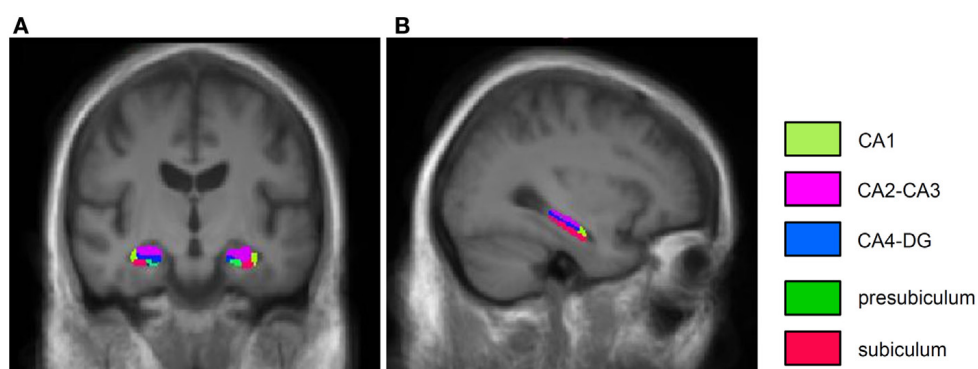
3.2.3. Kísérleti eljárás

A kiindulási állapotban a neuropszichológiai tesztek felvételét követően a betegek 24 hétig l-DOPA kezelésben részesültek (követéskor az átlagos adag: 450 mg/nap), a szükséges dóziszról a kezelőorvos döntött. A 24 hét elteltével a betegeket és a kontroll csoportot ismét felmértük.

3.2.4 Strukturális mágneses rezonancia vizsgálat

A képanyagok feldolgozására a FreeSurfer v 6.0 program 'hipposubfiels' programját használtuk. Az automata szegmentációs eljárással, öt hippocampusz alrégiót azonosítottunk: CA1, CA2–3, CA4–DG, subiculum, és presubiculum (1.ábra). Mivel az irodalmi adatok a jobb és a bal oldali hippocampusz térfogatok között érdemi különbséget nem közöltek a térfogat adatokat átlagoltuk.

1.ábra FreeSurfer programmal történt egészséges kontroll személyek hippocampusz szegmentációja. Koronális (A) és szagittális (B) T1-súlyozott mágneses rezonancia mérések



3.3.3. Voxel alapú morfometria

A két vizsgált csoport közötti szürkeállományi térfogat különbség felmérésére a teljes agyállományra kiterjedő voxel alapú morfometriai méréseket végeztünk

3.3. STATISZTIKAI ELEMZÉS

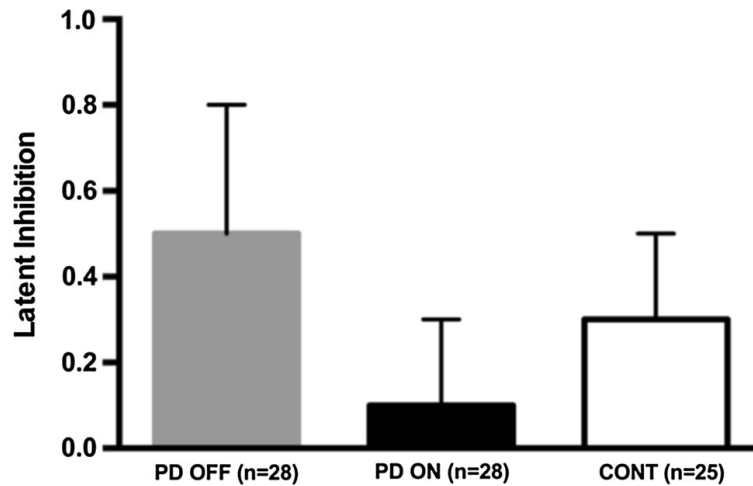
A statisztikai elemzésre a STATISTICA 12 (StatSoft, Tulsa) programot használtuk. A normális eloszlást és a variancia inhomogenitást a Kolmogorov–Smirnov teszttel és a Levene teszttel ellenőriztük. A vizsgált csoportok (kezeletlen és a kezelt Parkinson-kóros betegek illetve a kontroll személyek) látens gátlása, a CAPE skála és a vizuális analóg skála eredményeit egyszempontos varianciaanalízissel vizsgáltuk. A látens gátlás és a vizuális analóg skála különbségek (kezelt Parkinson-kóros beteg mínusz kezeletlen Parkinson-kóros beteg) és a klinikai tünetek közötti összefüggés megállapítására Pearson-féle korrelációs koefficienszt számoltunk. A hippocampusz alrégiók közötti térfogat különbség meghatározására varianciaanalízis alkalmaztunk, a kísérleti csoportokat (Parkinson-kóros betegek vs. kontroll személyek) köztes tényezőként definiáltuk. A felmérések (kiindulás: kezeletlen Parkinson-kór vs. utánkötés: kezelt Parkinson-kór) és a hippocampusz alrégiókat belső tényezőként értelmeztük. A demográfiai jellemzők közötti különbséget kétmintás t-próbával elemeztük. A depresszió (HAM-D), a szorongás (HAM-A) és a Parkinson-kór klinikai jellemzői (teljes és motoros UPDRS) közötti összefüggést Pearson-féle korrelációs koefficienssel határoztuk meg. A post hoc analízist Tukey-féle eljárással végeztük. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az $\alpha < 0.05$ értékeket.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Látens gátlás

Az egyszempontos ANOVA szignifikáns fő hatást igazolt. [$F(2,78)=19.7$, $p<0.001$, $\eta^2 = 0.34$]. A 2. ábrán látható a köztes tényezők közötti különbségek.

2. ábra Látens gátlás mértéke a kezelt Parkinson-kóros betegnél (PD-ON), kezeletlen Parkinson-kóros betegnél (PD-OFF) és kontroll csoportnál. Az oszlopok átlag értéket, az 'error bar' standard deviációt jelöl.



A kezeletlen Parkinson-kóros betegeknél szignifikánsan magasabb látens gátlás értékeket mértünk mint a kontroll csoportnál [$F(1,78) = 11.92, p = 0.001$]. Ellenkezőleg, a kezelt Parkinson-kóros betegek látens gátlás értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak mint a kontroll személyeké [$F(1,78) = 6.90, p = 0.01$]. A kezelt Parkinson-kóros betegek jelentősen alacsonyabb látens gátlás értékekkel jellemezhetőek mint a kezelt betegek [$F(1,78) = 6.90, p = 0.01$]. A nemek (férfi, nő) és a látens gátlás értékei között nem találtunk jelentős különbséget ($p > 0.2$). A tünetek lateralitása (jobb vagy bal oldali megjelenés) nem befolyásolta a látens gátlás értékeit ($p > 0.2$).

4.2. CAPE és vizuális analóg skála

A CAPE és a vizuális analóg skála eredményei az 1. táblázatban láthatóak.

A három csoporton (kezelt Parkinson-kóros beteg, kezeletlen Parkinson-kóros beteg és kontroll csoport) közötti varianciaanalízis szerint kizárólag a vizuális analóg skála percepció értékei mutattak jelentős különbséget [$F(2,78) = 25.1, p < 0.001, \eta^2 = 0.39$]. A kezelt Parkinson-kóros betegeknél magas percepció értéket mértünk [$F(1,78) = 29.52, p < 0.001$]. A kezeletlen Parkinson-kóros betegek és a kontroll csoport percepció értékei között nem találtunk jelentős különbséget. ($p = 0.34$).

1. táblázat Látens gátlás, pszichomeimetikus hatás és CAPE értékek

	Parkinson-kóros beteg: off l-DOPA	Parkinson-kóros beteg: on l-DOPA	Kontroll
Látens gátlás ^a	0.53 (0.28)	0.13 (0.21)	0.3 (0.22)
Percepció ^b	1.9 (2.2)	7.6 (4.4)	2.4 (2.1)
Dysphoria	0.9 (1.5)	1.4 (1.6)	0.9 (1.2)
Relaxáció	9.9 (3.7)	9 (4.9)	11.1 (5.2)
CAPE pozitív	20 (5.6)	21.6 (6.2)	19.2 (4.8)
CAPE negatív	17.7 (3.8)	18.3 (4.1)	18.5 (5.0)
CAPE depresszió	11.7 (2.4)	10.4 (3.1)	10.6 (2.9)

Az adatok átlag értéke (standard deviáció)

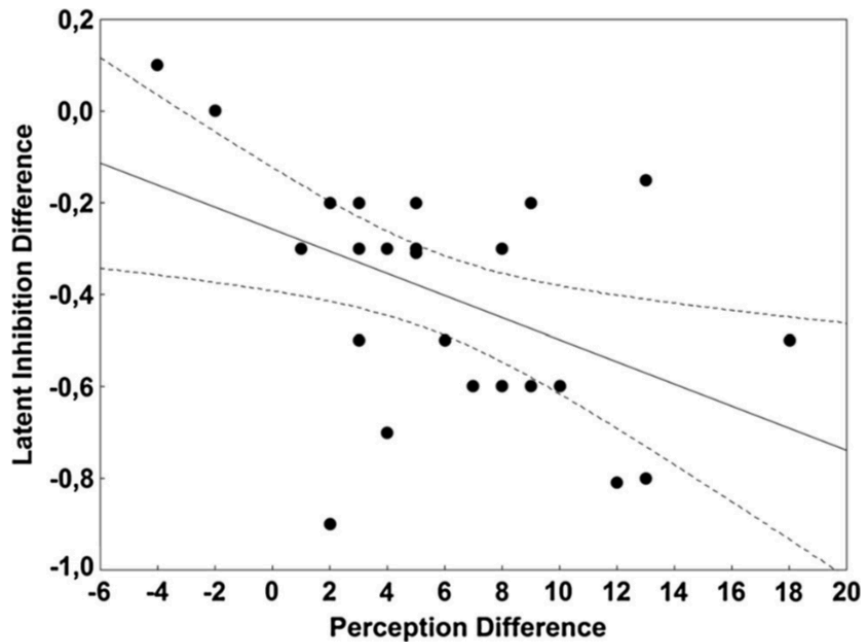
a Parkinson beteg—off > kontroll > Parkinson beteg—on ($p < 0.05$)

b Parkinson beteg—on > Parkinson beteg—off = kontroll ($p < 0.05$);

off: a betegek l-DOPA kezelés előtt; on: ugyanazok a betegek l-DOPA bevétele után

A kezelt és a kezeletlen Parkinson-kóros beteg csoportok között megvizsgáltuk a látens gátlás értékek (látens gátlás értéke kezelt állapotban mínusz látens gátlás értéke kezeletlen állapotban) és a percepció értékek (vizuális analóg skála percepció értéke kezelt állapotban mínusz a vizuális analóg skála percepció értéke kezeletlen állapotban) közötti összefüggést. Az eredményeink alapján az alacsonyabb látens gátlás értékek a magasabb percepció értékkel korrelálnak ($r = -0.47$, $p = 0.01$) (3. ábra).

3. ábra A perceptuális különbségek és látens gátlás (kezelt Parkinson-kóros beteg mínusz kezeletlen Parkinson-kóros beteg) mértéke közötti korreláció. A pontozott vonalak 95 % -os konfidencia intervallumot jelölnek



A teljes vizsgálati csoportban (kezelt, kezeletlen Parkinson-kóros betegek és kontroll csoport) elemeztük a vizuális analóg skála percepciós értékei és a látens gátlás mértéke közötti összefüggést. Az eredményeink szerint, a magasabb percepciós értékek az alacsonyabb látens gátlás értékeivel korrelálnak ($r = -0.50$, $p < 0.01$). A vizuális analóg skála egyéb (dysphoria és relaxációra) értékei és a látens gátlás mértéke között nem találtunk szignifikáns összefüggést. A látens gátlás mértéke, vizuális analóg skála értékei és a UPRDS skála értékei között nem mutattak jelentős kapcsolatot ($r > 0.2$).

4.3.. Hippokampusz alrégió térfogatok

A szegmentált hippokampusz alrégió térfogatai a 4. ábrán láthatóak. A hippokampusz térfogat értékeit a 2. táblázatban láthatóak.

Az ANOVA eredményei jelentős különbséget mutattak a Parkinson-kóros betegek és a kontroll csoport között (fő hatás a kísérleti csoportban) [$F(1,63) = 4.01$, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.06$]. Hasonlóképpen, szignifikáns fő hatást találtunk a felmérések (kiindulás vs. utánkövetés) [$F(1,43) = 30.54$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.33$] és a hippokampusz alrégiók [$F(4,252) = 384.51$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.86$] között. A kétszemponos mérések jelentős összefüggést mutattak a csoportok és felmérések [$F(1,63) = 15.91$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.20$], illetve a felmérések és hippokampusz alrégiók között [$F(4,252) = 15.69$, $2 p < 0.001$, $\eta^2 = 0.20$]. A háromszemponos analízis jelentős összefüggést mutatott a kísérleti csoport, felmérések és hippokampusz alrégiók között [$F(4,252) = 13.59$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.18$]. A háromszemponos ANOVA-n belül (kísérleti csoport, felmérések és hippokampusz alrégiók), a Tukey-féle post hoc analízis a kezeletlen

Parkinson-kóros betegeknél jelentősen kisebb CA2-3 térfogatot igazolt az egészséges személyekhez viszonyítva ($p < 0.0001$).

Nem találtunk egyéb szignifikáns különbséget a Parkinson-kóros betegek és a kontroll személyek között sem a kiindulási állapotban ($ps > 0.7$), sem az utánkövetés során ($ps > 0.7$) (2. táblázat).

2. táblázat Hippokampusz alrégió térfogatok (mm^3)

	PD (n=35)			Kontroll (n=30)			Hatás-nagyság d
	Átlag	SD	95% CI	Átlag	SD	95% CI	
Kiindulás CA1	342.3	69.3	318.5–366.1	350.6	70.8	324.1–377.0	0.12
CA2–3*	742.3	97.9	708.7–776.0	831.6	88.6	798.5–864.7	0.87
CA4–DG	543.5	73.5	518.2–568.7	567.8	66.1	543.2–592.5	0.34
Subiculum	589.3	75.2	563.5–615.1	574.6	90.9	540.7–608.6	0.18
Presubiculum	388.5	87.8	358.3–418.7	415.2	77.8	386.2–444.3	0.32
Utánkövetés CA1	345.0	71.6	320.4–369.6	355.6	73.0	328.4–382.9	0.15
CA2–3	851.7	83.4	823.1–880.3	838.6	88.0	805.7–871.5	0.15
CA4–DG	564.3	80.8	536.5–592.0	569.3	60.2	546.8–591.8	0.06
Subiculum	572.8	76.0	546.7–599.0	576.2	98.1	539.6–612.9	0.05
Presubiculum	386.0	91.0	354.8–417.3	418.5	79.6	388.7–448.2	0.38

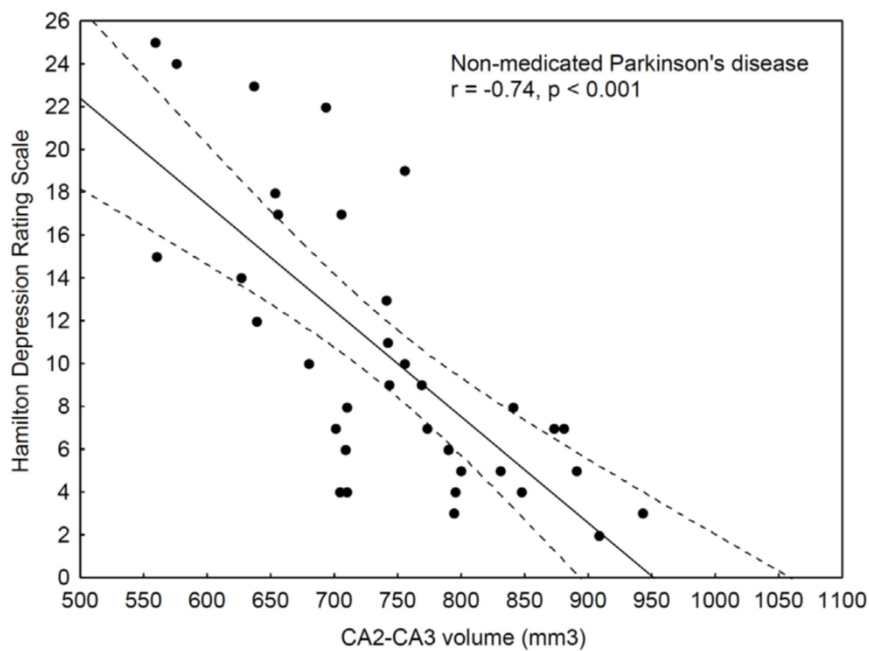
Kiindulási állapotban a Parkinson-kóros betegek nem kaptak gyógyszert. A beteg csoporton belül az utánkövetés 24 hét l-DOPA terápiát követően történt. Az egészséges kontroll személyek nem részesültek gyógyszeres kezelésben. A betegek és a kontroll személyek hippokampusz alrégió térfogatait (mm^3) varianciaanalízissel és post hoc Tukey teszttel vizsgáltuk ($*p < 0.0001$).

Az utánkövetés során a Parkinson-kóros betegek csoportján belül a CA2-3 alrégió jelentős térfogat növekedését tapasztaltuk (kezeletlen vs. kezelt állapot, $p < 0.001$). A felmérések között nem találunk egyéb szignifikáns különbséget a további alrégiók között ($p > 0.5$).

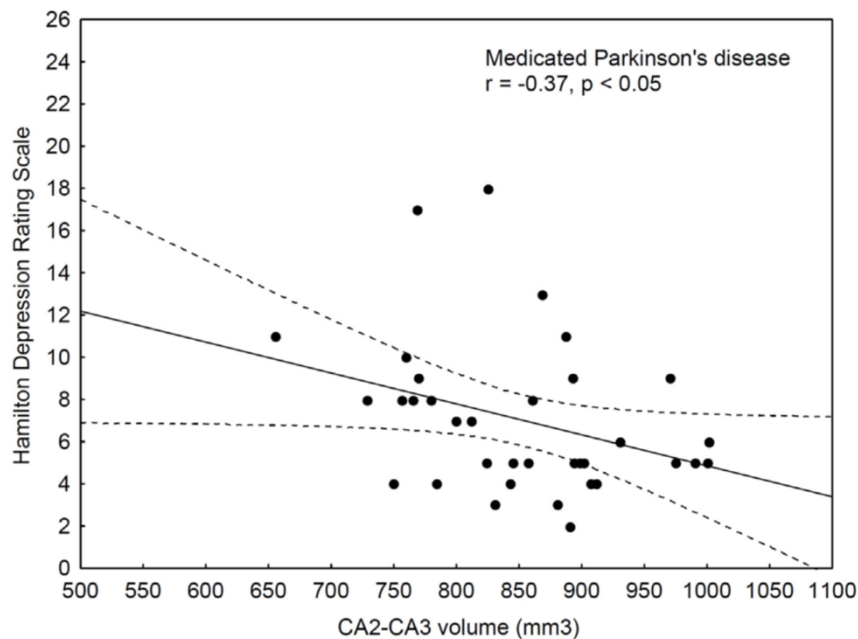
4.4. A hippokampusz alrégió térfogatok és a klinikai jellemzők közötti összefüggés

Negatív korrelációt találunk a HAM-D pontszámok által tükrözött súlyosabb depressziós tünetek és a CA 2-3 hippokampusz térfogatok között mint a kiindulási állapotban, mint az utánkövetés során ($r_{kiindulás} = -0.74$ and $r_{utánkövetés} = -0.37$, $ps < 0.05$) (5. ábra, 6. ábra), habár a korrelációs koefficiens az utánkövetés során jelentősen kisebb volt mint a kiindulási állapotban ($Z = -2.25$, $p = 0.02$). Hasonlóképpen, a kiindulási állapotban, a magasabb szorongást jelző pontszámok az alacsonyabb hippokampusz térfogatokkal korreláltak ($r_{kiindulás} = -0.47$, $p < 0.05$), az összefüggés a utánkövetés során nem mutatott szignifikanciát. Nem találtunk jelentős összefüggést a további hippokampusz térfogatok a HAM-A, HAM-D és UPDRS értékek között ($-0.3 < r_s < 0.3$, $ps > 0.05$).

4. ábra A depressziós tünetek és CA 2-3 térfogat értékek közötti korreláció az l-DOPA kezelés előtt



5. ábra A depressziós tünetek és CA 2-3 térfogat értékek közötti korreláció az l-DOPA kezelés után



4.5. Voxel alapú morfolometria

Nem találtunk jelentős különbséget a Parkinson-kóros betegek és a kontroll csoport szürkeállományi térfogata között.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Egyszeri l-DOPA adag pszichomimetikus hatása

Az eredményeink megerősítik, hogy a kezeletlen Parkinson-kóros betegeknél akár egyetlen dózis l-DOPA pszichoaktív hatással bír. A dopaminerg kezelést követően a betegek gondolkodása és idő érzékelése módosult, mentális 'emelkedettség' érzése jelentkezett. A kezelést követően nem jelentkeztek pszichotikus tünetek (nem találtunk lényeges eltérést a kezelés után a vizuális analóg skála dysphoria és a CAPE pozitív tüneteket felmérő skálán), mindez arra utal, hogy a Parkinson-kór kezdeti szakaszában az egyszeri l-DOPA dózis hatása eltér a hosszú távú terápia krónikus mentális hatásaitól.

A feltételezéseink szerint, a Parkinson-kórban a percepcióban észlelt szubjektív változások részben a torzul időérzékelésből származhatnak. Az észrevételünk neuropathológiai magyarázata lehet, hogy Parkinson-kórban a pallidumból a thalamushoz vezető, kórosan megnövekedett gátlás a ritmizációért felelős thalamokortikális szinkronizációt akadályozza. A ritmikus neurális kisülések csökkenése a cirkadián funkciókat és a belső idő érzékelést

kedvezőtlenül befolyásolják. Feltételezésünk szerint az l-DOPA-kezelés a thalamokortikális szinkronizációt helyreállíthatja.

A dopaminerg medikáció az észlelési folyamatokat a valószínűleg a vizuális észlelés modulációján keresztül is szabályozza. Az irodalmi adatok a centrális (foveális) látászavart, a Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek is említik. Elektroretinográfiás vizsgálatok megerősítették, egy retinális preganglionáris dopaminerg rendszer jelenlétét amelyet D1 és D2 receptorokon keresztül dopaminerg amakrin sejtek szabályoznak.

A vizsgáltunkban a percepció skála egy további, lényegesen kiemelkedő összetevője a mentális 'emelkedettség' érzésre vonatkozik. A mentális 'emelkedettség' valószínűleg az l-DOPA hatásra bekövetkező átmeneti hangulati javulás következménye. A dopamin támogatja célirányos viselkedést (jutalmazással kapcsolatos jelzésekre irányítja a figyelmet), azonban felmerül, hogy a személyiségjegyek egyedi módon befolyásolhatják a következményes hangulatváltozást.

5.2. Hippokampusz térfogatok a Parkinson-kóros betegekben és a kontroll csoportokban

A második hipotézisünk, miszerint a Parkinson-kóros betegek csökkent CA2-3 és CA4-DG hippocampusz alrégió térfogattal rendelkeznek kontroll csoporthoz képest részlegesen igazolódott: a térfogat csökkentés a vizsgált betegek körében csak a CA2-3 alrégiók esetében igazolódott.

A hagyományos neuropatológiai megközelítés szerint a Parkinson-kórt Lewy-testek felhalmozódása jellemzi. A kóros zárványok rendellenesen foszforilált neurofilamentumokat, ubiquitint és α -synuclein tartalmaznak. A citoskeletális változásokra a limbikus és a motoros rendszer különösen érzékeny, az érintettség miatt jellemző a korai idegsejt elhalás. Nem teljesen tisztázott, hogy az említett rendszerek miért hajlamosak a neurodegenerációra, de immunológiai vizsgálatok megerősítették Lewy-testek jelenlétét a CA2 hippocampusz alrégióban, ami az észlelt térfogat csökkenést magyarázhatja. Az eredményeink alapján felmerül, hogy a Parkinson-kór korai szakaszában a hippocampusz már strukturálisan érintett, az elváltozások, elsősorban a CA2-3 alrégiót érintik.

5.3. A hippocampusz térfogatcsökkenés és a depressziós tünetek közötti összefüggés

A dolgozatban elemeztük a hippocampusz térfogat csökkenése és a hangulati változások közötti összefüggést. Az eredményeink alapján a Parkinson-kór korai szakaszában a CA2-3 alrégió térfogatcsökkenése összefüggést mutat a depressziós tünetekkel.

A Parkinson-kórhoz kapcsolódó hangulat zavarokban a CA2 alrégió szelektív érintettsége a régió neuroanatómiai kapcsolatrendszerével magyarázható. A CA2 alrégió összeköttetésben áll a raphe nucleusból, amygdalával és a hipotalamusszal. Az említett

bemeneti régiók aktivációja bizonyos neuropeptidek (pl. vazopresszin a hypothalamusból), felszabadulását eredményezi, ami a kedvezően hat a szociális viselkedésre.

Lényeges tény, hogy az irodalmi adatok pszichiátriai betegségekben is, mint a skizofrénia, a szorongás szelektív CA2 alrégió térfogat csökkenéséről, míg major depresszióban kiterjedt hippocampális térfogatcsökkenésről számolnak be. Véleményünk szerint a depressziós Parkinson-kóros betegeink körülírt hippocampusz térfogata csökkenése a korai betegség stádiummal magyarázható.

Az eredményeink alapján felmerül, hogy a neurodegeneratív folyamatok és a major depressziós zavar hátterében közös patomechanizmus állhat. Feltételezhetően mindkét kórképben csökkent a neurotrófikus faktor termelés és a neurogenézis, emellett a mitokondriális diszfunkció és a hippocampális neuroinflammáció is lényeges szerepet játszik.

A dolgozatok egyik legjelentősebb eredményét a 2. vizsgálat utánkövetése során találtuk: az l-DOPA-val kezelt Parkinson-kóros betegek depressziós tünetei enyhültek, illetve a depressziós tünetek és a CA2-3 alrégió térfogatok közötti összefüggés kevésbé volt szignifikáns. Az eredmények felvetik Parkinson-kórban az l-DOPA korai antidepresszáns hatását. Habár a folyamat pontos mechanizmusa nem tisztázott, lényeges kiemelni az eredmény klinikai jelentőségét, ugyanis a depressziós tünetek enyhülése kedvezőbb életminőséghez vezethet.

5.4. Az l-DOPA kezelés hatása a hippocampusz térfogatra

Eredményeink alapján a 24 hetes dopaminerg kezelés helyreállította a CA2-3 alrégió térfogatcsökkenését. Mindezek alapján feltételezhető, hogy az Parkinson-kór kezdeti szakaszában az l-DOPA a hippocampusz strukturális eltéréseit helyreállítja. Az eredmény irodalmi adatokkal is alátámasztható: állatkísérletes modellek gyógyszeresen indukált Parkinson-kóros egerekben igazolták, hogy az l-DOPA neurogenézist elősegíti a gyrus dentatusban, egyidejűleg javítva a nem-motoros (viselkedési) tüneteket is.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A dolgozatunk első részében újonnan diagnosztizált, kezeletlen Parkinson-kóros betegeknél kimutattuk az egyszeri l-DOPA dózis pszichomimetikus hatását. A kezelést követően, a betegek vizuális analóg skálán magasabb percepciós pontszámot értek el. Feltételezésünk szerint, a dopaminerg gyógyszerek a gondolkodás, az idő érzékelése, és a mentális 'emelkedettség' fokozásán keresztül módosíthatják a percepciót. Ez a hatás valószínűleg a dopamin hatására csökkenő látens gátláson keresztül valósul meg.

2. Megtartott kognitív teljesítőképességű, kezdeti stádiumban lévő Parkinson-kóros betegeknél kimutattuk a hippocampusz strukturális érintettségét. A 2. vizsgálatunk eredményei alapján, a Parkinson-kóros betegek CA 2-3 hippocampusz alrégiójának a térfogata kisebb a korban és nemben azonos kontroll csoporthoz képest. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy Parkinson-kór korai fázisában a neurodegeneratív folyamatok a hippocampuszt is érintik.

3. Az eredményeink igazolják hippocampusz térfogat csökkentése és a Parkinson-kórral járó hangulati zavarok közötti kapcsolatot. A kezeletlen Parkinson-kóros betegek súlyosabb depressziós és szorongásos tünetei korreláltak a kisebb CA2-3 hippocampusz térfogattal. 24-hét l-DOPA-terápiát követően, a depressziós tünetek enyhültek, a korreláció CA2-3 térfogattal kevésbé volt kifejezett. Mivel CA2-3 hippocampusz atrófia major depressziós zavarban is észlelhető, felmerül a hangulati zavarok és a neurodegeneratív betegségek közös patomechanizmusa. Mindkét kórképben lehetséges kiváltó tényező a csökkent neurotrófikus faktorok szintézis, a mitokondriális diszfunkció, és a neuroinflamáció. Az l-DOPA terápiát követő depressziós tünetek enyhülése alapján felmerül a gyógyszer antidepresszáns hatása.

4. A 2. vizsgálat utánkövetése során igazoltuk, hogy a Parkinson-kór korai stádiumában 24 hét l-DOPA kezelés a hippocampusz strukturális eltéréseit helyreállítja. A pontos mechanizmus nem tisztázott, de valószínűleg a dopaminerg kezelés a gyrus dentatusban fokozza a neurogenézist, a neurotrófikus faktorok szintézisét, és kedvező immunmoduláló hatással bír.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények:

Polner B, Moustafa AA, Nagy H, Takáts A, Györfi O, Kéri S.: Dopamine improves exploration after expectancy violations and induces psychotic-like experiences in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016; 616:132-137.

Györfi O, Nagy H, Bokor M, Keri S.: Behavioural aspects of a modified crosstalk between basal ganglia and limbic system in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol Hung* 2016; 18:87-92.

Györfi O, Nagy H, Bokor M, Moustafa AA, Rosenzweig I, Kelemen O, Kéri S.: Reduced CA2-CA3 Hippocampal Subfield Volume Is Related to Depression and Normalized by l-DOPA in Newly Diagnosed Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2017; 8:84-94.

Györfi O, Nagy H, Bokor M, Kelemen O, Kéri S.: A single dose of L-DOPA changes perceptual experiences and decreases latent inhibition in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; 124:113-119.

Györfi O, Nagy H, Bokor M, Kéri S.: Insights into the structure and function of the hippocampal formation: Relevance to Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz.* 2018;71:15-24.

Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent közlemények:

Macerollo A, Varga ET, Györfi O, Kobeleva X, Paterson RW, Sellner J.: The European Association of Young Neurologists and Trainees in 2013: striking a blow for European junior neurologists. *Eur J Neurol* 2013; 20: 54-58.

Sauerbier A, Macerollo A, Györfi O, Balicza P, Moarcas M, Papp V, Zis P, Klingelhoefer L, Saifee T, Struhal W, Sellner J.: Insufficient global health education in European neurological post-graduate training: a European Association of Young Neurologists and Trainees survey. *Eur J Neurol* 2016; 23:1680-1683.

Manhalter N, Györfi O, Boros E, Bokor M, Fazekas F, Dénes Z, Fabó D, Kamondi A, Eróss L.: Case report of a woman with anti amphiphysin positive stiff person syndrome. *Ideggyogy Sz.* 2017; 70:213-216.