

# ÖRÖKLETES ATAXIÁK KLINIKAI ÉS GENETIKAI KARAKTERIZÁLÁSA

PH.D. DOLGOZAT

SZPISJAK LÁSZLÓ

NEUROLÓGIAI KLINIKA  
SZENT-GYÖRGYI ALBERT ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

TÉMAVEZETŐK:

DR. KLIVÉNYI PÉTER, PH.D., D.SC.

DR. ZÁDORI DÉNES, PH.D.

SZEGED

2021

## I. BEVEZETÉS

Az ataxia, mint fogalom a mozgáskoordináció zavarát jelenti. A neurológiában ez egyrészt az egyensúly- és koordinációs zavarral járó klinikai tünetegyüttest jelöli. Másrészt a neurodegeneratív betegségek egy csoportját is meghatározza, mely progresszív végtag- és törzsataxiával, illetve egyéb cerebellaris tünetekkel jellemezhető, úgy mint a tekintésirányú nystagmus, szakkadikus követő szemmozgások, pontatlan szakkádok, skew deviation, dysarthria, dysmetria, intenciós tremor, dysdiadochokinesia, visszacsapási jelenség és a hypotonia. A motoros tünetek mellett a kisagyi károsodások kognitív és affektív zavarokat is okozhatnak, ezen belül is elsősorban az egzekutív funkciók, a vizuospeciális képességek, a nyelvi funkciók és a hangulati jellemzők eltérései figyelhetők meg. Ezek a tünetek képezik az alapját a cerebellaris kognitív és affektív szindrómának (CCAS), melyet Schmahmann szindrómának is neveznek. Az ataxiával járó kórképek esetén a kórtörténet szempontjából legfontosabb információk az életkori kezdet, a progresszió mértéke, a komorbiditások, az alkalmazott terápiák és a családi anamnézis. A klinikai gyakorlatban a cerebellaris ataxia (CA) azonosítását követően annak etiológiáját kell felderíteni. Először a másodlagos vagy másnéven szerzett okok irányában történnek vizsgálatok, mely betegségcsoportra a heveny vagy szubakut kezdet jellemző, míg mechanizmus szempontjából vaszkuláris, autoimmun, infekciós, toxikus, malignus és endokrin kórképek, illetve vitaminhiány okozta állapotok sorolhatóak ide. Ebből adódóan az elsődleges kivizsgálás részeként agyi mágneses rezonancia képalkotás (MRI), rutin és speciális laborvizsgálatok, liquorvizsgálat és cerebellaris toxinokra irányuló részletes anamnézis felvétel javasolt. A másodlagos okok kizárását követően, örökletes és nem hereditér degeneratív betegségek állhatnak a CA hátterében, melyekre általában lassabb progresszió jellemző. Az életkori kezdet alapján történő klasszifikáció szerint a CA-k lehetnek korai kezdetűek (25 éves kor előtt) és felnőttkori indulásúak, melyekre a 40 éves kor utáni tünetkezdés jellemző. A sporadikus, nem örökletes CA-k felnőttkori kezdetűek, közöttük a leggyakoribb a multisztémás atrophia cerebellaris típusa (MSA-C), melynek központi tünete a vegetatív idegrendszeri működészavar.

A hereditér CA-kat számos szempont alapján rendszerezhetjük, melyek közül a legjelentősebb az öröklésmenet. Eszerint négy fő típust különíthetünk el: autoszomális recesszív (AR), autoszomális domináns (AD), X-hez kötött és mitokondriális ataxiát. Az AD cerebellaris ataxiák (ADCA) vagy más néven spinocerebellaris ataxiák (SCA) az örökletes kórképek

heterogén csoportját képezik, melynek fő jellemzői a kisagyi tünetek. Jelenleg több mint 40 különböző genetikai hátterű SCA ismert. A leggyakoribb genetikai eltérés a CAG repeat kóros felszaporodása bizonyos gének kódoló régiójában, mely bázis triplet glutamint kódol, így ezeket a betegségeket poliglutamin (polyQ) kórképeknek is nevezik. A polyQ SCA-k közé tartozik az SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 és a dentatorubro-pallidolusian atrophia (DRPLA). Emellett más SCA-k hátterében állhat konvencionális mutáció és egyes gének nem kódoló, intronikus szakaszában előforduló repeat expanszió is. Az AR cerebellaris ataxiák (ARCA) klinikailag és genetikailag még változatosabb betegségcsoportot alkotnak, mint az ADCA-k. A legtöbb ARCA korai indulású, azonban nagy részüknél előfordulhatnak késői kezdetű formák is. Az SCA-khoz hasonlóan az ARCA-k esetében is a spinocerebellaris ataxia a központi klinikai eltérés, mely a kisagyi és annak afferens és efferens kapcsolatrendszerének károsodásából adódik. Ezekben a tüneteken kívül egyéb idegrendszeri és nem neurológiai szimptomák gyakoribbak az ARCA-k csoportján belül, mint az ADCA-k esetén, komplex multisisztémás fenotípust eredményezve. A leggyakoribb betegség az ARCA-k között a Friedreich ataxia (FA), melyet az *FXN* gén mindkét alléljának kóros variánsai okoznak. Ez a FA páciensek 96%-nál a gén 1. intronjában lévő GAA repeat túlzott expansziója, míg 4%-ban kapcsolt heterozigóta állapot áll a kórkép hátterében.

Az SCA28-at 2006-ban fedezték fel, mint juvenilis vagy korai felnőttkori kezdetű, lassan progrediáló, szemmozgászavarral járó ataxiát. A kóros gén az *AFG3L2*, mely a mitokondriális AFG3L2 proteint kódolja, ami a parapleginnel együtt alkotja a mitokondriális fehérje kontrollban fontos szerepet játszó m-AAA proteáz komplexet. Az SCA28 leggyakoribb klinikai tünetei a következők: járási és végtagataxia, dysarthria, nystagmus, ophthalmoparesis, ptosis, lassú szakkádok és piramisjelek.

Az ataxia oculomotoros apraxia 2-es típusa (AOA2) egy korai indulású ARCA, melyet a *SETX* gén mutációi okoznak. A jellemző életkori kezdet 12-20 év közötti és a leggyakoribb fenotípusos jegyek a kisagyi tünetek, a szenzomotoros polyneuropathia (PNP), az oculomotoros apraxia (OMA), a piramistünetek és a mozgászavarok, elsősorban fejtremor, dystonia és chorea. A legfontosabb laboratóriumi eltérés az emelkedett szérumszintű alfa-fetoprotein (AFP) szint és bizonyos esetekben a magas szérumszintű kreatin-kináz (CK) érték. Emellett a koponya MRI-n súlyos cerebellaris atrophia látható. A *SETX* a DNS/RNS helikáz funkciójú senataxin fehérjét

kódolja, melynek fontos szerepe van a genom stabilitásának és degradációjának szabályozásában és a stressz granulomok dezintegrációjában.

Az *AARS2*-asszociált leukoencephalopathia egy ritka, korai vagy fiatal felnőttkori kezdetű leukodystrophia (LD), mely a cerebellaris tünetek mellett kognitív hanyatlással, pszichiátriai zavarokkal, piramisjelekkel és olykor epilepsziával és dystoniával jár, míg nők esetében gyakori a petefészek elégtelen működése. Jellegzetes a koponya MRI lelet, melyet elsősorban a fronto-parietalis régiót és a corpus callosumot érintő, U-rostokat megkímélő, konfluáló fehérállományi károsodás, a piramis- és egyéb leszálló pálya érintettség és a kisagyi sorvadás jellemez. A kórkép hátterében a nukleáris genomban megtalálható *AARS2* gén mutációi állnak, mely gén a mitokondriális funkciójú alanil-tRNS szintetáz fehérjét kódolja, ami a mitokondrium proteinjeinek transzlációjában játszik fontos szerepet. Ezt a gént először egy fatális, korai kezdetű cardiomyopathia hátterében azonosították 2011-ben.

A cerebrotendinosus xanthomatosis (CTX) egy AR öröklődésű metabolikus betegség, melynek jellegzetes tünetei a CA, a piramisjelek, a kognitív deficit, a parkinsonismus és az epilepsziás rohamok. A leggyakoribb nem idegrendszeri eltérések a hasmenés, a juvenilis cataracta, az inxanthomák és a pszichiátriai rendellenességek. A kóroki gén a *CYP27A1*, mely a 27-szterol-hidroxiláz fehérjét kódolja, ami koleszterinből képződő epesavak termelésében játszik szerepet, hiányában abnormális lipid metabolitok akkumulációja következik be. A betegségre specifikus laboreltérés az emelkedett szérum koleszterolszint, míg gyakori MRI lelet a diffúz agyi és kisagyi sorvadás, a fehérállományi károsodás és a kétoldali nucleus dentatus jelintenzív elváltozása.

A xeroderma pigmentosum (XP) egy ritka AR kórkép, mely földrajzilag igen változatos prevalanciát mutat. A genetikai háttér alapján számos típusa különböztethető meg, melyeket A-G betűvel, illetve variáns formaként jelölnek. A jellegzetes bőrgyógyászati és szemészeti elváltozások mellett a leggyakoribb neurológiai szimptomák közé a CA, a kognitív zavar, a beszédnehezítettség, a percepció halláscsökkenés, a PNP és a piramistünetek tartoznak. A XPA altípus esetén csaknem minden esetben megfigyelhetőek idegrendszeri tünetek, míg a karakterisztikus koponya MRI eltérések életkortól függőek, elsősorban súlyos, diffúz agyi atrophia, csökkent frakcionális anizotrópia érték a diffúziós tenzor képeken és alacsony N-acetil-aszpartát/kreatin arány az MR spektroszkópiás méréseken emelendők ki.

Az autoszomális recesszív cerebellaris ataxia 1-es típusa (ARCA1) egy ritka neurodegeneratív kórkép, melynek hátterében a *SYNE1* gén biallélikus mutációi állnak. Ez a gén egy nagyméretű proteint, a Nesprin 1-et kódolja, mely a spektrin fehérjecsaldba tartozik. A *SYNE1* ataxiát először 2007-ben írták le 26 francia-kanadai családban Quebec tartományban, Kanadában. Az első leírók lassan progrediáló, tisztán CA-t észleltek, melyet a *SYNE1* gén truncating mutációi okoztak. A 2016-ban megjelent, 33 nem kanadai *SYNE1* ataxiás páciens bemutató kéziratok azonban rávilágítottak a kórkép sokkal komplexebb fenotípusára, melyben a leggyakoribb extracerebellaris tünetek a felső és alsó motoneuron érintettség voltak, míg a nem idegrendszeri manifesztációk közül a scoliosis és a pes cavus fordultak elő legtöbbször. Ritkán, súlyos állapotot eredményezve légzőrendszeri diszfunkció is előfordult.

## II. CÉLKITŰZÉSEK

**A kutatás fő céljai a következők voltak:**

- (1) Bemutatni egy új *SETX* gén mutációk okozta AOA2 páciens klinikai tüneteit.
- (2) Meghatározni a klinikai tüneteit és agyi hisztopatológiai eltéréseit az első magyar *AARS2*-asszociált leukoencephalopathiás páciensnek, akinek a betegségét az *AARS2* gén egy ismert misszensz és egy új nonszensz mutációjának kapcsolt heterozigóta eltérése okozta.
- (3) Bemutatni a különböző klinikai fenotípusát egy egypetűjú CTX-es ikerpárnak.
- (4) Neuropszichológiai tesztek segítségével jellemezni a kognitív eltéréseit egy SCA28-as és XPA-s családnak és három *SYNE1* ataxiás betegnek.
- (5) A részletes klinikai fenotipizálás és neuropszichológiai állapotfelmérés mellett karakterizálni három *SYNE1* ataxiás páciens szakkádjait és antiszakkádjait, és összehasonlítani azokat FA betegek és egészséges kontrollszemélyek szemmozgásaival.

## III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

### III/1. KLINIKAI VIZSGÁLAT

A Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága által engedélyezett, kutatásba és publikációba való beleegyező nyilatkozatot (44/2016) írtak alá a páciensek. Először részletes anamnézist vettünk fel a betegektől, melyet követően családfát készítettünk, különösen akkor, ha több mint egy generáció volt érintett. Ezután egy részletes neurológiai vizsgálat történt és felvettük az ataxiát meghatározó és értékelő skálát (SARA). A CA másodlagos okainak kizárása céljából a következő laboratóriumi vizsgálatokat végeztük el: autoimmun panel, onkoneurális antitestek,

pajzsmirigy- és mellékpajzsmirigy funkció, B12-vitamin és folsav szint. Ezzel egyidejűleg, néhány örökletes ataxiában előforduló laborvizsgálatot is készítettünk: E vitamin, CK, albumin, lipid panel, laktát, AFP, vas, ferritin, immunoglobulin, cöruoplazmin és olykor koleszterol meghatározás. Koponya MRI-t és néhány esetben egyéb képalkotó vizsgálatot is végeztünk, ill. funkcionális neurofiziológiai módszereket is alkalmaztunk a CA hátterében álló kórképek közötti differenciálás céljából. Bizonyos esetekben rutin és immunológiai jellegű liquordiagnosztikai eljárásokat is használtunk. A neurológiai tünetek mellett nagy hangsúlyt fektettünk a nem idegrendszeri eltérések feltérképezésére is.

### III/2. GENETIKAI VIZSGÁLAT

A szerzett okok kizárása után, írásos beleegyezést követően genetikai célból vérvétel történt, melyet követően standard protokollnak megfelelően genomi DNS-t izoláltunk a perifériás fehérvérsejtekből. Az így kinyert mintából először a leggyakoribb, repeat expanziós, örökletes ataxiák (SCA1, 2, 3, 6, 7 és FA) irányában történt vizsgálat. Amennyiben ezek a tesztek nem találtak betegséget magyarázó eltérést, akkor célzott génvizsgálatot vagy új generációs szekvenálást (NGS) végeztünk. Az előbbit csak abban az esetben választottuk, ha a klinikai tünettán és laboratóriumi és/vagy képalkotó biomarkerek nagyon specifikusak voltak egy bizonyos betegségre. Pácienseink többségénél a választott NGS technika a klinikai exomszekvenálás (CES) volt, melyhez 60 ng összmennyiségű genomi DNS-t használtunk a könyvtár preparáláshoz és szekvenáláshoz, melyet a TruSight One klinikai exom kittel (Illumina) az Illumina MiSeq platformjának használatával végeztünk el. A klinikai exom kit 4813, klinikaileg releváns, betegséggel asszociált gén kódoló régióját fedte le. A CES mellett egy páciens esetében teljes exomszekvenálást (WES) történt.

### III/3. NEUROPSZICHOLÓGIAI ÁLLAPOTFELMÉRÉS

Képzett neuropszichológusok által készült állapotfelmérés a következő örökletes CA-ban szenvedő betegeknél: SCA28, XPA és *SYNE1* ataxia. Az SCA28-as családnál az alábbi, főbb neuropszichológiai funkciókat vizsgáltuk: verbális és vizuospeciális rövidtávú memória, munkamemória, egzekutív funkciók, szemantikus memória, vizuális figyelem és feldolgozási sebesség. Először, a globális kognitív állapot megítélése céljából a Mini-mentál tesztet (MMSE) is magába foglaló, Addenbrooke-féle kognitív vizsgálat (ACE) készült el. A verbális rövidtávú memóriát a számterjedelem teszttel (DST), míg a vizuospeciális rövidtávú memóriát

a Corsi-kockával (CBTT) és a rövid vizuospatialis memóriateszttel (BVMT-R) mértük fel. A munkamemória megítélésére a fordított számterjedelmet (BDST) és hallási mondatterjedelmet (LST) használtuk. Az egzekutív képességek vizsgálatára különböző fluenciateszteket (betű, szó, epizodikus és szemantikus) és a Wisconsin kártyaszortírozási feladatot (WCST) alkalmaztuk. A mindennapos memóriefunkciókat, beleértve a szemantikus memóriát is, a Rivermead viselkedési memória teszt (RBMT) segítségével mértük fel. A vizuális figyelem és a feladatok közötti átváltási képesség meghatározására a Trail Making Test-et (TMT) használtuk. Ötből két beteg esetén a Hamilton-féle depresszió kérdőívet (HRSD) is felvettük. Az XPA-s kohorszon belül is hasonló kognitív tesztek alkalmaztunk annyi különbséggel, hogy a hangulat meghatározására HRSD helyett Beck-féle depresszió kérdőívet használtunk, WCST-t nem vettünk fel, és a National Adult Reading Test-et (NART), a State-Trait Anxiety Inventory-t (STAI) és a Pieron-tesztet is elvégeztük a páciensek premorbid IQ-jának, szorongásának és figyelmi funkciójának megítélése céljából. A *SYNEI* ataxiás betegeknél az alábbi tesztek használtak: ACE, MMSE, verbális és szemantikus fluencia vizsgálat, BDST, LST. Az információtervezés minőségének és a vizuális konstrukciós képességek jellemzésére pedig a Rey-féle komplex tesztet (RCFT) vettük fel.

#### III/4. SZEMMOZGÁSOK VIZSGÁLATA

Három *SYNEI* ataxiás, 6 FA és 12 egészséges kontroll (HC) személyt vontunk be a kutatásba. A szemmozgásokat a Tobii TX300 eye trackerrel vizsgáltuk, míg a feladatokat a Psychophysics Toolbox V 3.0.12 program és a MatLab segítségével végeztük. Az alanyok egy vizuálisan irányított szakkád paradigmát hajtottak végre, melynek során a képernyő közepén megjelenő fekete kereszt 1,2-2 másodperc után a monitor jobb vagy bal oldalára ugrott. A képernyő háttér szürke volt, míg a célkereszt által megtett horizontális távolság  $9,2^\circ$  vagy  $18,4^\circ$  volt. Minden mérést 20 alkalommal megismételtünk pseudorandom módon, mely vizsgálati személyenként összesen 80 mérést jelentett. A résztvevőknek a lehető leggyorsabban és legpontosabban kellett a célpontra irányítani a tekintetüket. Az antiszakkád paradigmában ún. egyszerű antiszakkád feladatot végeztünk, melyben a szakkád vizsgálatához hasonló elrendezés mellett az alanyoknak az volt a feladatuk, hogy a felvillanó kereszttel ellentétes oldalra tekintsenek. Az adatrögzítés akkor kezdődött el, amikor a célpont átugrott a perifériára és ott maradt egy másodpercig. A felvételi frekvencia 300 Hz volt, a készülék külön-külön regisztrálta mindkét szemet. A következő paramétereket mértük meg: csúcsebesség, latencia, amplitúdó, gain és időtartam. A

szakkád feladat esetén a lineáris módszer segítségével a fő szekvencia összefüggést is meghatároztuk az időtartam és amplitúdó, illetve a csúcssebesség és amplitúdó között. Emellett az antiszakkád paradigma során kiszámoltuk az elrontott antiszakkádok arányát, mely hányadost a hibás és összes antiszakkád hányadosa jelentette.

## IV. EREDMÉNYEK

### IV/1. AOA2 tanulmány

Egy 28 éves nőbeteg ataxia és koordinációs zavar miatt érkezett klinikánkra. A panaszai 25 éves korában kezdődtek egyensúlyzavarral, szédüléssel és a kezei ügyetlenségével. Ezt követően beszéde is lassabbá és kissé artikulálatlanná vált, míg fixációs zavara is kialakult időszakos kettőslátással és homályos látással. A neurológiai vizsgálat enyhén szakkadikus követő szemmozgásokat, horizontális fixációs gyengeséget, oculomotoros apraxiát (OMA), dysarthriát, enyhe végtag- és törzsataxiát és élénk alsó végtagi ínreflexeket mutatott érzőrendszeri tünet nélkül. A páciens szüleinek és fiútestvérének nem voltak neurológiai jellegű panaszai. Emelkedett szérum AFP szintet detektáltunk, a koponya MRI felvételen pedig közepesen súlyos kisagyi sorvadás igazolódott a supratentorialis struktúrák megkíméltségével. A FA irányában történt genetikai vizsgálat normál GAA repeat számot jelzett. Összességében a fiataalkori kezdet, az OMA, az emelkedett szérum AFP szint, a cerebellaris atrophia és az oculocutan teleangiectasiák hiánya miatt AOA2 betegséget feltételeztünk. A hipotézisünk megerősítése céljából a *SETX* gén célzott szekvenálását végeztük el, mely a c.502C>T, p.Arg168Trp új, heterozigóta pontmutációt detektálta a 6. exonban. Ezt követően multiplex ligációfüggő próba amplifikáció történt ugyanezen génben, mely egy nagy heterozigóta deléció igazolt, ami 11-15 közötti exonokat érintette. A c.502C>T misszensz variáns allélfrekvenciája 2/250.950 volt a Genome Aggregation Database (gnomAD) adatbázisban, illetve a SIFT predikációs szoftver kórokinak, a PolyPhen2 szoftver pedig valószínűleg patogénnek prediktálta a mutációt. Ezek alapján feltételeztük azt, hogy a talált két variáns kapcsolt heterozigótaság miatt felelőssé tehető a *SETX* gén elégtelenségéért, és magyarázza az AOA2 betegséget.

### IV/2. AARS2-asszociált leukoencephalopathia tanulmány

A 29 éves férfi páciensnek eseménytelen perinatális és gyermekkori időszakot követően 18 éves korában megváltozott a viselkedése, elsősorban a személyiségjegyeiben észleltek eltérést, mániás lett, illetve paranoid tévképzetei jelentkeztek. A beteg intellektuális fejlődése 24 éves



koráig normális volt, iskoláit kiváló eredménnyel végezte el, ekkor azonban egyértelműen észrevehető, rapidan progrediáló kognitív hanyatlása kezdődött. Az ezt követő 2 év során számolási zavar, dezorientáció és írási nehezítettség is kialakult. A neurológiai vizsgálat mindezek mellett cerebellaris tüneteket, dysarthriát, dysphagiát, parkinsonismust, piramisjeleket és frontalis liberációs tüneteket azonosított. A páciens fokozatosan ágyhoz kötötté vált, és súlyos nyelészavara miatt a táplálása csak percutan endoscopos gastrostomán keresztül vált megoldhatóvá. A koponya MRI vizsgálat LD-nak megfelelő képet igazolt, elsősorban a homlok- és fali lebenyben volt kiterjedt fehérállományi károsodás, mely a centrális régiót megkímélte, emellett a piramispálya érintettsége, illetve a kisagy és a corpus callosum atrophijája volt megfigyelhető. A LD okának felderítése céljából részletes laboratóriumi vizsgálatok történtek, melyek nem találtak kóroki eltérést. Ezen kívül a *NOTCH3* és a leggyakoribb, vanishing white matter betegséget okozó *EIF2B5* gének célzott vizsgálatát végeztük el, melyek negatívak lettek. A klinikai kép és az MRI eltérések ismételt áttekintését követően, egy új kórkép az *AARS2*-asszociált leukoencephalopathia tűnt a legvalószínűbb diagnózisnak, melynek igazolására célzottan az említett *AARS2* gén szekvenálását végeztük el. A genetikai vizsgálat két, valószínűleg patogén mutációt detektált (c.578T>G és c.595C>T), melyek közül az első variáns a 3. exonban található, nonszensz eltérést eredményez, ami feltehetően nonszensz által közvetített hírvivő RNS bomlást okoz. A második variáns egy 4. exonban található misszensz mutáció, melyet 4 hasonló fenotípusú páciensnél már azonosítottak korábban. A szegregáció analízis megerősítette a két mutáció kapcsolt heterozigóta állapotát. A pozitív genetikai vizsgálatot megelőzően a frontális lebenyből történt mintavételezés, azonban a szövettani vizsgálat nem talált specifikus eltérést.

#### IV/3. CTX tanulmány

A 40 éves női ikerpár egyik tagja mozgászavar, gyermekkori szürke- és zöldhályog miatt került kivizsgálásra. A páciens mozgás- és beszédzavara 3 évvel korábban kezdődött. Emellett a beteg szülei memóriazavart, szorongást, türelmetlenséget és egy alkalommal kifejezett hasmenéses periódust észleltek a betegnél. A neurológiai fizikális vizsgálat parkinsonismust, enyhe cerebellaris ataxiát és piramisjeleket igazolt. A neuropszichológiai állapotfelmérés közepesen súlyos kognitív károsodást jelzett (ACE 65/100 pont, MMSE 24/30 pont). A koponya MRI a nucleus dentatusokban és a supratentorialis fehérállomány egyes területein igazolt T2 és FLAIR jelintenzív eltérést. A klinikai kép és az MRI lelet alapján CTX lehetősége merült fel,

ezért szérumban koleszterin meghatározást végeztünk, mely emelkedett értéket mutatott. Ezt követően a *CYP27A1* gén szekvenálása során egy ismert patogén frameshift mutáció (c.819delT, p.D273EfsTer13) igazolódott homozigóta formában. A beteg ikertestvére szintén volt gyermekkori cataractája és glaucomája, azonban neurológiai jellegű panaszokról nem számolt be. Fizikális vizsgálattal enyhén szélesebb alapú járást okozó, jelzett szenzoros ataxia és diszkrét parkinsonismus volt megfigyelhető. A neuropszichológiai tesztek enyhe kognitív deficitet jeleztek, míg a koponya MRI vizsgálata a betegéhez hasonló eltéréseket mutatott, és a szérumban koleszterinszint is emelkedett volt. A genetikai vizsgálat is ugyanazt a kóroki variánst találta a *CYP27A1* génben, mint a páciens esetében. Ezt követően egy 15 rövid tandem repeat feltekerczésével történő genetikai analízis megerősítette a beteg és ikertestvére közötti egypetéjűséget, míg a szegregációs vizsgálat az ikerpár szüleinél heterozigóta formában detektálta a CTX-et okozó patogén génmutációt.

#### IV/4. XPA tanulmány

A 36 éves kaukázusi férfit ismeretlen eredetű kognitív hanyatlás és mozgászavar miatt vettük fel klinikánkra kivizsgálás céljából. A páciens neurológiai jellegű panaszai 13-14 éves korában kezdődtek galuskás beszéddel és kognitív diszfunkcióval. A következő években gyakori elesések, nyelés- és látászavar is kialakultak. A neurológiai fizikális vizsgálat szemmozgászavart, dysarthriát, dysphagiát, hypo-, areflexiát, kóros reflexeket, csökkent vibrációérzést és domináló mozgászavarként ataxiát és parkinsonismust igazolt. Az idegrendszeri problémákon kívül a beteg bőrén kifejezett napfényérzékenysége emelendő ki. A neuropszichológiai állapotfelmérés súlyos kognitív károsodást tárt fel, mely leginkább két neuroanatómiai hálózatot érintett: a hippocampus-függő és a prefronto-cerebellaris rendszert. A koponya MRI felvételek kifejezett, generalizált agyi atrophiát mutattak a parieto-occipitalis és kisagyi struktúrák túlsúlyával. Az elektroneurográfiai vizsgálat (ENG) kevert típusú, alsó végtag túlsúlyú, szenzomotoros PNP-t detektált. A páciens 39 éves korában, aspirációs pneumonia következtében hunyt el, melyet követően post mortem, kiterjedt neuropatológiai vizsgálat történt. A makroszkópos megfigyelés jelentős agyi sorvadást igazolt, míg a mikroszkópos feldolgozás legjellegzetesebb elváltozásai a következők voltak: aszimmetrikus hippocampalis sclerosis, Purkinje-sejt degeneráció, ill. mérsékelt fokú neuronpusztulás és CD8+ T limfocitás infiltráció a substantia nigra állományában. A beteg családi anamnézisének áttekintve kiderült, hogy több családtag is érintett, hasonló jellegű, de enyhébb tünetek voltak

észlelhetők a páciens nővérénél és három öccsénél. Először a gyakoribb dominánsan öröklődő ataxiák (SCA1-3 és 17), ill. a hereditér kognitív diszfunkció bizonyos génjeit vizsgáltuk meg (*FMRI*, *PSEN1*, *PSEN2* és *APP* gének), mely tesztek negatívak lettek. Ezt követően CES vizsgálatot végeztünk, mely két új delécióát azonosított az *XPA* gén 4. és 6. exonjában. Az American College of Medical Genetics and Genomics által használt variáns interpretációs irányelvek alapján a 4. exonban lévő mutáció valószínűleg patogénnek, míg a 6. exonban lévő variáns kórokinak bizonyult. A szegregáció analízis megerősítette a beteg kapcsolt heterozigóta állapotát, ill. a páciens tünetekkel rendelkező testvéreinél is megtalálható volt mindkét mutáció.

#### IV/5. SCA28 tanulmány

Egy öt érintett személyt tartalmazó magyar család került intézetünkbe örökletes ataxia gyanúja miatt, akiknél a családfa felvételét követően AD öröklésmentet valószínűsítettünk. A probandus első panasza végtagügyetlenség volt, mely 15 éves korában jelentkezett. Ezt követően beszédzavar, járáskoordinációs probléma és enyhe kettős látás is kialakult. Az érintett családtagok neurológiai vizsgálata során dysarthriával és szemmozgászavarral járó, különböző súlyosságú cerebellaris tüneteket észleltünk. Enyhén emelkedett összekoleszterin és CK szintet leszámítva a rutin laboratóriumi tesztek normál tartományban voltak. A koponya MRI vermis dominanciájú, enyhe-közepes fokú kisagyi sorvadást igazolt 4 páciens esetében. Az AD öröklésmentet miatt első körben a leggyakoribb polyQ SCA-k irányában történt genetikai vizsgálat, azonban normális CAG repeat számot detektáltunk az SCA1, 2, 3, 6 és 7 kórképek génjeiben. Ezt követően CES-t végeztünk a probandus mintájából, ami az *AFG3L2* génben talált egy misszensz variánst (c.2011G>C p.Gly671Arg) heterozigóta formában. Ez az új mutáció nem volt jelen a 148 magyar kontrollt tartalmazó saját adatbázisunkban és a gnomAD rendszerben sem. Sanger szekvenálással megerősítettük az eltérést, ill. a másik 4 érintett családagnál is detektáltuk azt, míg egy tünetmentes rokonnál nem tudtuk igazolni a variáns jelenlétét. A felfedezett mutáció pozíciójában két másik, kóroki eltérést már azonosítottak korábban, továbbá az érintett bázis által meghatározott aminosav az *AFG3L2* proteinnek egy erősen konzervált régiójában helyezkedik el. A neuropszichológiai állapotfelmérés enyhe funkciócsökkenést igazolt a komplex munkamemóriában, a vizuospiaciális memóriában és az egzekutív funkciókban.

#### IV/6. *SYNE1* ataxia tanulmány

Az AT-04 beteg egy nem vérokonságból származó magyar család második gyermeke, akinek a felmenői között nem fordult elő neurológiai betegség. A páciens első panaszai a járászavar és a megkésett pubertás voltak, melyek 15 évesen jelentkeztek. Később artikulációs probléma is kialakult nála, ill. egyensúlyzavara kifejezettebbé vált. A neurológiai vizsgálat tekintésirányú horizontális nystagmust, kisagyi dysarthriát, kétoldali Babinski reflexet, ataxiás járást, súlyos alsó végtagi ataxiát és enyhe felső végtagi paraesthesait detektált. Emellett a betegnek strabismusa és myopiája volt normális szemfenéki képpel. Az ENG vizsgálat enyhe axonális, szenzoros PNP-t igazolt, míg laboratóriumi eredményei nem mutattak kóros eltérést. A betegségkezdet után 16 évvel elkészített koponya MRI felvételeken közepes fokú kisagyi sorvadás volt megfigyelhető megkímélt agytörzsi supratentorialis struktúrákkal. A gyakori polyQ SCA-k és FA irányában végzett genetikai vizsgálatok negatívak lettek. Ezután WES készült, mely két frameshift mutációt igazolt a *SYNE1* génben, melyek kapcsolt heterozigótaságát szegregációs analízissel konfirmáltunk. A talált kereteltolódást okozó variánsok egyike sem volt fellelhető a gnomAD adatbázisban, ill. mindkét mutáció jellege alapján valószínűsíthetően megakadályozza a normál, teljes hosszúságú Nesprin 1 fehérje kialakulását. Két lánytestvér (AT-05 és AT-06) járászavar miatt került a látókörünkbe, akiknél az első tünet a járási ataxia volt, mely 30 (AT-05) és 14 (AT-06) éves korban kezdődött. A fizikális vizsgálat mindkét páciensnél cerebellaris dysarthriát, élénk ínreflexeket, kétoldali Babinski reflex pozitivitást, ill. törzs- és végtagataxiát azonosított. Emellett mindkét betegnél ismert volt obesitas, diabetes mellitus, magas vérnyomás és hypercholesterinaemia, míg az AT-06 páciensnek excavált lába és multifokális, kevert jellegű, szenzomotoros PNP-ja is volt. A koponya MRI közepesen súlyos cerebellaris atrophit és enyhe agyi corticalis sorvadást jelzett mindkettejükénél. Szüleik között nem volt vérokonsági viszony és ataxiában sem szenvedtek. Mindkét páciensnél ugyanazt az intronikus c.23146-2A>G variánst detektáltuk a *SYNE1* génben homozigóta formában, melyet a gnomAD adatbázis nem tartalmazott. Ez a mutáció egy abnormalis splicingot eredményez a 127-es intron és a 128-as exon határán. A szülőknél elvégzett, célzott genetikai teszt heterozigóta formában detektálta az említett mutációt. Az eye-tracking vizsgálat nem talált lényeges különbséget a 3 csoport (*SYNE1*, FA és HC) között a szakkád feladat során a latencia és az időtartam vonatkozásában sem a rövidebb (9,2°), sem pedig a hosszabb (18,4°) paradigma során. Az AT-05 és AT-06 betegek szakkádjainak csúcssebessége alacsonyabb volt, mint az FA páciensek és HC csoport ezen értéke, ill. az AT-

04 beteg szakkádjainak csúcssebessége hasonló volt, mint az FA és HC csoport tagjainál mért érték. A 9,2°-os szakkád paradigma során az AT-04 alany hypermetricus, míg a másik két *SYNE1* ataxiás személy hypometricus szakkádokat produkált. Ugyanakkor a hosszabb, 18,4°-os feladatnál mindhárom *SYNE1* ataxiás beteg hypometricus szakkádokkal és ezáltal alacsonyabb gain-nel teljesítette a feladatot, mint a HC csoport, minimális átfedés volt csak megfigyelhető. A fő szekvencia összefüggések azt mutatták, hogy a *SYNE1* ataxiás páciensek szakkádjai hypometricusak, ill. időtartamuk hosszabb és csúcssebességük pedig alacsonyabb, mint az FA és HC csoportok ezen összefüggései. Az antiszakkád paradigma során nem volt megfigyelhető érdemi különbség a csoportok között a csúcssebesség, latencia és időtartam vonatkozásában. Az elrontott antiszakkádok aránya magasabb volt a *SYNE1* és FA betegnél, mint a HC alanyoknál. A neuropszichológiai felmérésnél az LST során enyhe deficit volt fellelhető az összes *SYNE1* beteg és egy FA páciens esetén, míg a BDST eredmények mindkét ataxiás csoportnál egyértelműen alacsonyak voltak. Ezek a kognitív eltérések jelzik a munkamemóriában és az információ manipulálási és fenntartási képességekben történő károsodást.

### MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt évtizedekben a hereditár CA-k csoportja jelentősen kibővült mind a betegségek számát, mind azok fenotípusbeli változatosságát illetően. A jelen dolgozat célja az volt, hogy pontosan karakterizálja ezeknek a pácienseknek a klinikai tulajdonságait és azonosítsa a kórképek genetikai hátterét.

Az AOA2 vizsgálat során egy új, misszensz mutációt és egy nagyméretű deléciót azonosítottunk a *SETX* génben, ami egy fiatal nőbeteg AOA2 betegségét okozta. A misszensz variáns a 6. exonban található, ezáltal a senataxin fehérje N-terminális doménját érinti, míg a deléció egy csonkolt fehérjét eredményez. Tizenhárom másik, 6. exonban található mutációt hordozó AOA2-es beteg klinikumát áttekintve sokkal súlyosabb tünettant és korábbi életkori kezdetet (átlagosan 12,7 év) publikáltak. A mi páciensünk enyhébb fenotípusos eltérései a senataxin protein reziduális aktivitását sejtetik.

Az *AARS2*-asszociált leukoencephalopathiás vizsgálat során egy fiatal férfibeteg LD-jának hátterében az *AARS2* génben kapcsolt heterozigóta formában igazoltunk egy ismert kóroki misszensz (c.595C>T) és egy új nonszensz (c.578T>G) variánst. Az általunk közölt páciens volt a világon a 8. ilyen betegségben szenvedő beteg. A páciens tünetei a korábbi predikcióknak

megfeleltek, melyek arra vonatkoztak, hogy egy nonszensz mutáció a p.Arg199Cys variánsal együttesen leukoencephalopathiás fenotípust eredményez kardiális manifesztációk nélkül. Habár a hisztopatológiai vizsgálat nem detektált a kórképre specifikus eltérést, ez volt az első kutatás, melyben szövettani feldolgozás is történt.

A CTX-es vizsgálatban egy klinikailag különböző fenotípusú egyetűjű ikerpár esetét mutatjuk be. Habár a probanda tünetei kicsit eltértek a típusostól az epilepsziás rohamok és ín-xanthomák hiánya és a domináló mozgászavarként megfigyelhető parkinsonismus miatt, addig a páciens ikertestvérénél csak diszkrét szimptomák voltak észlelhetőek. A kutatás fő jelentőségét az adja, hogy felhívja a figyelmet az egyetűjű ikerpár tüneteinek súlyossága között megfigyelhető lényeges különbségre és megpróbál lehetséges magyarázatot találni rá. Az egyik hipotézis a környezeti faktorokbeli különbözőség lehetne, azonban az ikerpár tagjai születésük óta együtt élnek a szüleikkel, ami alapján ez az elképzelés valószínűtlennek tűnik.

A szakirodalmi adatok alapján az XPA-ban megfigyelhető genotípus-fenotípus (gt-ft) korreláció szerint a 2-3. exonban és az intronokban található XPA génmutációk szinte mindig súlyos tünetekkel jártak. Ugyanakkor a fehérje C-terminális régióját érintő variánsok valószínűleg hipomorfok, mivel ezek enyhébb idegrendszeri és bőrelváltozásokat okoztak. A mutáció elhelyezkedése mellett a klinikai képet meghatározó szempontok még a páciens életkora, illetve a bőr- és szemtünetek szempontjából a napfénynek való kitettség. Kutatásunk megerősítette az előbb említett gt-ft összefüggést, tekintve, hogy csak enyhe-közepes fokú bőrelváltozások, illetve nem kifejezett szemészeti tünetek és percepciók halláscsökkenés volt megfigyelhető betegeinken, míg súlyos neurológiai tüneteket észleltünk, melyek az életkor előrehaladtával fokozódtak. A két azonosított mutáció hipomorf jellege ellenére, a 4. exonban található variáns a kódolt peptid konzervatív régióját érinti, melynek delécioja az XPA fehérjének a replikációs protein A-hoz való nem megfelelő kötődését okozza. A 6. exonban detektált frameshift mutáció szintén patogénnek tekinthető, mivel korai stop kodon létrejöttéhez vezet. Az új mutációk felderítése mellett a vizsgálat bemutatja, hogy a probandus agyállományában elszórtan CD8+ T sejtek okozta infiltrációk figyelhetőek meg lényeges bőrelváltozások nélkül. Ugyanakkor a fehérje akkumulációval járó gyakori neurodegeneratív betegségekre nem jellemző a CD8+ T sejtek jelenléte, mely az XPA esetén egy azonosítatlan folyamat okozta immunológiai aktiváció lehetőségét veti fel.

Az SCA28-as tanulmány során, az első magyar SCA28-ban szenvedő család esetében egy új kóroki, misszensz mutációt azonosítottunk az *AFG3L2* génben. A korábbi esetközlésekkel összehasonlítva, a fő különbség a ptosis, ophthalmoparesis és lassú szakkádok hiánya volt a mi pácienseinknél, mely tünetek kb. a betegek felében fordultak elő. Az észlelt különbség egyik lehetséges magyarázata lehet, hogy ezek az eltérések többnyire a betegség későbbi szakaszában jelennek meg, míg a mi betegeink között csak két személy volt 50 év feletti életkorú. Az új genetikai variáns és klinikai tünetek összevetése mellett részletes neuropszichológiai állapotfelmérés is történt, mely enyhe diszfunkciót igazolt a munkamemória, a vizuospeciális rövidtávú emlékezet, a szemantikus memória és az egzekutív funkciók tekintetében. Ez volt az első kiterjedtebb neuropszichológiai vizsgálat ebben a kórképben. Az észlelt kognitív deficittünetek hasonlóak azokhoz az eltérésekhez, amelyeket a leggyakoribb polyQ SCA-k esetén felderítettek, mely alapján az általunk leírt alterációk a CCAS részét képezhetik.

A *SYNE1* ataxiás kutatásban bemutatjuk az első magyar *SYNE1* ataxiás személyeket, akiknek új mutációk okozták a betegségüket. Az általunk közölt pácienseknek a domináló, cerebellaris tünetek mellett piramisjelek és háromból két esetben PNP-juk is volt, mely alapján elmondható, hogy nem tisztán kisagyi károsodásból származó szimptomákat észleltünk, ami a Synofzik és Mademan, illetve munkatársai által publikált európai ARCA1 páciensekkel mutatott hasonlóságot. A tüneteknek ezt a fajta változatosságát és a *SYNE1* génhez asszociált egyéb kórképek létezését, a génnek az idegrendszer mellett a musculoskeletalis rendszerben betöltött fontos szerepe magyarázhatja. A felfedezett, számos *SYNE1* génhez társuló betegség és tünet ellenére egyelőre egyértelmű gt-ft összefüggést nem sikerült azonosítani. Az eye-tracking vizsgálat a hosszú szakkád feladat során mindhárom, a rövid paradigma esetén két *SYNE1* ataxiás betegnél hypometricus szakkádokat igazolt. A pontatlan szakkád gyakori, de nem specifikus cerebellaris tünet az örökletes ataxiák között, viszont a nagyobb előfordulási aránya a hypo- vagy hypermetricus szakkádoknak lehet egy adott betegséget támogató klinikai jel. A *SYNE1* pácienseknél a hosszabb feladat során tapasztalt markáns hypometria hátterében feltehetően a kisagyi oculomotoros vermisnek és nucleus fastigii caudalis részének az érintettsége állhat. A pontosság mellett, a sebesség is lényeges jellemzője a szakkádoknak, melynek fizikális vizsgálattal történő felmérése sokszor nehéz feladat. A tanulmány kiemelt jelentőségét mutatja, hogy a megfigyelt eltérések egy nagy pontosságú eszköz, az eye-tracker

segítségével történtek. A szakkádok alacsonyabb sebességének a háttérében feltehetően az agytörzs, azon belül is a híd szakkád generátor és omnipause neuronjainak a működészavara állhat. Az örökletes CA-k között a lassú szakkádok jellegzetesek az SCA2-re, habár abban a betegségben hasonló kondíciók mellett történt eszközös vizsgálattal még kifejezettebb lassulás volt megfigyelhető egy korábbi tanulmány szerint, mint az általunk vizsgált *SYNE1* betegeknél, mely alapján kifejezettebb agytörzsi érintettség valószínűsíthető SCA2-ben. Az antiszakkád feladat nagyobb hibázási arányt mutatott a *SYNE1* és FA csoportban, mint a HC-k között. Ez a megfigyelés kognitív deficit jelenlétét vetette fel, különösen annak fényében, hogy erős összefüggés ismert a munkamemória és a hibás antiszakkádok között. Ezt a korrelációt neuropszichológiai tesztek segítségével igazoltuk, melyek egzekutív funkciózavart, azon belül is elsősorban a munkamemória érintettségét jelezték. Emellett a BDST és LST tesztek inverz korrelációt mutattak a *SYNE1* betegek által teljesített antiszakkád hibázási aránnyal, míg ehhez hasonló összefüggést nem detektáltunk az FA csoportban. Magas antiszakkád hibaarányról más örökletes és idiopathiás CA esetén is beszámoltak. A jelen dolgozat rávilágít a munkamemóriának és az inhibitoros kontrollnak az antiszakkádok megfelelő kivitelezésében tapasztalható jelentőségére, és megerősíti azt, hogy az egzekutív diszfunkció a CCAS részeként gyakori kognitív eltérés a hereditár CA-k között.

## V. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek Prof. Dr. Klivényi Péternek, hogy bevezetett a klinikai neurológiai világába és felkeltette az érdeklődésemet a mozgászavarok és a neurogenetika iránt. Kiemelt köszönettel tartozom társ-témavezetőmnek Dr. Zádori Dénesnek a kiváló szakmai vezetéséért és a tudományos munkám során biztosított folyamatos támogatásáért. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Vécsei Lászlónak, aki lehetőséget biztosított a Neurológiai Klinikán történő munkára és támogatta a szakmai karrieremet. Szeretnék továbbá köszönetet mondani kollégáimnak, Dr. Salamon Andrásnak, Dr. Párdutz Árpádnak, Dr. Lukács Melindának és Dr. Annus Ádámnak a munkám során nyújtott támogatásukért. Szeretném megköszönni és hálámat kifejezni a családomnak, akik nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Köszönöm menyasszonyomnak, Tímeának, a munkám során biztosított támogatását és türelmét. Ezt a dolgozatot a szüleimnek ajánlom, akik mindig támogattak és segítettek az élet minden területén, beleértve a szakmai karrieremet is.



(A tézisfüzetben található tudományos állítások referenciái a disszertációban találhatóak.)

### **A tézishez közvetlenül kapcsolódó közlemények**

**I. Szpisjak L, Obal I, Engelhardt JI, Vecsei L, Klivenyi P (2016)** A novel SETX gene mutation producing ataxia with oculomotor apraxia type 2. *Acta Neurol Belg* 116:405-407

**II. Szpisjak L, Zsindely N, Engelhardt JI, Vecsei L, Kovacs GG, Klivenyi P (2017)** Novel AARS2 gene mutation producing leukodystrophy: a case report. *J Hum Genet* 62:329-333 (**IF: 2,942**)

**III. Zadori D, Szpisjak L, Madar L, Varga VE, Csanyi B, Bencsik K, Balogh I, Harangi M, Kereszty E, Vecsei L, Klivenyi P (2017)** Different phenotypes in identical twins with cerebrotendinous xanthomatosis: case series. *Neurol Sci* 38:481-483 (**IF: 2,285**)

**IV. Szpisjak L, Nemeth VL, Szepefalusi N, Zadori D, Maroti Z, Kalmar T, Vecsei L, Klivenyi P (2017)** Neurocognitive characterization of an SCA28 family caused by a novel AFG3L2 gene mutation. *Cerebellum* 16:979-985 (**IF: 3,199**)

**V. Zadori D, Szpisjak L, Nemeth IB, Reisz Z, Kovacs GG, Szepefalusi N, Nemeth VL, Maroti Z, Toth-Molnar E, Olah J, Vecsei L, Klivenyi P, Kalmar T (2020)** Predominant neurological phenotype in a Hungarian family with two novel mutations in the XPA gene – case series. *Neurol Sci* 41:125-129 (**IF: 3,307**)

**VI. Szpisjak L, Szaraz G, Salamon A, Nemeth VL, Szepefalusi N, Veres G, Kincses B, Maroti Z, Kalmar T, Rydzanicz M, Ploski R, Klivenyi P, Zadori D (2021)** Eye-tracking-aided characterization of saccades and antisaccades in *SYNE1* ataxia patients – a pilot study. *BMC Neurosci* 22:7, pp. 1-12 (**IF: 3,288**)

**VII. Szpisjak L, Szaraz G, Salamon A, Nemeth VL, Szepefalusi N, Veres G, Kincses B, Maroti Z, Kalmar T, Rydzanicz M, Ploski R, Klivenyi P, Zadori D (2021)** Correction to: Eye-tracking-aided characterization of saccades and antisaccades in *SYNE1* ataxia patients – a pilot study. *BMC Neurosci* 22:16, pp. 1-2

A tézishez közvetlenül kapcsolódó közlemények impakt faktora: 15,021

## **A tézishez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények**

- I.** Veres G, **Szpisjak L**, Bajtai A, Siska A, Klivenyi P, Ilisz I, Foldesi I, Vecsei L, Zadori D (2017) The establishment of tocopherol reference intervals for Hungarian adult population using a validated HPLC method. *Biomed Chromatogr* 31, pp. 1-8 (**IF: 1,688**).
- II.** **Szpisjak L**, Zadori D, Klivenyi P, Vecsei L (2019) Clinical characteristics and possible drug targets in autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 18:279-293
- III.** Salamon A, Zadori D, **Szpisjak L**, Klivenyi P, Vecsei L (2019) Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: an update. *Expert Opin Pharmacother* 20:2201-2207 (**IF: 2,878**)
- IV.** Aranyi Zs, **Szpisjak L**, Szoke K (2019) Multiphasic presentation of neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus infection. *Muscle Nerve* 61:108-110 (**IF: 2,505**)
- V.** Salamon A, Zadori D, **Szpisjak L**, Klivenyi P, Vecsei L (2020) Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *J Neural Transm (Vienna)* 127:821-829 (**IF: 3,575**)
- VI.** **Szpisjak L**, Salamon A, Zadori D, Klivenyi P, Vecsei L (2020) Selecting dopamine depleters for hyperkinetic movement disorders: how do we choose? *Expert Opin Pharmacother* 21:1-4
- VII.** Nemeth T, Pecszy B, Geczi T, Sas K, **Szpisjak L**, Rieth A, Kiss V, Szonyegi F, Tizslavicz L, Zombori T, Lazar Gy, Furak J (2020) Successful multidisciplinary management of tetraplegia with a thoracic operation. Unicentric, mediastinal Castleman disease. *Orv Hetil* 161:33-38 (**IF: 0,540**)
- VIII.** Salamon A, Zadori D, **Szpisjak L**, Klivenyi P, Vecsei L (2020) Fixed-dose combination therapy for Parkinson's disease with a spotlight on entacapone in the past 20 years: a reduced pill burden and a simplified dosing regime. *Expert Opin Pharmacother* 1-14 (**IF: 3,889**)

**IX.** Annus Á, Juhász LÁ, Szabó E, Rárosi F, **Szpisjak L**, Vécsei L, Klivényi P (2020) Connection between small vessel disease related stroke and the MTHFR C677T polymorphism in Hungarian population. Heliyon 6:e05305, pp. 1-5

**X.** Salamon A, Zádori D, Ujfalusi A, **Szpisjak L**, Lukács M, Bihari B, Szépfalusi N, Németh VL, Maróti Z, Horváth E, Balogh I, Bereczki Cs, Klivényi P, Kalmár T. (2021). Hereditary and non-hereditary etiologies associated with extensive brain calcification: case series. Metab Brain Dis. 2021;36:2131-2139 (**IF: 3,584**)

A tézishez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények impakt faktora: 18,659

Kumulatív impakt faktor: 33,680