

TERÁPIÁS DÖNTÉSEKET BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA NEUROIMMUNOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

Dr. Rózsa Csilla

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

**Neurológiai Klinika
Pécsi Tudományegyetem**

Témavezető: Dr. Illés Zsolt

Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Doktori Iskola programvezető: Prof. Dr. Nagy Judit

Pécs

2008.

TARTALOM

BEVEZETÉS	6
IRODALMI ÁTTEKINTÉS	8
MYASTHENIA GRAVIS.....	8
<i>Történelmi áttekintés</i>	8
<i>Epidemiológia</i>	9
<i>Patogenezis, patomechanizmus</i>	9
<i>A myasthenia gravis tünetei, klinikai formái</i>	11
<i>Myastheniás krízis</i>	12
<i>A MG diagnózisa</i>	13
<i>A MG terápiája</i>	14
SCLEROSIS MULTIPLEX	15
<i>Epidemiológia és etiopatogenezis</i>	15
<i>Patológia, patomechanizmus</i>	16
<i>Az SM genetikája</i>	18
<i>Tünettan, diagnosztika</i>	18
<i>Terápiás lehetőségek</i>	21
LEBER-FÉLE HEREDITÁER OPTICUS NEUROPATHIA	23
CÉLKITŰZÉSEK	24
BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	25
BETEGEK.....	25
ALKALMAZOTT MÓDSZEREK	26
<i>Ellenanyag meghatározások</i>	26
<i>Genetikai és génexpressziós vizsgálatok</i>	26
<i>Áramlási cytometria (FACS) és T sejt szeparálás és stimuláció</i>	27
EREDMÉNYEK	28
KOMBINÁLT IMMUNOSZUPPRESSZÍV KEZELÉS HOSSZÚ TÁVÚ MELLÉKHATÁSAINAK VIZSGÁLATA MYASTHENIA GRAVISBAN.....	28
<i>Az eredmények értékelése</i>	36
A KOMBINÁLT IMMUNOSZUPPRESSZÍV KEZELÉS HATÁSA A MYASTHENIÁS BETEGEK KRÍZISRÁTÁJÁNAK ALAKULÁSÁRA	37
<i>Az eredmények értékelése</i>	40
DIFFERENCIÁL-DIAGNOSZTIKAI SZEMPONTOK SCLEROSIS MULTIPLEXBEN - LHON ÉS SM ..	40
<i>Genetikailag definitív LHON-hoz társuló SM-re utaló neurológiai tünetek vizsgálata</i> ...	40
<i>Az eredmények értékelése</i>	41
<i>A LHON biokémiai hátterének vizsgálata</i>	42
<i>Az eredmények értékelése</i>	43
AZ IMMUNMODULÁNS TERÁPIA MEGSZAKÍTÁSÁNAK KÖVETKEZMÉNYEI SM-BEN	44
<i>Az eredmények értékelése</i>	45
A FAMILIÁRIS SM HAZAI EPIDEMIOLOGIAI ADATAI	46
<i>Az eredmények értékelése</i>	46
MOLEKULÁRIS MARKEREK VIZSGÁLATA MG-BAN ÉS SM-BEN	47
<i>Szerológiai alcsoportok a magyar myasthenia gravis betegpopulációban</i>	47
<i>Az eredmények értékelése</i>	48
<i>Sclerosis multiplex szövet-és génbank</i>	49

CTLA4 POLIMORFIZMUS VIZSGÁLATA NÉMET, MAGYAR ÉS LENGYEL SM-ES BETEGEK KÖRÉBEN.....	49
<i>Az eredmények értékelése</i>	52
AZ IL-23 RECEPTOR GÉN 3'UTR C2370A ALLÉLJE ÉS A RELAPSING-REMITTING SCLEROSIS MULTIPLEX ASSZOCIÁCIÓJA.....	52
<i>Az eredmények értékelése</i>	53
KÓROS TRANSZKRIPCIÓS SZABÁLYOZÁSI HÁLÓZAT A T-SEJTEKBEN SCLEROSIS MULTIPLEXBEN	53
<i>Az eredmények értékelése</i>	55
DISZKUSSZIÓ	56
MYASTHENIA GRAVIS.....	56
SCLEROSIS MULTIPLEX.....	61
ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	68
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	70
A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	72
FOLYÓIRATCIKKEK.....	72
KONGRESSZUSI ABSZTRAKTOK.....	73
EGYÉB KÖZLEMÉNYEK	74
FOLYÓIRATCIKKEK.....	74
KÖNYVFEJEZETEK.....	75
IRODALOMJEGYZÉK	76

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

3'UTR – 3' untranslated region

AChR – acetilkolin-receptor

AChR EA – acetilkolin-receptor ellenes ellenanyag

Anti-Ti EA – Titin ellenes ellenanyag

AZA – azathioprin

CoQ – koenzimQ

CTLA4 – cytotoxicus T-lymphocytá-asszociált antigen-4

EAE – experimentalis autoimmun encephalomyelitis

EDSS – Expanded Disability Status Scale

FVS – fehér vérsejt

GA – glatiramer acetát

GSH – redukált glutathion

INFB-1b – béta interferon-1b

INFB-1a – béta interferon-1a

ITO - intenzív terápia osztály

KIR – központi idegrendszer

LEMS – Lambert-Eaton Myasthenia Szindróma

LHON – Leber-féle hereditár opticus neuropathia

MAG – myelin associated glycoprotein

MC – myastheniás krízis

MG – myasthenia gravis

MIR – main immunogenic region

MM1 – minimális manifesztáció 1 (MGFA ajánlás szerint minimális tünetek megengedettek, de kolineszteráz-gátlót nem szed, csak immunoszuppresszánt)

MM2 – minimális manifesztáció 2 (ugyanaz, mint MM1, de napi <120mg pyridostigmin szedhetnek a betegek)

MM3 – minimális manifesztáció 3 (ugyanaz, mint MM2, de magasabb dózisú pyridostigminre szorulnak, emellett is vannak minimális tünetek)

Mt-DNS – mitochondrialis DNS

MuSK R – izomspecifikus kináz receptor (Muscle Specific Kinase)

MuSK EA – MuSK receptor ellenes ellenanyag

NADH – redukált nikotinsavamid-adenin-dinukleotid

ON – opticus neuritis

PP – primer progresszív

PR – farmakológiai remisszió (MGFA ajánlás szerint a tünetmentes, de valamilyen immunoszuppresszánt szedő betegek kategóriája)

PRE – methylprednizolon v. prednizolon

RR – relapsing-remitting

SM – sclerosis multiplex

SP – szekunder progresszív

THR – thrombocyta

TPMT – thiopurin metil-transzferáz

VVT – vörös vértest

BEVEZETÉS

A neuroimmunológia tárgykörébe azon központi- és perifériás idegrendszeri kórképek tartoznak, melyek patomechanizmusában az immunológiai mechanizmusok fontos szerepet játszanak. A neuroimmunológiai betegségek jelentős csoportját az autoimmun kórképek alkotják. Ezek felosztása, csoportosítása több szempont szerint történhet - alapul vehetjük a patomechanizmust, oszthatjuk a betegségeket primer, kizárólag az idegrendszert érintő immunológiai betegségekre, ill. szisztémás immunbetegségek idegrendszeri manifesztációjáról beszélhetünk, másrészt az idegrendszeri struktúrák érintettsége szerint léteznek központi idegrendszeri, neuromuscularis junctiot, vagy a perifériás idegrendszert érintő immunmediált betegségek.

A definitív autoimmun betegség kimondásához több kritériumnak kell teljesülnie: 1. A betegségben jól definiált autoantigén azonosítható; 2. az autoantigén ellen specifikus humorális vagy celluláris immunválasz detektálható; 3. a T-sejtek vagy ellenanyagok ismert mechanizmusú patogén folyamatot indítanak el; 4. a patogén folyamat kiváltja a betegség jellegzetes klinikai és szövettani elváltozásait; 5. az immunoszuppresszív, immunmoduláns terápia hatékony; ill. 6. a betegség állatban kialakítható autoimmun modellje rendelkezésre áll. A neuroimmun kórképek közül csak 3 ritka kórkép, a myasthenia gravis (MG), Lambert-Eaton Myasthenia Szindróma (LEMS) és az anti-MAG polyneuropathia meríti ki maradéktalanul a fenti kritériumokat, közülük a legnagyobb jelentőséggel a MG bír. Másik oldalról jó példa a sclerosis multiplex, mely kórkép patogenezisében az autoimmun folyamatokon kívül degeneratív mechanizmusok is szerepet játszanak, így a fenti kritériumok nem teljesülnek maradéktalanul.

Az osztályozás, a kórképek pontos definiálása a terápiás lehetőségek tükrében nyer jelentőséget, hiszen hasonló tünetekkel járó, de különböző patomechanizmusú betegségeken a potenciálisan hatékony terápiák eltérőek lehetnek.

Jelen dolgozat alapját képező vizsgálatainkat három irányba indítottuk el: Már ismert terápiák hatásait, ill. a terápia elhagyásának következményeit elemeztük; a kezelés hatékonyságát potenciálisan befolyásoló háttér-tényezőket, molekuláris

markereket vizsgáltunk (ellenanyagok vizsgálata MG-ban, genetikai vizsgálatok SM-ben), ill. a kórképek egyes fontos differenciál-diagnosztikai szempontjait elemeztük.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Myasthenia gravis

A myasthenia gravis a neuromuscularis transzmisszió zavarával jellemzett kórkép, mely az autoimmun betegség kritériumait maradéktalanul teljesíti. Klinikailag fluktuáló izomgyengeség, izomfáradékonyság jellemzi, mely gyakran jellegzetes eloszlásban érinti a harántcsíkolt izmokat. Az esetek 85%-ában az acetilkolin receptorok (AChR) ellen képződő ellenanyagok mutathatók ki a betegek szérumában. Ezen ellenanyagok gátolják az AChR-ok működését. A fennmaradó 15%-ban is antitest-mediált immunfolyamat zajlik, de a hagyományos felosztás szerint ezen eseteket „szeronegatívnak” nevezzük. A szeronegatív myastheniás betegek felében az izom-specifikus kináz (MuSK) ellen termelődő ellenanyagok mutathatók ki, melyek közvetetten gátolják az acetilkolin receptorok működését. A betegség évszázadok óta ismert, hatékony kezelési eljárások azonban csak az elmúlt 30 évben alakultak ki.

Történelmi áttekintés

A myasthenia gravis (MG) első leírása Thomas Willistől származik 1672-ből. A betegség elnevezése Friedrich Jolly berlini orvos nevéhez fűződik, aki myasthenia gravis pseudoparalytica néven írta le két fiatalember terhelésre fokozódó, pihenésre javuló izomgyengeségét. A kórkép autoimmun eredete 1973-ban igazolódott, amikor az elektromos angolnából nyert, tisztított AChR-kal immunizált nyulakban sikerült létrehozni kísérletes autoimmun myastheniát. A betegség kiváltásáért felelős AChR-ellenes ellenanyagokat a betegek szérumában 1976-ban mutatták ki, az azóta eltelt időszakban a betegség kutatásában és kezelésében jelentős előrelépések történtek (27,52,78,79,111). A mortalitás csökkenését a betegség kutatásával párhuzamosan fejlődő terápiás eljárások tették lehetővé. A betegek 15-20%-ánál előforduló myastheniás krízis a 60-as évek elején 40%-nál is magasabb mortalitással járt, ami a 70-es évek végére 5%-ra csökkent, napjainkban pedig 3-4% körül van (19, 104).

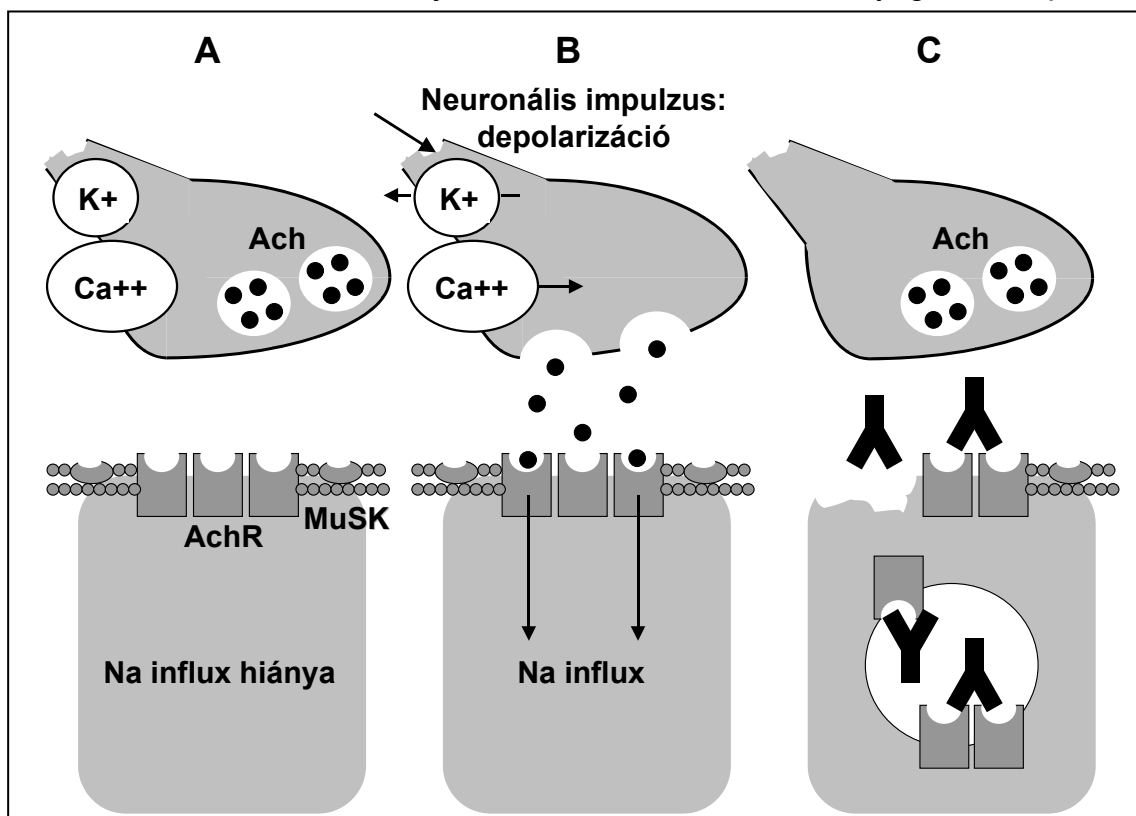
Epidemiológia

A betegség prevalenciája 10-15/100 000 körüli, incidenciája 0.25-2.00/100.000 körül mozog, bár egy közelmúltban végzett prospektív epidemiológiai tanulmány szerint az Egyesült Királyságban a betegség prevalenciája 40/100.000 (68). Az irodalmi adatok szerint az időskori myasthenia gyakorisága nő (110). Magyarországon a nemzetközi adatokhoz hasonló gyakorisággal számolhatunk, bár hazánkban reprezentatív epidemiológiai felmérés ez ideig nem történt.

Patogenezis, patomechanizmus

Szeropozitív MG-ban a neuromuscularis junkcióban posztzinaptikusan elhelyezkedő AchR (1. ábra) működését IgG típusú, döntően a receptor α -alegységeinek „fő immunogén régiója” (MIR) ellen termelődő ellenanyagok gátolják.

1. ábra. A neuromuscularis junkció és az anti-AchR ellenanyagok szerepe



A. A preszinaptikus axonterminálon két ioncsatorna, a feszültségfüggő kálium- és a Ca-csatorna (VGCC) fontos az ingerület átvitelében. Itt helyezkednek el az acetilkolin (Ach) vezikulák. A posztzinaptikus véglemezke membránján található az Ach receptorok (AchR) és az izom-specifikus kináz receptorok (MusK). A Na-csatornák kis száma miatt az akciós potenciál az idegterminálisban passzívan terjed. A

kálium-csatornák jelenléte viszont megakadályozza az ingerület kiáramlását, ezzel az idegvégződés ingerlékenységét regulálja. A posztzinaptikus membránban elhelyezkedő Ach-észteráz (AchE) a felszabaduló Ach-t lebontja, és megakadályozza a receptorok ismételt ingerlését. B. Ingerelt neuronból Ca-beáramlás hatására a vezikulák a membránnal fuzionálnak és Ach szabadul fel a szinaptikus részbe. Az Ach a posztzinaptikus membránon lévő receptorokhoz kötődik, Na-influxot eredményez és elindítja az izomkontrakcióhoz szükséges biokémiai folyamatokat. Lambert-Eaton szindrómában a Ca-csatornák pusztulása vezet csökkent transzmisszióhoz (anti-VGCC ellenanyagok). C. Myasthenia gravisban az AchR elleni antitestek három mechanizmussal gátolják a transzmissziót és okoznak izomgyengeséget. Az egyik fő mechanizmus a receptorok internalizációja. (Csépany-IIIés: Klinikai neuroimmunológia; a szerzők engedélyével).

Az ellenanyagok három különböző mechanizmussal gátolják a receptorok működését: 1. kompetitíven gátolják az acetilkolin (Ach) kötődését a receptorhoz, 2. szomszédos AchR közötti keresztkötések kialakításával a receptorok down-modulációját idézik elő, 3. a receptorok komplement-mediált lízisét okozzák. Az utóbbi pathomechanizmus vezet a legtartósabb AChR vesztességhez, amit csak a folyamatos receptor reszintézis tud valamelyest kompenzálni (111).

Az úgynevezett „szeronegatív” MG esetek (melyekben nem mutatható ki AchR-ellenes EA, a betegek 15%-a) 40-70%-ában az izom specifikus receptor, a tirozin-kináz (MuSK) ellen termelődik IgG típusú EA. A MuSK szintén a neuromuscularis junkcióra lokalizálódik, az ellene termelődő ellenanyagok hatására szekunder módon következik be az AchR működésének zavara. A MuSK az egyedfejlődés során fontos szerepet játszik az AchR csoportosulásának kialakulásában, és a posztzinaptikus struktúra organizálásában. In vitro kísérletekben a MuSK-ellenanyagok hatására csökken az agrin-indukálta AchR csoportosulás (33, 72).

A tímusz diszfunkciója fontos, de még nem teljesen tisztázott szerepet játszik a betegség kialakulásában. Fiatalkori myastheniában a hiperpláziás tímuszokból (65%) tenyésztett tímusz sejtek spontán termelnek AchR-ellenes ellenanyagokat, és a hiperpláziás tímuszban sok az AchR-reaktív T-sejt. Vélhetően a tímusz myoid és epithelialis sejtjeiben expresszálódó AchR epitópok válnak az AchR-reaktív T-sejtek célpontjaivá. (25) Mindez nem igaz az idős korra jellemző atrófiás tímuszra, és a szeronegatív betegek tímuszára (25%) (112). MG-ban az esetek 10%-ában fordul elő thymoma. A thymomák ritka, epithelialis eredetű daganatok, ritkán rosszindulatúak, de akkor is csak lokális (pleuralis, pericardialis) metastasisokat adnak (1). Thymoma

esetén a MG kialakulása a tímusz hyperplasiától eltérő mechanizmussal történik. Az alapvető folyamat thymomában kóros autoimmun T sejtek generálása és kijutása a perifériára, a tímuszban zajló T-sejt szelekció csökkent hatékonysága miatt (24). A thymoma eltávolítása MG-ban onkológiai szempontból alapvető jelentőségű, a MG kórlefolását érdemben nem befolyásolja (69). Leggyakrabban (bár nem kizárólag) thymomával szövődő myasthenia esetén mutathatók ki a betegek szérumából különböző izom-alkotórészek ellen termelődő ellenanyagok, titin- vagy rianodin-ellenes antitestek. Atnit- titin, ill. RyR pozitivitás esetén jellemző a súlyosabb lefolyás. (24)

A thymomák szövettani felosztását az **1. táblázatban** találjuk.

1. táblázat. Thymomák felosztása (69)

Klinikopatológiai klasszifikáció	WHO felosztás (69)	Müller-Hermelink klasszifikáció (69)
Benignus thymomák*	A AB	Medullaris thymoma Kevert thymoma
Malignus thymomák, I kategória	B1 B2 B3	Túlnyomórészt corticalis Corticalis Jól-differenciált thymus carcinoma
Malignus thymomák, II. kategória**	C	Nem-organoid carcinomák

* Eredetileg valamennyi tokba zárt thymomát benignusnak tartották a szövettantól függetlenül, a WHO felosztásban a „benignus” kategóriát módosították, az A és AB típusú thymomák tartoznak ide, mivel ezek klinikailag benignusan viselkednek; ** Nem társulnak myastheniával.

A myasthenia gravis tünetei, klinikai formái

A betegség a harántcsíkolt izmok fájdalomtalan, kóros fáradékonyságával jár, bármelyik izmot érintheti, nagyon változatos formákban és lefolyásban jelenik meg, bármely életkorban. A betegség kezdetén hosszabb spontán tüneti remissziók is előfordulhatnak. Leggyakrabban ocularis tünetekkel kezdődik (fluktuáló diplopia és/vagy ptosis), ami lehet egy-vagy kétoldali. Lehet tünete nyelészavar, beszédzavar (nasalis, jellegzetesen elkent beszéd), rágási nehezítettség, nem ritka a nyakizomzat

gyengesége, a mimikai izomzat érintettsége. A skeletális izomzat is érintett lehet (jellegzetesen a felső végtagok proximális és distalis, az alsó végtagok proximális izomgyengesége), a légzőizomzat, rekeszizom érintettsége súlyos légzészavart eredményezhet (lásd myastheniás krízis). Jellegzetes a kóros fáradékonyság, típusos esetben az izomgyengeség fizikai terhelésre fokozódik, pihenésre csökken, vagy átmenetileg megszűnik. (56) A MG klinikai formáinak jelenleg leginkább elfogadott felosztása látható a **2. táblázatban** (76).

2. táblázat.

A MGFA (MG Foundation of America) legújabb klinikai klasszifikációs ajánlása

I: izoláltan ocularis tünetek,
II: enyhe generalizált + bármilyen mértékű ocularis tünetek, IIa: döntően skeletális gyengeség, IIb: döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség,
III: közepes fokú generalizált gyengeség + bármilyen mértékű ocularis tünetek, IIIa: döntően skeletális érintettség, IIIb: döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség,
IV: súlyos generalizált gyengeség + bármilyen mértékű ocularis tünetek, IVa: döntően skeletális érintettség, IVb: döntően bulbaris, és/vagy légzőizomzat érintettség (ide tartoznak a szondával táplálható betegek)
V: myastheniás krízis = intubálást szükségessé tevő állapot lélegeztetéssel vagy anélkül.

Myastheniás krízis

A MG legsúlyosabb szövődménye, a betegség mortalitását korábban döntően meghatározó myastheniás krízis definíció szerint: „gépi lélegeztetést szükségessé tevő légzési elégtelenség”. Myastheniás krízis a betegek 15-20%-ánál alakul ki valamikor a kórlefolyás során, leggyakrabban a betegség első 2-3 évében (19, 51) Krízis kialakulhat hirtelen, vagy fokozatosan, néhány nap alatt. Kiváltó tényezőt az esetek egy részében tudunk azonosítani (leggyakrabban légúti fertőzés, aspirációs pneumonia, gyógyszermodosítás – a myasthenia tüneteit rontó, ezért myastheniában kontraindikált gyógyszer beállítása, szteroid hirtelen elhagyása vagy paradox módon jelentős megemlése műtéti beavatkozás, (akár a thymectomia is), máskor azonban nincs egyértelmű kiváltó ok. Az „idiopátiás” krízisek jelentős részében a krízis előtti

vezető tünet a dysarthria, dysphagia – „bulbaris” myasthenia – ami megnöveli az aspiráció veszélyét. (48, 49, 90, 99) Fontos kiemelni, hogy a szteroid terápia bevezetése is okozhat kezdeti állapotrosszabbodást, ami kifejezett bulbaris tünetek esetén akár krízis kialakulását eredményezheti, ezért a szteroid kezelést fokozatosan emelve kell beállítani (részleteket lásd később). Az anti-MuSK pozitív betegek körében gyakoribbnak találták a bulbaris tünetek előfordulását és a myastheniás krízis előfordulását. (33, 91)

A korábban gyakran emlegetett „kolinergiás” krízis, „kevert” krízis létezését a legtöbb szerző megkérdőjelezi (19, 51, 78). A korábban leírt ilyen esetekben az egyre fokozódó légzőizomzat gyengeség miatt túladagolt kolineszteráz-gátlók mellékhatása súlyosbítja a tüneteket, mint pl. az extrém légúti váladékképződést, ami circulus vitiosusként a fokozódó köhögés, légúti obstrukció útján a légzőizomzat további fáradását, végül légzési elégtelenséget okoz. Manapság a legtöbb szerző egyetért abban, hogy légzési krízisben, a beteg intubálását, vagy a non-invazív lélegeztetés megkezdését követően a kolineszteráz-gátló terápiát néhány nappal fel kell függeszteni (8, 19, 48, 78, 90, 104). A non-invazív lélegeztetés (BiPAP-pal) egy új terápiás lehetőség, mellyel potenciálisan elkerülhető az intubálás, és az eddigi eredmények arra mutatnak, hogy az ITO tartózkodás időtartama is lerövidül. (90, 99)

A krízis kezelése plazmapheresissel, vagy IvIG-gel történik, rendszerint szteroid kezelés kíséretében (90, 49). Myastheniás krízist követően tartós immunmoduláló kezelés beállítása indokolt (lásd később), mivel egy esetleges következő krízis kivédése csak így lehetséges, és az irodalom szerint a betegek egyharmadánál további krízissel számolhatunk (90). A második krízis mortalitása viszont a nemzetközi irodalom szerint – szemben az első krízis 3-4%-val – már 29% (19).

A MG diagnózisa

Célzott neurológiai vizsgálat: az általános és részletes neurológiai vizsgálatot célszerű kiegészíteni *fárasztási tesztekkel*. A fárasztási tesztekkel egzakt módon rögzíthető – stopper-óra segítségével – a beteg állapota, az izomfáradásig eltelt idő, ezzel a módszerrel precízebb a betegek utánkövetése, a terápia hatékonyságának megítélése.

Edrophonium-teszt (Tensilon, Camsilon): rövid hatású, iv beadott kolineszteráz-gátló 2mg, majd szükség esetén 8mg adagban (76). Pozitív a próba, ha a beteg valamilyen nyilvánvaló tünete (pl. ptosis, kettőslátás) az injekció beadása után szinte azonnal megszűnik, vagy jelentősen javul, majd a tünetek kb. 10-20 perc elteltével eredeti szintjükre térnek vissza.

EMG: 3 Hz-es repetitív ingerlés hatására az izmok akciós potenciáljának 10%-ot meghaladó dekrementje alakul ki. Kétes esetben egyes rost EMG végezhető. (26)

Anti-AchR ellenanyag (AchR EA) kimutatása a szérumból: specifikus, a diagnózist kétségtelenné tevő vizsgálati eljárás, az esetek 85-90%-ában pozitív. „Szeronegatív” myastheniában az esetek közel 50%-ában kimutatható a **MuSK ellenes ellenanyag**.

Mellkas CT szükséges az esetleges thymus patológia kimutatására, negatív CT nem zárja ki a MG fennállását.

A MG terápiája

Tüneti kezelés kolineszteráz-gátlókkal történik: pyridostigmin 4-5x30mg, 4-5x60mg-ig emelve, jelentős tüneti javulást eredményezhet. Magasabb adagoknál elsősorban a gastrointestinalis mellékhatások fokozódnak. Tartós, magas dózisú kolineszteráz-gátló kezelés az AchR down-regulációjához és kolinerg toxicitáshoz, esetenként akár krízishez is vezethet (77). Ha a beteg tüneti, kolineszteráz-gátló kezeléssel nem tartható egyensúlyban, tartós **immunoszuppresszív kezelés** beállítása indokolt. Legelterjedtebb kezelés a másnaponta adott, fokozatosan 1-1,5mg/tskg dóziséig emelt methylprednizolon naponta adott 2-2,5mg/tskg azathioprinnel kiegészítve (78, 84). A kezelést nem toleráló, vagy arra nem reagáló betegeknél a legújabb közlések, klinikai tapasztalatok szerint másodikként választandó, kedvező mellékhatás profillal bíró, hatásos szerek a cyclosporin és a mycophenolat mofetil (32). Ezenkívül egyéb immunoszuppresszív szerek is szóba jönnek még: tacrolimus (elsősorban RyR EA pozitív betegeknél), ill. cyclophosphamid (77, 32, 87, 98)

Csak ocularis tünetekkel jelentkező myastheniában a tüneti (kolineszteráz gátló) kezelés sikertelensége esetén kis dózisú szteroid monoterápia másnaponkénti adagolással megkísérelhető (18, 37, 78).

Plazmaferézis: myastheniás krízis, vagy annak veszélye esetén plazmaferézis alkalmazása indokolt (általában 5 alkalommal, másod-harmadnaponta). (25, 32, 60, 89) Myastheniás krízis esetén a plazmaferéziseket követően immunmoduláló kezelés beállítása indokolt (a szteroid ekkor teljes adagban adható kezdettől fogva).

Intravénás immunglobulin kezelés: Az IvIgG (0,4g/tskg/nap öt alkalommal) a plazmaferézishez hasonló effektusú, a jelenlegi álláspont szerint második vonalbeli kezelési eljárás, ami a plazmaferézis kiváltására alkalmazható (23, 25, 89).

Műtéti kezelés: Thymectomy elvégzése thymoma esetén minden operábilis esetben indokolt. Thymoma nélküli esetekben fiatalkori (45 év alatti kezdet), seropozitív myastheniában ajánlják a thymectomy elvégzését, annak ellenére, hogy prospektív vizsgálatokkal ezideig nem bizonyították a műtét hatékonyságát. Retrospektív vizsgálatok szerint a thymectomy után 25-30%-ban figyelhető meg a myastheniás tünetek remissziója. Hazánkban a transthoracalis feltárásból végzett thymectomy terjedt el, mely megfelelő hozzáférést, és kellően kiterjesztett műtéti eljárást tesz lehetővé. Gyakorlott sebész esetén, azokban a centrumokban, ahol kellő számú thymectomy történik, műtéti szövődmény igen ritkán fordul elő (50, 101).

Sclerosis multiplex

A sclerosis multiplex (SM) a KIR krónikus, progresszív, térben és időben változatos neurológiai tüneteket okozó, gócos, gyulladásszerű megbetegedése, melyet az axonok myelinhéjének károsodása, illetve axonpusztulás jellemez. A betegség nevét a neuropatológiai feldolgozás során az agy- és a gerincvelő fehérállományában található számos, tömött tapintatú, „glia-heg” festéssel erősen festődő góckokról kapta.

Epidemiológia és etiopatogenezis

Az epidemiológiai adatok jelentősége abban áll, hogy támpontot nyújthatnak a kórkép etiológiájának tisztázásához, az etiológia ismerete nélkül pedig elképzelhetetlen az oki terápia.

Az SM előfordulási gyakorisága az egyenlítőtől a sarkok felé haladva növekszik, Magyarország a közepes rizikójú területek közé tartozik, a betegség

prevalenciája hazánkban 62-65/100 000 (9, 10, 88). Elsőfokú rokonok között gyakrabban alakul ki SM, a betegség familiáris halmozódását 5-10% körüli becsülik a magas rizikójú területeken (29). Az érintett családokon belül nem sikerült kimutatni mendeli öröklődési mintát, oligo/polygénis öröklődés valószínűsíthető, ill. a betegség kialakulását nagymértékben befolyásolják a környezeti tényezők. Néhány HLA antigén (DR2, DR4, DR6) gyakrabban fordul elő SM betegekben, mint egészségesekben, de a mechanizmus, mely révén a HLA allélok SM-re fokozott érzékenységet alakítanak ki, nem ismert (45).

Az SM tipikusan a 20-as és 30-as életévekben kezdődik, gyermekkorban igen ritka. A későn (50 éves kor után) diagnosztizált esetek ugyancsak ritkák. Nőkben az SM kb. kétszer gyakoribb, mint férfiakban (88).

Etiológiáját tekintve az SM multifaktoriális betegség. Valójában az etiológia ismeretlen, de genetikai és környezeti tényezők együttes kóroki szerepe tételezhető fel. Számos fertőzőes, toxikus, degeneratív, stb. elmélet született, melyek közül ma az autoimmun mechanizmus a legelfogadottabb. Úgy tűnik, hogy a betegség kialakulásának valószínűsége összefügg azzal, hogy hol töltötte valaki a kisgyermek korát. Migrációs vizsgálatok alapján felmerült annak a lehetősége, hogy a felnőttkorban felismert SM egy serdülőkorban, vagy még korábban elszenvedett hétköznapi (vírus?) fertőzés késői autoimmun következménye (47, 88)

Patológia, patomechanizmus

Makroszkóposan a gerincvelő felszíne egyenetlen, az agy és gerincvelő metszéspontján éles határú, szürkés-rózsaszín, kissé besüppedt területekként különülnek el a demyelinisált plakkok. Demyelinisált területek gyakran figyelhetők meg az agykamrák szomszédságában, subependymalis vénák közelében, a N. opticusban és a chiasmában, valamint a gerincvelőben, de a folyamat nem kapcsolható konkrét idegpályákhoz, funkcionális rendszerekhez. Mikroszkóposan részleges vagy teljes myelinhüvely pusztulás mellett oligodendroglia degeneráció, astrocyta proliferatio jelei láthatók. A postcapillaris vénák körül aktivált lymphocytákból, plazmasejtekből, monocytákból, makrofágokból álló sejtes beszűrődés figyelhető meg. A myelinkárosodással egyidőben kezdetben remyelinisatio is zajlik, ami a T2 súlyozott MRI felvételeken elmosódott határú gócként (ún. árnyék-plakk) jelenik meg. A T1 súlyozott MRI felvételeken fekete

lyukként elkülöníthető, krónikus plakkokban szövettanilag a myelinfestés teljes eltűnését, astrocyta-proliferációt lehet megfigyelni. (108) Az axonokat hosszú ideig relatíve megtartottnak gondolták. Újabb megfigyelések szerint korán megkezdődik az axonok károsodása is, ami visszafordíthatatlan folyamatnak tűnik. A halmozódó axonpusztulást tartják a maradványtünetek okának (65). A myelinkárosodás, az immunválasz és az axondegeneráció patológiai jellegzetességei alapján egyre tisztábban körvonalazódik, hogy a korábban egységesnek vélt betegség alcsoportokra osztható (**3. táblázat**, 66). Humoralis autoimmun reakció jelentőségére utal az a tény, hogy intrathecalis immunglobulin termelés következtében a liquorban oligoclonalis IgG szaporulat (OGP), proinflammatorikus lymphokinek (pl. tumor necrosis factor alfa (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ)) szintjének emelkedése mutatható ki. A betegség aktivitásával arányos mértékben a liquorban és a szérumban myelinfehérjék (pl. myelin basic protein, MBP) elleni antitesteket, valamint a MBP-nel reakcióba lépő T lymphocytákat mutattak ki. A sejtes immunválasz fontos szereplői a CD4+ „helper” és a CD8+ „citotoxikus” T sejtek. A makrofágok és astrocyták MHC II molekulái által prezentált, teoretikus myelin-szerű antigén kapcsolatba lép a T lymphocyták receptoraival, ami autoimmun lánreakciót, ellenanyagok és cytokinek termelődését indítja el. (45) A myelinkárosodás a korábbi Ranvier-befűződéseknel, internodusoknál koncentrálnak szétterjedése következtében az axonok vezetési sebességének csökkenéséhez vezet (kondukción blokk). A csupasz axonok között elektromos „rövidzárlat” (ún. ephapticus vezetés) is felléphet, ez gyorsan kialakuló, majd percek múlva megszűnő neurológiai tüneteket hozhat létre.

3. táblázat. Az immunpatogenezis típusai az aktív SM góccokban (66)

I. típus	Makrofág asszociált demyelinisatio
II. típus	Makrofág asszociált demyelinisatio lokális immunglobulin precipitációval és komplement aktiválódással (ellenanyag asszociált demyelinisatio)
III. típus	Demyelinisatio az oligodendroglia legdistalisabb nyúlványainak primer károsodásával és oligodendroglia apoptosissal (distalis, ún. „dying-back” oligodendrogliaopathia asszociált demyelinisatio)
IV. típus	Primer oligodendroglia degeneratio a plakk körüli fehérállományban, szekunder myelin károsodással (primer oligodendrogliaopathia)

Az SM genetikája

A genetikai faktor szerepe SM-ben valószínű. Az ikertanulmányokban a monozigóta ikrek konkordanciája nagyobb (monozigóta ikerpárban a konkordancia 25-30%, dizigóta ikerpárban pedig csak 2-5%), és az elsőfokú rokonok esélye a betegségre valamivel nagyobb a normál populációénál. (24) A genetikai faktorok szerepére utal, hogy a betegség eltérő gyakoriságú a különböző etnikai populációkban: a kaukázusi rasszt érinti elsősorban, arányban áll a skandináv eredettel, feketékben ritkább és legritkább ázsiaiakban. Ugyancsak más lehet a betegség fenotípusa: a HLA-DR4-gyel asszociált ázsiai SM optocspinalis tünetekkel jár, a HLA-DR2+ ázsiai SM pedig fenotípusában megfelel az Európában jellegzetes kórképnek. Ez utalhat arra, hogy a genetikai heterogenitás (több gén eredményez hasonló fenotípust) mellett a klinikai heterogenitás (azonos fogékonysági gének különböző fenotípussal) is bonyolíthatja az SM megjelenését. A feltételezések szerint a betegség több olyan génnel asszociált, melyek hatása önmagában gyenge, a fogékony haplotípus jelenléte esetén a környezeti faktorok jelenléte egy szuszceptibilis életkorban, valószínűleg a pubertás során a kórkép kialakulásához vezet, ahogy arra a migrációs vizsgálatok utaltak (24, 45, 70, 88).

Számos génnel történt asszociációs vizsgálat, konzisztens asszociáció csak a HLA-DR2 haplotípussal van. A teljes genom vizsgálatok szintén csak a 6. kromoszóma MHC II lókuszával jeleztek kifejezett asszociációt. Legalább két vizsgálat szerint azonban több további konzisztens lókuszt hordozhat potenciális fogékonyság géneket. A különböző súlyosságú klinikai képpel asszociálódó gén mutációk feltérképezése folyamatban van, eddig pl. a kemokin receptor CCR5 gén mutációjáról mutatták ki, hogy csökkenti a relapsusok kockázatát, és befolyásolja a betegség kezdetének időpontját, ugyanakkor az APOE-4 allél súlyosabb klinikai képpel asszociálódik (45).

Tünettan, diagnosztika

Az első panasz legtöbbször végtaggyengeség, zsibbadás, vagy látászavar. A korai panaszok napok, legfeljebb 1-2 hét alatt spontán javulnak, majd rendszertelen gyakorisággal visszatérhetnek.

A betegek nagy többségében a kórlefolyást az első években relapszusok jellemzik, melyek során új neurológiai gócjelek jelennek meg, vagy már korábban is meglévők súlyosbodnak. Bármely neurológiai funkció érintett lehet, a tünetek kiszámíthatatlan, változatos kombinációkban jelentkeznek. A neurológiai tünetek nyomtalanul megszűnhetnek, vagy maradványtünetek maradhatnak vissza.

A betegségben gyakran jelentkező neuritis retrobulbaris vezető tünete akutan kialakuló egy-, ritkán kétoldali látásromlás, látótérkiesés vagy látásvesztés, melyet megelőzhet néhány nappal a szem fájdalma, nyomásérzékenysége. A javulás általában 2 héten belül elkezdődik, akár hónapokig folytatódhat, és gyakran tünetmentesen gyógyul. Kortikoszteroid kezelés meggyorsítja a javulást, azonban hosszú távon a szteroid kezelésnek nincs előnye a placebóval szemben (7). A funduson gyakran papillitisre emlékeztető duzzadás látható, ami elkülönítendő a pangásos papilla képétől, ill. a Leber-kór akut szakában látható szemfenéki elváltozásoktól (peripapillaris teleangiectasia és a látóidegfő elmosódottsága). Az érintett papilla évekkel később fokozatosan halványodik, decolorálódik, atrofizál, elsősorban temporálisan. A neuritis retrobulbaris tüneteit mutató betegek kb. felénél később SM alakul ki, de jelentkezhet látóideg gyulladás definitív SM-es betegek relapsusaként is. SM betegek között gyakoribb az uveitis és a retina ereinek behüvelyezettsége is, mint a normál kontrollok körében.

Nem igazolódott egyértelműen, hogy külső tényezők, pl. fizikai vagy érzelmi túlterhelés, stressz, szülés, lázas állapot, bakteriális gócként felfogható elváltozások (pl. abscessus, akut, vagy krónikus sinusitis, cholecystitis, adnexitis, stb.) provokálhatnak-e relapszust. Terhesség során a relapszusok ritkulnak, ám a szülés utáni 3-6 hónapban egyes megfigyelések szerint valószínűségük megnő (108).

A tipikus hullámzó lefolyást mutató, relapszusok és javulások (remissziók) váltakozásával jellemzett kórlefolyás időszakát relapszáló-remittáló (RRSM) formának nevezzük. A relapszus ráta 0,3-0,4 évente, de lényeges variáció mutatkozik az első tünet és a következő relapszus között eltelt időt illetően (1-30 év!). Néhány év, vagy egy-két évtized után a betegek többségénél a hullámzás megszűnik, a felhalmozódott maradványtünetek határozzák meg a betegek rokkantságának szintjét és mindennapi teljesítményét, ettől kezdve lassú progresszió figyelhető meg (szekunder progresszív kórforma, SPSM). Ritkán ilyenkor is előfordulhat még egy-egy relapszus (relapszáló-progresszív kórforma, RPSM).

A gócjelek a betegek kb. 10-20 %-ánál kezdettől fogva fokozatosan

rosszabbodnak, nem figyelhető meg lényeges tüneti hullámozás, ezt a változatot primer progresszív (PPSM) formának nevezzük.

A betegek kb. ötödénél a kórlefolyás igen enyhe, jóindulatú, ők évtizedekkel később is folytatni tudják eredeti foglalkozásukat (benignus SM). Az SM érdemben nem csökkenti a várható élettartamot, ezért hosszú távú komplex kezelésre, és lehetőség szerint a maradék képességeket maximálisan kihasználó rehabilitációra, életmód-váltásra kell felkészülni. 25 évvel a diagnózis után a betegek harmada még dolgozik, és kétharmada járóképes.

A **neuromyelitis optica (Devic)** egy- vagy kétoldali látásvesztés és myelitis kombinációja, kórlefolyását tekintve monofázisú, vagy relapszáló attackokkal jellemzett demyelinisatio kórkép. Patológiailag kiterjedt demyelinisatio figyelhető meg a gerincvelőben, necrosissal, üregképződéssel, a szürke-, és fehérállomány axon-károsodásával. A laesiokban kifejezett oligodendroglia-veszteség, és nagyszámú macrophag jelenléte figyelhető meg a gyulladásos infiltrátumban, perivascularisan elhelyezkedő granulocytákkal és eosinophil sejtekkel, de CD3+ és CD8+ T-sejtek is kimutathatók. Jelentős immunglobulin és komplement depozíció is jellemző, kifejezett vascularis fibrosissal és hyalin lerakódással mind az aktív, mind az inaktív gócban (66). Mindezek alapján a kórkép patogenezisében humoralis immunválasz, autoantitest képződés és lokális komplement aktiválódás szerepe valószínűsíthető. Ezt támasztja alá a NMO-ban nemrégiben azonosított NMO-specifikus IgG típusú ellenanyag, mely a vér-agy gáthoz, vagy annak közelében kötődik és az aquaporin-4 fehérje ellen termelődik (61, 62, 67, 113, 114).

Az SM klinikai diagnózisa a betegség korai, tünetszegény időszakában még bizonytalan, csak a több gócra utaló tünetek kialakulása után, a tipikus kórlefolyás, valamint a kiegészítő műszeres és laborvizsgálatok bizonyítékai ismeretében válik egyre bizonyosabbá. Nem ismeretes olyan klinikai tünet, laboratóriumi, elektrofiziológiai vagy más vizsgálati lelet, amely kizárólag SM-re lenne specifikus, ezért diagnosztikai kritériumok kerültek összeállításra, melyek segítségével világszerte egységessé tehető az SM diagnózisa és stádium-besorolása. A jelenleg alkalmazott, leginkább elterjedt kritérium rendszer a McDonald-féle. Legalább két klinikai relapszus, és kettő, vagy több központi idegrendszeri gócra utaló neurológiai tünet esetén felállítható az SM diagnózisa. Ha a klinikai tünetek nem egyértelműek, pozitív MRI, liquor, vagy kiváltott válasz eredmények szükségesek a diagnózis kimondásához. (73).

A diagnózis felállításához szükséges: részletes neurológiai fizikális vizsgálat, és célzott vizsgálatok - különböző *MRI* technikákkal (T1, T2, flair, stb.) elkülöníthetők a gadolinium kontrasztanyagot halmozó aktív gyulladásos gócok, és az axonpusztulás (fekete lyukak). Az MR spektroszkópia (MRS) kimutatta, hogy a normál megjelenésű fehérállományban (NAWM) is csökken a neuronokban található N-acetil aszpartát (NAA) koncentrációja. Sorozatfelvételek igazolták, hogy a gócok viselkedése, megjelenése, méretbeli változásai csak ritkán korrelálnak az aktuális klinikai képpel, az MRI elváltozások nagy része ún. „néma” góc. Más adatok szerint a hosszmetzeti követésben az MRI közvetett („surrogate”) markerként szolgál az SM lefolyását módosító immunmoduláns kezelések hatékonyságának értékelése során. (30). A *liquor* vizsgálatának fontosabb elemei: 1.) az összfehérje koncentráció típusos esetben normális, vagy enyhén emelkedett [$< 1,00$ g/l]; 2.) sejtszám: mérsékelt lymphocytás pleocytosis [$< 150/3$]; 3.) albumin hányados [szérum albumin / liquor albumin, jelentős véragyógát-zavar esetén < 130 , SM-ben > 130]; 4.) IgG index [liquor IgG: szérum IgG / liquor albumin : szérum albumin; SM-ben $> 0,69$]; 5.) agar gél elektroforezissel illetve izoelektromos fókuszálással oligoclonalis gammopathia (OGP) igazolható a liquorban, ami, ha serumban nem mutatható ki, egyértelműen intrathecalis IgG termelésre utal (29). *Vizuális kiváltott válasz* (VEP): pre- vagy postchiasmális vezetési zavar kimutatására alkalmas a N. opticusban. Agytörzsi auditoros kiváltott válasz (BAEP): elnyújtott interwave latencia, hullámmplitúdó csökkenés utalhat agytörzsi demyelinisationra. Kritikus fúziós frekvencia (CFF): azt a határfrekvenciát állapítja meg, melynél a szaporán villogó fény felvillanásait már nem tudja a szem megkülönböztetni. 40 Hz alatti érték a N. opticus vezetési sebességének csökkenésére utal.

A sclerosis multiplex korai diagnózisának jelentőségét többek között az adja, hogy a betegek fontos döntések (tanulás, házasság, családtervezés, karrier, stb.) meghozatala előtt álló fiatal emberek.

Terápiás lehetőségek

Sclerosis multiplexben oki terápia nem ismert. Jelenlegi terápiás célkitűzéseink a progresszió lassítására, a betegség aktivitásának, a relapsusok számának csökkentésére, a tünetek enyhítésére irányulnak. A remyelinisation elősegítése, a szöveti integráció helyreállítása és a neuroprotekciónak, az

axonkárosodás prevenciója egyelőre a jövő elméleti lehetőségei közé tartoznak.

Nem-gyógyszeres kezelések: életmód, diéta. Lehetőség szerint aktív életmód, az aktuális tünetek, a fáradékonyság és a rokkantság mértékének reális figyelembevételével. Többszörösen telítetlen zsírsavakban gazdag diéta előnyös lehet. A fizikai, érzelmi és intellektuális túlterhelés, a túlmelegedés, lázas állapotok kerülése illetve kezelése indokolt.

Gyógyszeres kezelés: a jelenleg érvényben lévő magyar SM kezelési irányelvek többnyire megbízható, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, multicentrális klinikai gyógyszervizsgálatokból származó bizonyítékokon alapulnak, és a mindennapi gyakorlatban is érvényesülnek (3).

1. Relapsus terápia: nagy dózisú szteroid lökésterápia (3-5x 1000mg methylprednisolon iv).
2. Immunmoduláns kezelés RRSM-ben: beta interferon (β -IFN) készítmények (Avonex= β IFN1a: 30 mcg hetente i.m.; Betaferon= β -IFN-1b: 8 MIU másnaponta s.c.; Rebif = β -IFN-1a: 22 vagy 44 mcg hetente háromszor s.c., vagy Glatiramer acetát (Copaxone) 20 mg/nap s.c.;
3. Az interferon és/vagy glatiramer acetát terápia hatástalansága esetén jelenleg már rendelkezésre áll az elsőként törzskönyvezett monoklonális ellenanyag, a natalizumab (Tysabri).
4. Progresszív SM-ben, gyors progresszió esetén: Mitoxantron 10-20 mg i.v. infúzió 3 havonta;
5. Tüneti kezelés: A.) izomlazító [pl. Mydeton, Baclofen, Sirdalud, Myoflexin, Dantrolen, stb.] B.) vizelet incontinencia [pl. Ditropan, Uroxal, Cetiprin, Omnic, Melipramin, Anafranil, Adiuretin orrcsepp, stb.] C.) vizelet retentio [pl. Mestinon, Baclofen, Minipress, stb.] D.) antidepresszáns [SSRI vagy triciklikus készítmények]; E.) fájdalomcsillapítók és antiepileptikumok; F.) fáradékonyság ellen amantadin készítmények;
6. Műtéti kezelés: dysuriás panaszok, és a gyógyszeres kezelés hatástalansága esetén urológiai sphincter-korrekciós műtét, extrém fokú alsó végtagi spasmus esetén tendotomia, súlyos tremor esetén sztereotaxiás műtét, súlyos trifixios spasmus esetén intratecalis baclofen-pumpa beültetés jön szóba. A műtétek palliatív jelentőségűek, a betegek állapota hosszú távon folyamatosan progrediál, a műtétek hatása csak átmeneti lehet.

Leber-féle hereditaer opticus neuropathia

A mitochondrialis DNS pontmutációival járó betegség. A kórképet okozó ismert mutációk a G11778A, G3460A és a T14484C. Az opticus neuropathiát okozó patogén mutációk túlnyomó többsége homoplasmicus mutáció, azaz az összes mitochondrialis DNS hordozza a mutációt, így a klinikai tünetek változó súlyossága nem magyarázható a heteroplasmia különböző arányával. Valószínű, hogy epigenetikus faktorok, környezeti tényezők is befolyásolják a fenotípus jelentkezését. A férfitúlsúly hátterében X kromoszómán lévő, módosító gén szerepét feltételezik, bár ezt eddig még nem sikerült igazolni. Autoimmun tényezők – MHC gének – szerepét is vizsgálják, de itt sem született még érdemi eredmény.

Klinikailag fiatal felnőttekben jelentkező, akut vagy szubakut, kétoldali látásromlás jellemzi a kórképet. A tünetek megjelenése leggyakrabban 15-35 éves korra tehető. Gyakran először az egyik szem látása romlik, majd napok, hetek múlva jelentkezik a másik szem károsodása. A centrális látás érintett leginkább, a látótér perifériája legtöbbször megtartott. A látás általában néhány hónapig fokozatosan romlik, majd a progresszió megáll. Körülbelül két évig lassú javulás is bekövetkezhet. Maradványtünetként centrális scotoma szinte mindig észlelhető. A látásromlás minden külső károsító tényező jelenléte nélkül indul, s a szemfenéken a tünetek keletkezésekor általában peripapillaris teleangiectasia és a látóidegfő elmosódottsága észlelhető. Ezek a tünetek leginkább az első hat hónapban jelentkeznek, azonban ilyenkor is lehet teljesen negatív a szemfenéki kép. A későbbiekben, a krónikus fázisban opticus atrophia alakul ki (43, 44).

Mióta a betegség genetikai diagnózisa ismert, a klinikai kép jelentősen kiszélesedett, korai, illetve késői kezdetű esetekre derült fény, s a típusos látásromlás mellett egyéb neurológiai tünetek társulását is leírták, pl. sclerosis multiplexhez hasonlatos kórképek észlelhetők az esetek egy részében (44).

CÉLKITŰZÉSEK

1. A kombinált immunmoduláló kezelés biztonságosságának, tolerálhatóságának vizsgálata nagyszámú myasthenia gravisban szenvedő beteg hosszú távú kezelése során, a mellékhatás-spektrum részletes elemzése.
2. Hosszú távú kombinált immunmoduláló kezelés hatásának vizsgálata a myastheniás betegek krízis-rátájának alakulására.
3. Annak vizsgálata, hogy az immunmoduláns (IM) kezelés tartós megszakításának milyen negatív hatásai vannak sclerosis multiplexes betegekben.
4. Familiáris halmozódású SM epidemiológiai vizsgálata hazánkban.
5. SM és LHON – differenciál-diagnosztikai szempontok, illetve a két kórkép együttes előfordulásának felmérése és biokémiai eltérések vizsgálata LHON-ban.
6. Molekuláris markerek vizsgálata, azok jelentősége neuroimmunológiai betegségek diagnózisában, differenciál-diagnosztikájában és terápiájában: ellenanyag vizsgálatok myastheniában, ill. egyéb, ritka neuroimmunológiai kórképekben; az autoimmunitásban kulcsszerepet játszó gének polimorfizmusának vizsgálata; szövet és DNS bank kialakítása SM-ben és MG-ban szenvedő betegektől.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

A kombinált immunmoduláló kezelésben részesülő 163, ill. a krízisen átesett 69 beteg a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Myasthenia Centrumának beteganyagából került ki. A vizsgálatok részben retrospektív elemzéssel, részben pedig a betegek prospektív követésével történtek. A retrospektív elemzés a betegek kóranyagának részletes áttekintésével történt. A prospektív követés során a betegek klinikai és célzott myasthenia vizsgálatán kívül rendszeres vérvétel történt.

A myastheniás betegek ellenanyag vizsgálata (101 beteg) a PTE ÁOK Neurológiai Klinika és a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Neurológiai osztályának együttműködésével történt, a betegek is ezen két intézmény gondozott betegei közül kerültek ki.

A LHON gyanújával 72 bilaterális opticus neuropathiában szenvedő beteget vizsgáltunk, közülük 12 esetben igazolódott a LHON. Ezenkívül a betegek 27 anyai ágú hozzátartozóját is megvizsgáltuk klinikailag és genetikailag. A betegek a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Neurológiai Osztályának beteganyagához tartoztak.

Az SM-ben szenvedő betegek epidemiológiai, ill. genetikai vizsgálatában, a DNS bankok kialakításában a PTE Neurológiai Klinika és a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Neurológiai Osztályán kívül több SM centrum vesz részt (*lásd az eredmények fejezetben*). A genetikai vizsgálatok egy része nemzetközi kollaboráció keretében történt.

A releváns etikai engedélyeket a PTE Etikai Bizottságától, a SZTE Etikai Bizottságától szereztük be.

Alkalmazott módszerek

Ellenanyag meghatározások

Az AchR ellenes ellenanyag (EA) meghatározása MG-ban az OGYK Molekuláris Diagnosztikai Központjában történt radio-immuno assay-jel (RIA) (Dr. Tordai Attila). Emberi izomból nyert, ¹²⁵I-bungarotoxinnal jelölt AchR-t a szérummintákkal inkubálják, majd a kötődött immunkomplexeket anti-human IgG-vel precipitálják. A precipitátumok specifikus radioaktivitásának mértéke egyenesen arányos az antitestek koncentrációjával.

Az anti- MuSK ellenanyag meghatározás az Oxfordi Egyetemen történt kollaboráció keretében (Prof. Dr. Angela Vincent) szintén RIA módszerrel: ¹²⁵I-dal jelölt humán MuSK-ot a szérumokkal inkubálták, majd az IgG-MuSK komplexet anti-humán IgG-vel precipitálták. A pozitív szérumok titrálását követően az eredmények a szérum literére számított precipitált ¹²⁵I-MuSK nanomol koncentrációban adhatók meg.

Az anti-titin ellenanyag meghatározás a Tübingeni Egyetemen történt kollaboráció keretében (Dr. Bernhard Greve): a szérumokat rekombináns 30 kD titin epitóppal (MGT-30) inkubálva, anti-humán IgG kötést követően, ELISA technikával mutatták ki az ellenanyagokat.

Genetikai és génexpressziós vizsgálatok

A DNS izolálást perifériás vérből „kisózással” vagy DNS izoláló kit alkalmazásával végeztük (Qiagen, QIAamp DNA Blood Midi Kit) a PTE Neurológiai Klinikáján. Az RNS izolálás szintén a PTE Neurológiai Klinikáján történt kit segítségével (RNeasy Mini Kit, Qiagen).

Az SM betegek HLA-DRB1*1501 genotipizálása kit felhasználásával történt (Olerup HLA SSP, GenoVision, Qiagen).

Az *IL-23R* polimorfizmus vizsgálatokat SM betegekben és egészséges kontrollokban a PTE Orvos Genetikai és Gyermekejlődéstani Intézettel kollaborációban végeztük (Prof. Dr. Melegh Béla). A következő primer párt alkalmaztuk: 5'-ATCGTGAATGAGGAGTTGCC-3' (sense) és 5'TGTGCCTGTATGTGTGACCA-3' (antisense). Az amplikont *MnII* restrictió

endonucleas enzimmal emésztettük a C2370A (CA), C2370C (CC), és A2370A (AA) genotípus meghatározásra.

A *CTLA-4* polimorfizmus vizsgálatokat SM betegekben a Tübingeni Egyetemen (Dr. Bernhard Greve) és a Lodzi Orvostudományi Egyetemen (Dr. Marcin P. Mycko) kollaborációban végeztük. A *CT60* SNP genotipizálás pyrosequencing módszerrel történt PSQ™ 96MA System (Biotage AB, Uppsala, Sweden) alkalmazásával. A +49A/G SNP genotipizálást melting-curve analízissel végeztük Light cycler® 480 rendszerben (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

A LHON-ban ismert három patogén mitokondriális pontmutációt (G11778A, G3460A és T14484C) PCR módszerrel teszteltük *Bsa*HI, *Sfa*NI és *Sau*3AI emésztést követően az OKI Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztályával kollaborációban (Dr. Karcagi Veronika, Dr Horváth Rita).

Az SM monozigóta ikrek T sejtjeinek génexpressziós vizsgálatait a Japán Országos Idegtudományi Központ Immunológiai Intézetével kollaborációban végeztük (Prof. Dr. Takashi Yamamura). A szeparált T sejtekből izolált, amplifikált és Cy5-tel jelölt RNS-t és a Cy3-mal jelölt univerzális referencia kontrollt 1258 cDNA target szekvenciával hibridizáltuk custom microarray keretében. Az adatokat QuantArray szoftverrel analizáltuk. Ezt követően molekuláris hálózatokat vizsgáltunk bioinformatikai módszerrel KeyMolnet adatbázis segítségével.

Áramlási cytometria (FACS) és T sejt szeparálás és stimuláció

A perifériás vér mononukleáris sejtjeit Ficoll gradiens centrifugálással szeparáltuk. A T sejteket mágneses szortolással (CD3 microbeads, Miltenyi), pozitív szelekcióval izoláltuk.

Az ICOS és *CTLA-4* expresszió vizsgálatát megelőzően az izolált mononukleáris sejteket 48 órán át 5 µg/ml PHA-val stimuláltuk. A sejteket anti-CD4-FITC, anti-ICOS-PE, anti *CTLA-4*-PE ellenanyagokkal inkubáltuk (BD Pharmingen). Az intracelluláris *CTLA-4* festést megelőzően a sejteket permeabilizáltuk (Cytotfix/Cytoperm, BD Pharmingen). Az elpusztult sejteket 7-amino-actinomycin D (7-AAD) jelölést követően kizártuk. A mérést FACSSort-tal végeztük (BD Biosciences, Mountain View, CA, USA) az adatokat FlowJo szoftverrel analizáltuk (TreeStar, San Carlos CA, USA).

EREDMÉNYEK

Kombinált immunoszuppresszív kezelés hosszú távú mellékhatásainak vizsgálata myasthenia gravisban

163 konszekutív, generalizált MG-ban szenvedő beteget követtünk átlagosan három éven keresztül (minimum 9, maximum 79 hónap), akik kombinált azathioprin-methylprednizolon (PRE-AZA) kezelésben részesültek a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórházban 1996 januárja és 2002 decembere között. A diagnózis felállítása a típusos klinikai tünetek és a pozitív EMG eredmények alapján (3 Hz-es repetitív ingerlés során legalább 10%-os decrement) történt, az AchR EA kiegészítő vizsgálatával (84,6%-ban szeropozitívak, 15,4%-ban szeronegatívak voltak a betegek; MuSK EA vizsgálat akkor még nem történhetett). A kombinált immunmoduláló terápia beállítására magas dózisú kolinszteráz-gátló (pyridostigmin-Mestinon) terápia mellett is kifejezett, életminőséget rontó myastheniás tünetek miatt, vagy myastheniás krízis kapcsán került sor. A betegek klinikai besorolása a Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Klinikai Klasszifikációja alapján történt [**2. táblázat** (76)]. A megfigyelési időszak elteltével a betegeket két csoportra osztottuk, az egyik csoportba kerültek azok, akiknél nem fordult elő mellékhatás a vizsgálat során, a másik csoportba pedig azok, akiknél volt mellékhatás. A két csoport legfontosabb jellemzőit a **4. táblázat** tartalmazza. A mellékhatásokat azután tovább bontottuk „AZA mellékhatásokra”, „szteroid mellékhatásokra” és „AZA + szteroid mellékhatásokra”.

A betegek a követés során 3 havonként jelentkeztek klinikai és laboratóriumi kontrollra. A vizitek során a betegek részletes kérdőívet töltöttek ki a potenciális mellékhatásokra vonatkozó kérdésekkel, célzottan rákérdeztünk mindkét gyógyszer ismert mellékhatásaira, ill. arra, hogy észleltek-e valami szokatlan, új jelenséget a kezelés ideje alatt. A laborvizsgálatok mennyiségi és minőségi vérképből, májfunkció, vércukor, ionok, karbamid-kreatinin vizsgálatából és rutin vizelet-vizsgálatból álltak. Ezen vizsgálatokat a kezelés kezdetén 2 hetente, majd három hónap elteltével 4 hetente elvégeztettük (lakóhelyhez legközelebb eső laboratóriumban), és elemeztük.

4. táblázat.

A mellékhatás nélküli és mellékhatással bíró betegcsoportok adatai

	Mellékhatás előfordult	Mellékhatás nem fordult elő
Betegszám	100 (61%)	63 (39%)
Életkor (évek)	56,5 ±18,4 (17-82)	60,9 ±15,3 (23-82)
Férfi/nő arány	0,8	1,0
Követés időtartama (hónapok)	35,7 ±18,6 (9-73)	35,2 ±19,0 (9-79)
Halálesetek száma	4	3
AZA átlagos dózisa (mg/kg)	1,84 ±0,34 (1,0-2,5)	1,91 ±0,31 (1,2-2,5)
Thymectomizált betegek aránya	40%	30%
Thymomák, thymus carcinomák* száma	8	8 + 2 *
Átlagos szteroid kezelés időtartam (hónapok)	19,4 *	11,4 *
AZA mellékhatás latencia (hónapok)	9,3 (0,1-43)	-
Szteroid mellékhatás latencia (hónapok)	5,6 (1-12)	-

* Szignifikáns különbség (p<0,01; Mann-Whitney Test)

Az adatok: átlag, ±SD, min-max.

A betegek 1.0-2.5mg/kg/nap AZA és másnaponként adott methylprednizolon kezelésben részesültek. A szteroid kezelést 4mg-mal kezdtük, és alkalmanként 4mg-mal emeltük az adagot, 1-1.5mg/kg vagy 100mg dóziséig (amelyik az alacsonyabb

volt). 2 hónapos stabil remissziót követően a methylprednizolon dózisát fokozatosan csökkentettük, ahogyan azt a klinikai állapot lehetővé tette (általában kéthetente 4 mg-mal), lehetőség szerint teljesen leépítettük a szteroidot. A kombinált kezelési időszak átlagosan 19 hónapig (6-65 hónap, SD: 12,2) tartott. A betegek 76,7%-ánál tudtuk elhagyni teljesen a szteroidot 18-24 hónap elteltével.

Az AZA dózis csökkentésének előre meghatározott kritériumai a következők voltak: leukopenia (FVS<4000/ μ l, \leq 2000/ μ l neutropenia), anémia (vvt<3x10¹⁰ / μ l), thrombocytopenia (Thr<100 000/ μ l), AST (GOT) vagy ALT (GPT) emelkedés, a normál érték több mint kétszeresére. AZA elhagyásra súlyosabb leukopenia (FVS<2000/ μ l, neutropenia <1000/ μ l), anémia (<2x10¹⁰ / μ l), thrombocytopenia (<50 000/ μ l), a dózis-csökkentés után is perzisztáló GOT/GPT emelkedés, ill. allergiás reakció esetén került sor tervezetten. A többi gyógyszer elhagyás, ill. dózis csökkentés nem várt mellékhatások következménye volt. A methylprednizolont akkor csökkentettük gyorsabban, ha a betegeknél súlyos gyomorfájdalom lépett fel, ill. elhagytuk a szteroidot vérző ulcus, szimptomás osteoporosis ill. súlyos diabetes kialakulása esetén (valamennyi beteg kapott ulcus profilaxisként H2 blokkolót, az osteoporosis kezelése individuálisan történt).

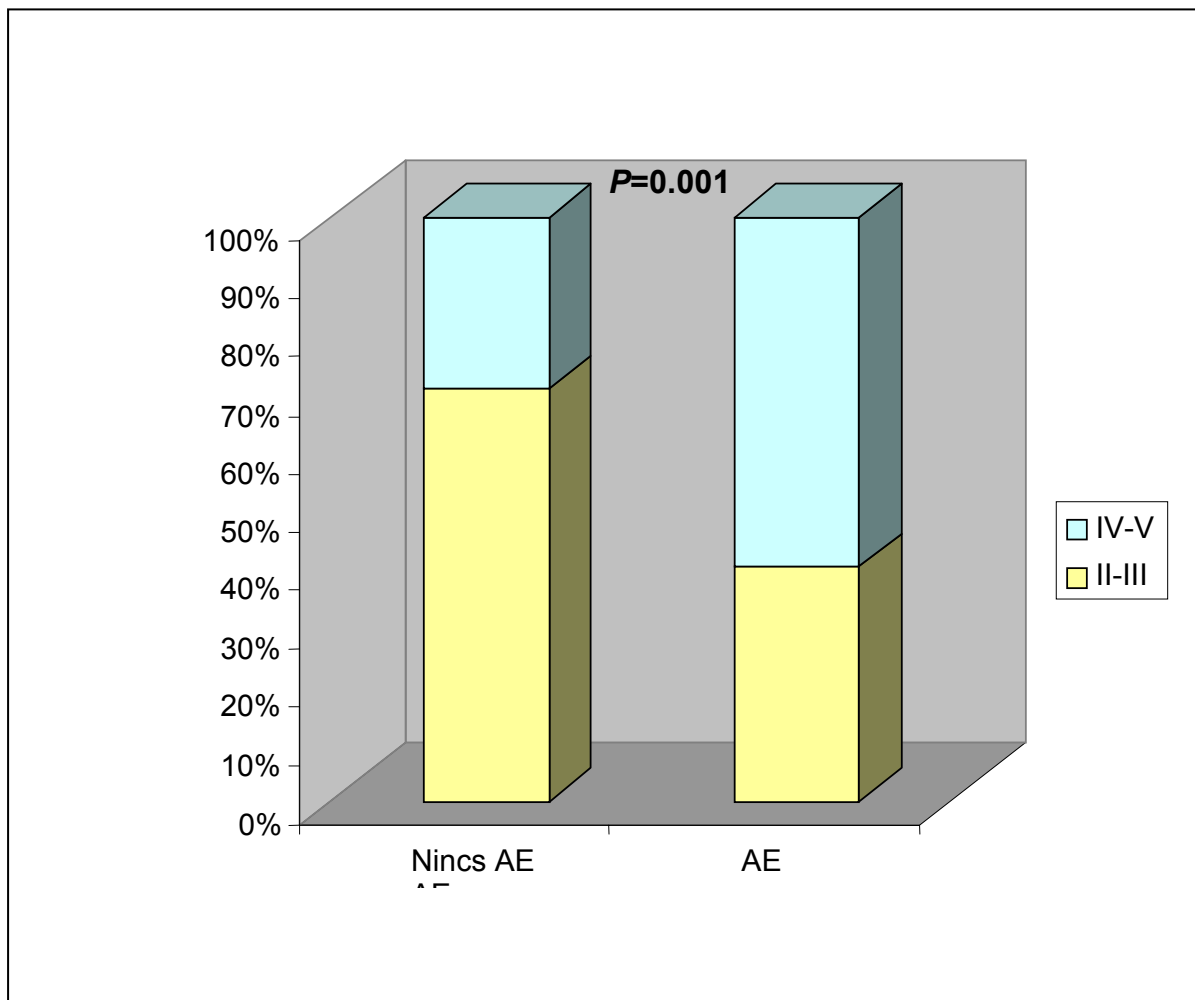
A potenciális mellékhatásokat úgy definiáltuk, hogy azoknak a kezelés során kellett kialakulniuk és meg kellett szűnniük, vagy legalábbis jelentősen javulniuk a gyógyszer elhagyását, vagy az adag csökkentését követően, ugyanakkor a kialakuló tünetnek-panaszuk nem lehetett más, nyilvánvaló magyarázata. A rosszindulatú daganatok és halálesetek előfordulásának külön figyelmet szenteltünk.

A statisztikai analízis Chi-négyzet próbával és Mann-Whitney U-teszttel történt.

A vizsgálati periódus során a betegek 60.3%-ánál fordult elő valamilyen mellékhatás (AZA, szteroid, vagy mindkettő). Szteroid mellékhatás az esetek 52%-ában fordult elő. Az AZA mellékhatások átlagos előfordulási aránya 20% volt. A kezelés hatékonyságát is elemeztük a kezelési periódus végén, ismét a MGFA klinikai kutatási standardok alapján (76): a betegek 37%-a farmakológiai remisszióban volt (PR), 15%-nál minimális manifesztációt találtunk kolineszteráz gátló kezelés nélkül (MM1), 13%-nál minimális manifesztáció napi 120mg-nál kevesebb pyridostigminnel (MM2) és 36%-nál minimális manifesztációt magasabb pyridostigmin adaggal (MM3). A betegek 83%-a javult, 14%-nál nem volt javulás és 3%-ban észleltünk a megfigyelési időszak alatt myastheniás exacerbációt. A kezelés

hatékonyságában nem volt szignifikáns különbség a mellékhatással bíró és a mellékhatás-mentes betegcsoportok között. A két csoport összehasonlításakor nem találtunk továbbá érdemi különbséget az életkor, nemi megoszlás, thymectomiák aránya, kezelés időtartama, AZA dózis vonatkozásában. A leggyakoribb kísérő betegségeket (a kezelés megkezdése előtt is fennálltak már) is elemeztük: hypertonia, diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, lumbago, hyperlipidaemia voltak a leggyakoribbak mindkét csoportban. A kísérő betegségek előfordulási arányában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A szteroid okozta mellékhatások előfordulása egyértelműen pozitívan korrelált a szteroid kezelés időtartamával. Nem volt szignifikáns különbség a szteroid okozta mellékhatások és az AZA-mellékhatások kialakulásának latenciájában. Határozott különbség mutatkozott azonban a két csoport között abban a vonatkozásban, hogy milyen súlyos volt a kezelés kezdetekor a myastheniájuk: magasabb volt a IV.-V. klinikai csoportba sorolható betegek aránya a mellékhatással bíró csoportban. (2. ábra) Ugyanakkor a szteroid kezelés időtartamában, az AZA dózisában nem volt szignifikáns különbség a MGFA II-III csoport és a MGFA IV-V csoport között.

2. ábra. MGFA II-III. és IV-V. klinikai kategóriák azathioprinnal kezelt, mellékhatással (AE) járó és nem járó alcsoportokban



A betegek 18%-ban alakult ki szteroid és AZA mellékhatás, 15%-ban pedig tisztán AZA kezeléshez köthető mellékhatás, a legmagasabb pedig az izoláltan szteroid mellékhatás volt, 67%-ban (5. és 6. táblázat).

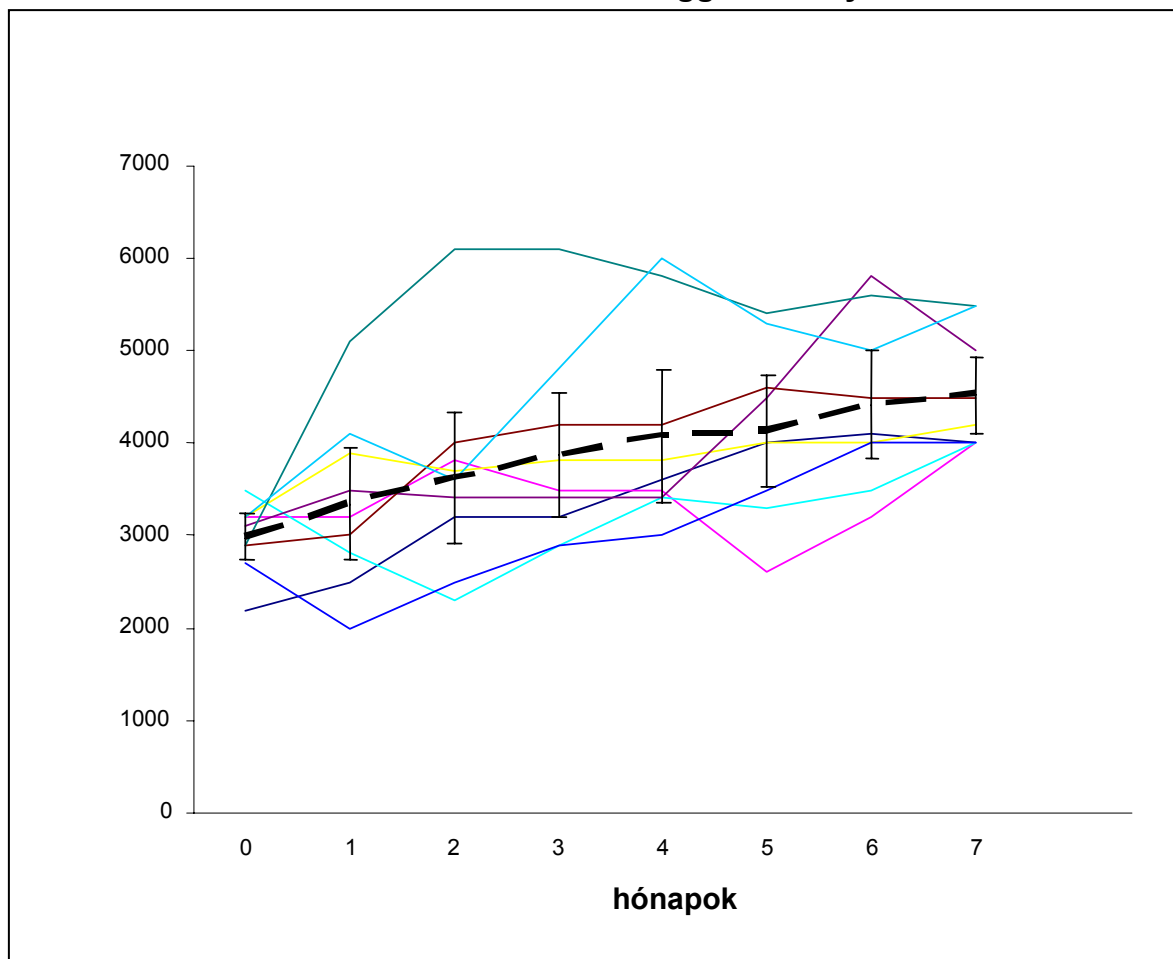
5. táblázat. Mellékhatások előfordulása az egyes betegcsoportokban

Mellékhatás	Betegszám a “szteroid mellékhatás” csoportban	Betegszám az “AZA mellékhatás” csoportban	Mellékhatás a “kombinált mellékhatás” csoportban
Gastrointestinalis			
Hányinger	0	2	0
Hányás	0	1	1
Gyomortáji diszkomfort, fájdalom	5	1	0
Ulcus	1	0	0
Diabetes mellitus (a kezelés során alakult ki, vagy a meglévő jelentősen romlott)	8	0	3
Hypertonia (a kezelés során alakult ki, vagy a meglévő jelentősen romlott)	7	0	2
Hajhullás	12	0	4
Szimptómás osteoporosis	3	0	3
Súlygyarapodás	41	0	13
Cushingizálódás	49	0	9
Súlyos fertőzés	0	1	2
Allergia	0	0	1
Láz, hidegrázás	0	1	1
Polyneuropathia	0	1	0
Ízületi fájdalom	0	2	6

6.táblázat. Hematológiai és hepatikus mellékhatások előfordulása az egyes alcsoportokban

Mellékhatás	Betegszám a “szteroid mellékhatás” csoportban	Betegszám az “AZA mellékhatás” csoportban	Mellékhatás a “kombinált mellékhatás” csoportban
Hematológiai mellékhatás			
Leukopenia (neutropeniával)	0	7	4
Leukopenia+anémia	0	1	1
Thrombocytopenia	0	0	1
Pancytopenia	0	0	1
Hepatotoxicitas	0	2	3

3. ábra. AZA dózis csökkentésével összefüggő leukocyta szám változás



Vérkép rendellenességek fordultak elő leggyakrabban AZA mellékhatásként, összesen 15 alkalommal. Ezek közül 12 esetben az AZA adagjának csökkentése elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy a vérkép rendeződjön. Végleges AZA elhagyás csak három esetben volt szükséges. Ezen esetekben az AZA ismételt visszaállítási kísérlete (alacsony dózisban) is kudarcot vallott, mivel ismételten leukopenia alakult ki. Minden egyéb esetben a dózis csökkentése után a vérkép javulását tapasztaltuk **(3. ábra)**.

Hepatotoxicitást is megfigyeltünk öt esetben, három beteg májenzim szintjei rendeződtek a dózis csökkentését követően, de két esetben el kellett hagyni az azathioprint. Ezt követően, 8 héten belül valamennyi esetben rendeződtek a májfunkciók. Súlyos infekciót mindösszesen három esetben észleltünk: egy 20 éves férfibetegnek pulmonalis abscessussal szövődő pneumóniája alakult ki; egy 70 éves férfibeteg kórházba került lázas, zavart állapotban egy hónappal a kombinált kezelés megkezdése után. Kórokozót nem sikerült izolálni, de a beteg állapota széles spektrumú antibiotikus kezelést követően rendeződött, immunoszuppresszív kezelését nem is állították le. Egy betegnél AZA monoterápia mellett leukopeniával párhuzamosan herpes zooster alakult ki. Az ő esetében az AZA-t átmenetileg leállítottuk, majd a későbbiekben visszaállítottuk, további mellékhatás nem fordult elő. Két betegnél jelentkezett láz-hidegrázás a kezelés első hat hetében, a szteroidmentes napokon. Egyiküknél sem volt infekcióra utaló laboreltérés, vagy szisztémás allergiás reakcióra utaló tünet. A tünetek néhány hetes kezelés után spontán szűntek (átmenetileg az AZA adagolását másnapokéntire változtattuk, csak a szteroiddal együtt vették be a betegek a gyógyszert). Egy esetben észleltünk AZA-indukálta allergiás bőrreakciót, mely a gyógyszer elhagyását követően megszűnt. Gyakran fordult elő enyhe ízületi fájdalom, mely a betegek mindennapjait nem zavarta. Kifejezettebb ízületi fájdalom hat esetben jelentkezett. Súlyos, az AZA elhagyását eredményező ízületi fájdalom két betegnél alakult ki. Egy esetben szubakut axonális polyneuropathia kialakulását észleltük az AZA kezelés kapcsán. A tünetek a gyógyszer elhagyása után rendeződtek.

Az AZA elhagyására mindösszesen tehát 10 esetben kényszerültünk. **(7. táblázat)**.

7. táblázat.

AZA végleges elhagyásának okai

AZA elhagyás oka	Betegszám
Leukopenia (neutropenia)	2
Pancytopenia	1
Hepatotoxicitás	2
Súlyos hányás	1
Allergiás bőrreakció	1
Szubakut axonalis polyneuropathia	1
Súlyos ízületi fájdalom (egy esetben lázzal-hidegrázással)	2

Azonnali szteroid elhagyásra egy esetben került sor szteroid-indukálta anémiát okozó vérző duodenalis ulcus miatt. Minden egyéb, gastrointestinalis mellékhatással, vagy szimptomás osteoporosissal járó esetben a szteroid szokásosnál gyorsabb leépítése és a konzervatív gyógyszeres terápia kielégítőnek bizonyult. Hat szimptomás osteoporosist észleltünk: négy esetben vertebralis compressiot, egy esetben medence-törést, egy esetben pedig súlyos derékfájást. Szteroid myopathiát, ill. súlyos pszichiátriai mellékhatást nem észleltünk.

8. táblázat. Halálokok a kezelés során

Diagnózis	Életkor (évek)/nem (M=férfi, F= nő)	A kombinált immunoszuppresszív kezelés időtartama (hónapok)
Colon carcinoma	58 M	2
Colon carcinoma	74 M	28
Endometrium carcinoma	77 F	14
Arteria iliaca thrombosis	80 F	9
Acut myocardialis infarktus	68 M	30
Tüdőembólia	73 M	29
Szívleállás	73 M	63
Akut szívelégtelenség	75 M	24
Acut myocardialis infarktus	73 M	29

Három betegnek alakult ki rosszindulatú daganata (két férfi, 58 és 74 évesek, mindkettőjüknek colon carcinomája volt) és egy nő (77 éves, endometrium carcinoma). A malignus betegségek 2,28 és 14 hónapos AZA kezelés után alakultak ki, a betegeket el is veszítettük a daganat következtében még a követési időszak alatt. Az egyéb halálokokat a **8. táblázatban** részletezzük.

Az eredmények értékelése

Prospektív követéses nyílt vizsgálatunkban 163 beteg hosszú távú követésével vizsgáltuk a kombinált AZA+ PRE terápia biztonságosságát, mellékhatás profilját. Összességében magas arányban fordultak elő mellékhatások (61.4%), de ezek döntő többsége szteroid mellékhatás volt, és reverzibilisnek bizonyult a szteroid kezelés leépítése után. A szteroid elhagyása a betegek 76,7%-ánál lehetségessé vált 12-18 hónap eltelte után. Izolált AZA mellékhatás 20%-ban fordult elő. Ugyanakkor súlyos, a kezelés felfüggesztését igénylő mellékhatás csak 10 betegnél fordult elő. Elsősorban hematológiai mellékhatást észleltünk, leukopenia, anémia, pancytopenia kialakulását, ill. májfunkció rosszabbodást. A mellékhatások kialakulása nem tűnik dózisfüggőnek, mivel a mellékhatással bíró ill. mellékhatás-

mentes csoportban nem volt különbség az AZA dózisa között. Fontos kiemelni, hogy a PRE-AZA terápia egyik „rettegett” mellékhatását, a súlyos fertőzések arányát igen alacsonynak találtuk: 1.8% volt. A mellékhatások kialakulásának latenciája is említést érdemel, mivel igen változó volt, de késői mellékhatásként elsősorban hematológiai eltéréseket észleltünk. A malignus tumorok kialakulásának aránya nem volt gyakoribb, mint a várható, életkorhoz társuló gyakoriság. A legérdekesebb megfigyelés az volt, hogy a mellékhatások kialakulásának valószínűsége korrelál a betegség súlyosságával a terápia megkezdésének időpontjában: a mellékhatással bíró betegek MGFA klinikai klasszifikációja szerint szignifikánsan súlyosabb állapotban voltak a kombinált PRE-AZA kezelés beállításakor.

A kombinált immunoszuppresszív kezelés hatása a myastheniás betegek krízis-rátájának alakulására

69 beteget választottunk be a vizsgálatba, akik valamennyien MC-en estek át, és kórházunk ITO-n álltak kezelés alatt 1990 – 1996, ill. 1997 - 2004 között. Az első időszakban nem történt rutinszerűen tartós immunoszuppresszív kezelés beállítása, így 27 olyan beteget tudtunk azonosítani, akikről tartós követési adatok (átlagosan 80 hónap) álltak rendelkezésre, és a követési idő során nem kaptak immunoszuppresszív kezelést. Ők képezték a nem-kezelt kontrollcsoportot. 1997-től valamennyi myastheniás krízisen átesett beteget szisztematikusan beállítottunk kombinált PRE-AZA kezelésre, és a betegeket prospektíven követtük. 42 beteget gyűjtöttünk össze, akiket átlagosan 64 hónapig követtünk (legalább 6 hónapig, az ennél rövidebb ideig követett, ill. myastheniás krízis kapcsán elhalálozott betegek nem kerültek be a vizsgálatba).

A két betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség az alapvető demográfiai és klinikai jellemzők vonatkozásában (**9. táblázat**)

9. táblázat . A betegek demográfiai jellemzői

	Nem kezelt N=27	PRE-AZA N=42	P
Életkor a MG kezdetén (évek)	51 (17,74)	57 (16,77)	0.25
A MG kezdete és az első krízis között eltelt évek száma	1 (0,12)	2 (0,17)	0.06
Életkor a kiindulási krízis időpontjában	56 (16,77)	59 (20,77)	0.115
Betegkövetés időtartama (hónap)	80 (6,198)	64 (6,126)	0.19
Férfi/nő arány	12/15	20/22	0.81
Thymomák előfordulása	19%	17%	1.00
Thymectomiák aránya	70%	57%	0.32
AchR EA pozitivitás	84%	93%	0.34

Az adatokat középérték (minimum, maximum) formában adtuk meg. Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk a statisztikai analízishez.

Megvizsgáltuk, hogy a klinikai tünetek és jellemzők a kiindulási krízis időpontjában eltértek-e a kezelt és kezeletlen csoport között, de nem találtunk ebben a vonatkozásban sem eltérést a két csoport között. (10. táblázat)

10. táblázat. A MG és a kiindulási krízis klinikai jellemzői.

	Nem kezelt N=27	PRE-AZA N=42	P
Ocularis kezdet	7 (26%)	11 (26%)	1.00
A kiindulási krízist precipitáló factor ismert	11 (41%)	25 (59%)	0.15
A kiindulási krízis elején bulbaris tünetek	20 (74%)	28 (67%)	0.60
A kiindulási krízis előtt a MG kórtörténete során légzészavar előfordulása	16 (38%)	5 (19%)	0.11
A MC kezdete előtt a pyridostigmin dózisa (tablett/nap)	5 (0,8)	5 (0,10)	0.81

Összehasonlítottuk a kombinált PRE-AZ kezelés hatását a MC-ek alakulására. A kezelt és a kezeletlen csoportban összehasonlítottuk a krízisek gyakoriságát. A

recidív krízisek előfordulási aránya 59,3% volt a kezeletlen és 19% a kezelt csoportban ($p < 0.001$). Mivel az AZA+PRE kezelés hatásának kialakulása az irodalmi adatok szerint késleltetett, azt is megvizsgáltuk, hogy hogyan alakultak a krízisek a kezelés beállítása utáni első hat hónapban, ill. az azt követő időszakban – max. 126 hónapos követés során. A kezelés beállítását követő 6 hónapon belül nem volt szignifikáns különbség a két csoport krízis-rátájában, tehát a markánsan szignifikáns különbségért a hat hónapon túli krízis-csökkentő hatás volt felelős. A kezelt csoportban sokkal kevesebb volt az ITO felvétel a követési időszakban, mint a kezeletlen csoportban, és ezzel párhuzamosan a lélegeztetési alkalmak száma is szignifikánsan különbözött. Az átlagos, egy krízisre eső ITO tartózkodási idő azonban nem csökkent le a kezelés hatására, nem volt különbség a két betegcsoport között. A plazmapheresisek számában és a pyridostigmin dózisában sem volt különbség a két csoport között. A betegek állapotában a krízis kezdetétől számított egy hónap múlva nem volt érdemi különbség. A betegek állapotát egy egyszerű funkcionális skálával értékeltük: 2 pont: lélegeztetésre szorul 3 pont: tracheostómája van, de nem szorul lélegeztetésre 4 pont: spontán légzése van, nincs tracheostómája, de még fennáll funkcionális károsodás és/vagy hospitalizáció 5 pont: funkcionális károsodás nincs, a krízis előtti állapotot elérte és/vagy emittáltuk a kórházból (**11. táblázat**).

11. táblázat. A kombinált immunoszuppresszív kezelés AZA+PRE hatása a további krízisek alakulására

	kezeletlen N=27	Kezelt N=42	<i>P</i>
A kiindulási krízis után 6 hónapon belül újabb krízis	8 (30%)	7 (17%)	0,24
A kiindulási krízis után 6 hónapon túl újabb krízis	12 (44%)	1 (2%)	<0.001
ITO felvételek száma/beteg	2 (1,6)	1 (1,3)	0.005
Lélegeztetési epizódok száma/beteg	2 (1,6)	1 (1,3)	0.002
ITO tartózkodás hossza/krízis	11 (2,89)	11 (3,51)	0.88
A lélegeztetés átlagos időtartama (napokban)	8 (1,79)	8 (1,141)	0.89
Plazmapheresisek száma	5 (1,23)	5 (2,14)	0.19
Funkcionális pontérték a MC kezdete után 1 hónappal	5 (2,5)	5 (2,5)	0.81

Az eredmények értékelése

Eredményeink szerint a kombinált PRE-AZA kezelés 6 hónapon belül még nem védi ki egyértelműen a recidív krízist. Eredményeink azonban egyértelműen bizonyítják, hogy hat hónapon túl a kombinált PRE-AZA kezelés drámai módon csökkenti a recidív krízis esélyét. A krízis kezelésében sincs hatása a kombinált PRE-AZA terápiának, hiszen sem a krízisek időtartamában, sem a plazmaferézisek számában, sem a betegek funkcionális pontértékeiben (egy hónap elteltével) nem találtunk különbséget a kezelt és kezeletlen csoport között.

Differenciál-diagnosztikai szempontok sclerosis multiplexben - LHON és SM

Genetikailag definitív LHON-hoz társuló SM-re utaló neurológiai tünetek vizsgálata

Genetikailag definitív, valamelyik patogén mutációt hordozó betegek körében vizsgáltuk az SM-szerű kórképek előfordulási gyakoriságát. 72 bilaterális opticus neuropathiában szenvedő betegnél végeztük el a patogén mt-DNS mutációk analízisét. Közülük 12 betegnél igazolódott a LHON-ra jellemző valamelyik mutáció. Ezután a 12 beteg 27 anyai ágú, egészséges családtagját teszteltük, mint az várható volt, valamennyiüknél homoplazmikus mutációt találtunk ugyanarra a mt-DNS mutációra, amit korábban már igazoltunk beteg hozzátartozójuknál. A betegek közül két nőbetegnél a bilaterális opticus laesion kívül multifocalis neurológiai tüneteket észleltünk. Egyikük homoplazmikus G11778A mutációt, a másik T14484C mutációt hordozott. Az egyik, 39 éves nőbeteg három anyai ágú férfi hozzátartozójánál volt kifejezett bilaterális látászavar, egy női hozzátartozójánál pedig enyhe látászavar, de közülük senkinek nem volt más neurológiai tünete. Valamennyien homoplazmikus G11778A LHON mutációz hordoznak. Betegünk első tünete bal alsó végtagi gyengeség és ataxia volt, ami 35 éves korában jelentkezett, majd spontán szűnt. 37

éves korában jobb oldali súlyos látászavara alakult ki, kettőslátás, szédülés, ataxia kíséretében. Neurológiai statusában multicentrális tüneteket észleltünk – jobb oldali látáscsökkenés centralis scotomával, internuclearis ophthalmoparesis, nystagmus, jobb trigeminus területi paraesthesia, jobb centrális facialis paresis, bal hemiparesis pyramis tünetekkel és a bal alsó végtag diffúz fájdalmas paraesthesiája. Romberg pozitívítás, ataxiás járás és bal oldali dysdiadochokinesis mutatkozott a neurológiai vizsgálat során. Koponya MRI vizsgálata multiplex fehérállományi laesiokat igazolt, liquorában pedig intrathecalis IgG szintézis igazolódott. VEP vizsgálata jelentős P100 latencia megnyúlást igazolt jobb oldalon.

A második beteg 39 éves nő volt, családjában nem volt érintett anyai ági hozzátartozó. Homoplazmikus T14484C mutáció igazolódott a betegnél. 25 éves korában akut látászavara volt baloldalon. Szteroid kezelés mellett látása teljesen rendeződött. 29 éves korában jobb oldali látászavar alakult ki, ami szintén rendeződött szteroid mellett. 38 éves koráig szinte évente jelentkezett hol bal, hol jobb oldali látászavara, bal szemén a látás már nem is javult meg. 38 éves korában bal alsó végtagi gyengeség, paraesthesia miatt került osztályunkra. Bilateralis nervus opticus laesiot, bal túlsúlyú paraparesist találtunk pyramistünetekkel, ataxiás járást és a törzs bal oldalán paraesthesiát. Koponya MRI vizsgálata SM-re jellemző fehérállományi góccokat igazolt. Intrathecalis IgG szintézis, OGP nem igazolódott a liquorban, a sejtszám, fehérje normális volt. VEP vizsgálattal nem volt válasz a bal szemén, jobb oldalon pedig megnyúlt P100 latenciát észleltünk.

Az eredmények értékelése

39, genetikailag igazolt LHON mutációt hordozó egyént, köztük 12 LHON-ban szenvedő beteget és 27 egészséges hozzátartozót vizsgáltunk klinikailag, hogy az egyéb társuló neurológiai tünetek, elsősorban SM-re utaló klinikai tünetek előfordulási gyakoriságát megállapítsuk. Két esetben igazolódott SM-re utaló neurológiai tünetegyüttes. Mindkét esetben a multicentrális neurológiai góctünetek mellett koponya MRI vizsgálat is alátámasztotta a KIR-i érintettséget.

A LHON biokémiai hátterének vizsgálata

A LHON biokémiai hátterét az ismert mt-DNS mutáció következtében kialakuló, a légzési láncban fontos szerepet játszó I. légzési komplex működészavara képezi. Az I. komplex a mitochondriumok belső membránjában található, az elektron-transzport és az oxidatív foszforiláció lebonyolításában játszik szerepet, a NADH – CoQ elektron transzportot katalizálja. Mivel a LHON-ban ismert három pontmutáció mindegyike az I. komplex alegységeit érinti, feltételezhető, hogy ezen enzim működészavara következtében alakul ki a betegség, bár a folyamat patogenezise nem ismert. Ami biztos, hogy a mt-DNS mutációk LHON-ban a komplex-I katalitikus aktivitásának mintegy 60%-os csökkenését eredményezik a különböző szövetekben (59). Ennek következtében a mitochondriumok energia termelése részben csökken, a szabad-gyök képződés fokozódik, és beindul a lipid peroxidáció. A sejtek rendelkeznek endogén védekezési rendszerrel, melynek segítségével az oxigén-szabadgyököket, vagy az általuk okozott károsodásokat kiküszöbölhetik. A legfontosabb hidrophil gyökbefogó, mely a cytosolban, a mitochondriumban és a nucleusból található, a redukált glutathion (GSH), ill. hidrophób megfelelője, mely a membránokban található, az α -tocopherol. A GSH és az α -tocopherol is hatékonyan gátolják a lipid peroxidációt, a GSH a szabad-gyök képződés kezdeti szakaszát gátolja, míg az α -tocopherol a láncreakció előrehaladását akadályozza meg. Mindezen elméleti megfontolásokból kiindulva megvizsgáltuk hogy a LHON-ban szenvedő betegeknél, és a mutáció egészséges hordozóinál kimutatható-e a fontosabb antioxidatív rendszerekben eltérés. 9 LHON betegben, 7 egészséges hordozóban és 15 kontrollban meghatároztuk a GSH, α -tocopherol és néhány egyéb antioxidáns koncentrációját. Valamennyi betegben és hordozóban homoplazmikus 11778 pontmutáció igazolódott (**12. táblázat**). Az α -tocopherol /lipid arány a LHON betegekben és a mutáció hordozóiban szignifikánsan kisebb volt ($p < 0.05$) mint a kontroll csoportban.

12. táblázat. A különböző antioxidánsok átlagos koncentrációja a három csoportban

	Kontrollok (n=15)	Hordozók (n=7)	LHON betegek (n=9)
GSH ($\mu\text{mol/g hgb}$)	6.81 (0.14)	6.55 (0.22)	6.86 (0.36)
GSSG (nmol/g hgb)	9.25 (0.73)	9.66 (1.54)	8.78 (0.71)
GSSG/GSH	0.14 (0.01)	0.15 (0.03)	0.13 (0.01)
α -tocopherol ($\mu\text{mol/l}$)	24.57 (1.02)	24.17 (1.72)	23.41 (1.52)
koleszterin (mmol/l)	4.91 (0.2)	5.71 (0.37)	5.89 (0.23)
Triglicerid (mmol/l)	1.07 (0.28)	1.27 (0.24)	1.16 (0.13)
β -karotin ($\mu\text{mol/l}$)	0.43 (0.06)	0.74 (0.24)	0.45 (0.08)
Lycopene ($\mu\text{mol/l}$)	0.56 (0.12)	0.38 (0.05)	0.55 (0.16)
SH csoportok/fehérje ($\mu\text{mol/g}$)	2.33 (0.05)	2.51 (0.10)	2.57 (0.14)
Fehérje (g/l)	78.21 (1.01)	81.83 (1.51)	77.29 (1.48)

Hgb=hemoglobin

Az eredmények értékelése

Az alacsony α -tocopherol plazma-koncentráció nagy valószínűséggel azt jelzi, hogy az érintett szövetek nagyobb mértékben használják fel az antioxidáns hatású α -tocopherolt. Másrészt az eredmények azt látszanak alátámasztani, hogy az α -tocopherol a primer gyökbefogó molekula, mely az I. légzési komplex deficiencia következtében kialakuló fokozott szabad-gyök eltakarításban szerepet játszik.

Az immunmoduláns terápia megszakításának következményei SM-ben

Magyarországon 1999-2001 között finanszírozási okokból sajátos helyzet alakult ki: a korábban GA-tal kezelt betegek (1996. óta) kezelése hirtelen megszakadt, a kezelést csak 2001-ben tudták folytatni. A 16 hónapos kezelés megszakítás ideje alatt a betegek rendszeres neurológiai kontroll alatt álltak, állapotukat prospektíven követtük. A másik betegcsoportot az INFB-1b-vel folyamatosan 1996 óta kezelt betegek alkották.

A multicentrikus vizsgálatban 6 SM központ betegei vettek részt, többek között a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház betegei is. Valamennyi beteg relapsing-remitting kórformájú SM-ben szenvedett, a két csoport demográfiai eloszlása homogén volt: 57 GA-tal kezelt és 60 INFB-1b-vel kezelt beteg; a férfi-nő arány 1:3 volt mindkét csoportban; a betegek átlag életkora $37,9 \pm 8,71$ volt a GA és $38,92 \pm 8,19$ az INFB-1b csoportban; a kiindulási EDSS pontszám pedig $2,44 \pm 1,65$ a GA, és $2,30 \pm 1,09$ volt az INFB-1b csoportban.

A betegek EDSS pontértékkel egybekötött neurológiai vizsgálata három havonta történt, ill. relapszus gyanúja esetén soron kívül. (57) A vizsgálat kitűzött céljai: 1. az átlagos éves relapszus-ráta, az átlagos EDSS pontérték és a globális MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) pontszámok (92) meghatározása a GA csoportban a kezelés megszakítása utáni 16 hónapban, és az érték összehasonlítása ugyanezen betegcsoport korábbi, kezelés alatti hasonló értékeivel. 2. Ezen betegcsoport adatainak összehasonlítása a folyamatos INFB-1b kezelésben részesülő betegek adataival. A statisztikai analízis Mann-Whitney U-tesztel és ANOVA alkalmazásával történt Bonferroni korrekcióval.

A GA-tal kezelt csoportban 1996-1999 között az éves relapszus-ráta a kezelés előtti 2 éves periódushoz viszonyítva szignifikánsan csökkent ($1,33 \pm 0,75$ 1994-1996 között; $0,37 \pm 0,57$ 1996-1999 között; $p < 0,0001$). A 16 hónapos gyógyszermentes időszak után az éves relapszus-ráta szignifikáns emelkedését észleltük, a kezelés alatti periódushoz viszonyítva ($0,37 \pm 0,57$ 1996-1999 között; $0,77 \pm 0,67$ 1999-2001; $p = 0,004$). A vizsgálati időszak alatt a GA-ral kezelt betegek átlagos EDSS értéke nőtt, de ez a változás nem volt szignifikáns ($2,44 \pm 0,22$ 1996-ban és $3,09 \pm 0,27$ 2001-ben; $p = 0,188$). Az MSSS pontérték a GA-kezelt betegek csoportjában, a kezelés időszakában csökkenő tendenciát mutatott, de ez sem volt szignifikáns ($4,08 \pm 2,70$

1996-ban és 3.69 ± 2.45 1999-ben; $p=0.693$). 1999 után a kezelés megszakításának időszakában az MSSS érték nőtt (3.69 ± 2.45 1999-ben és 3.75 ± 2.57 2001-ben; $p=0.991$).

Összehasonlítva a GA-tal és az INFB-1b-vel kezelt csoportokat, nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között sem a kezelést megelőző két év relapszus-rátájában (1.33 ± 0.75 a GA és 1.10 ± 0.35 az INFB-1b csoportban, $p=0.138$), sem a 3 éves kezelési periódus alatt (0.37 ± 0.57 a GA csoportban, 0.45 ± 0.55 az INFB-1b csoportban, $p=0.180$). Ezzel szemben 1999-2001 között a korábban GA-tal kezelt, majd a kezelést megszakító betegek csoportjában szignifikánsan magasabb volt az éves relapszus-ráta, mint a továbbra is kezelt csoportnak minősülő INFB-1b csoportban (0.77 ± 0.67 GA, 0.38 ± 0.45 INFB-1b, $p=0.001$). Az EDSS és MSSS értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget a két betegcsoport között.

Az eredmények értékelése

Vizsgálati eredményeink azt bizonyítják, hogy hasonló átlagos éves relapszus-rátával bíró (kezelést megelőző két évben a GA csoportban 1.33, az INFB-1b csoportban 1.1 volt), éveken keresztül (1996-1999) immunmoduláló kezelésben részesülő betegeknél a kezelés elhagyása után már 16 hónapon belül érzékelhető a negatív irányú változás. A kezelést elhagyó, korábban GA-tal kezelt betegek relapszus-rátája szignifikánsan magasabb lett az adott betegcsoport kezelés alatti saját értékeihez, és az INFB-1b-vel kezelt betegcsoport relapszus-rátájához viszonyítva is.

A familiáris SM hazai epidemiológiai adatai

A familiáris halmozódású sclerosis multiplex prevalenciája 5-10% között mozog a magas SM rizikójú területeken.(29) Öt SM központ 1500 betege között vizsgáltuk a familiáris esetek előfordulásának gyakoriságát. (13. táblázat) A diagnózist a McDonald-féle kritériumoknak megfelelően állítottuk fel (73), voltak közöttük RR, SP és benignus kórformában szenvedő betegek. 15 családban találtunk familiáris előfordulású SM-et, 33 beteggel, közöttük egy monozigóta ikerpárral. Közülük 24 nő és 9 férfi. A férfi/nő arány 1:2.75 volt, ami hasonló a magyar epidemiológiai vizsgálatok adataihoz (9,10). Az ikrek egyikének SP SM-e volt 8-as EDSS értékkel, a másik azonban benignus kórformában szenved. Egy dizigóta ikerpár édesapja 20 évvel korábban SM-ben halt meg. Egy harmadik családban három generáción keresztül felbukkant a betegség (anya, fia, lány-unoka). A többi családban változatos módon fordult elő első fokú rokonok között a betegség.

13. táblázat. A vizsgált SM-es betegek megoszlása öt magyar SM központban

SM központ	Betegszám	SM-es családok száma	
		Betegek	Családok
Szeged	700	14	6
Debrecen	200	4	2
Budapest Szent Imre	150	6	3
Budapest Jahn Ferenc	300	7	3
Kecskemét	150	2	1

Az eredmények értékelése

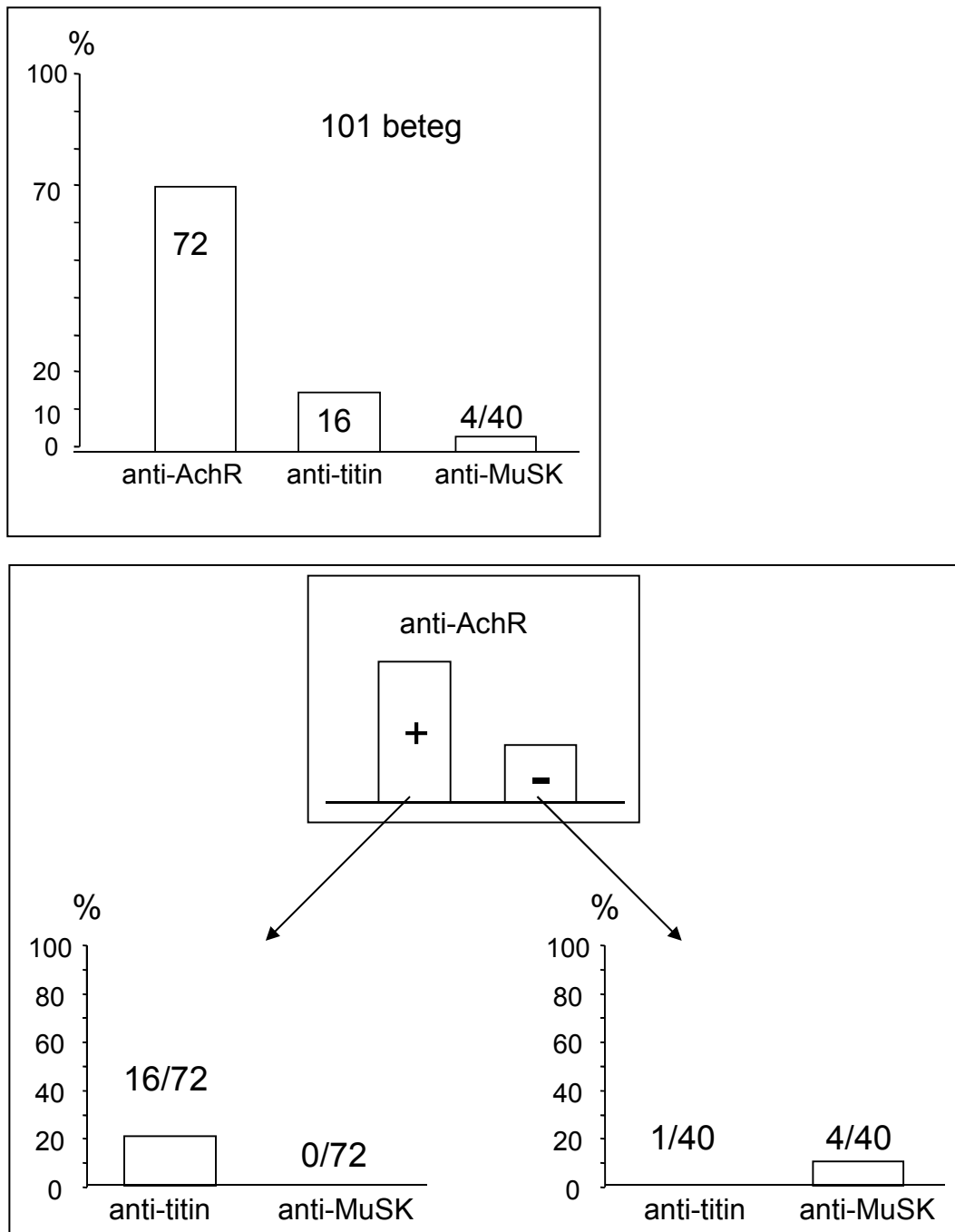
Betegeink körében (ez a betegszám a magyar SM betegek megközelítően 25%-át reprezentálja) a familiáris esetek előfordulási gyakoriságát 2%-osnak találtuk.

Molekuláris markerek vizsgálata MG-ban és SM-ben

Szerológiai alcsoportok a magyar myasthenia gravis betegpopulációban

Külföldi intézetekkel kollaborációban a myasthenia szövetbankunkat felhasználva megvizsgáltuk az anti-AchR, anti-titin és részben az anti-MuSK ellenanyagok megoszlását myasthenia gravisban szenvedő magyar betegek szérumában (4. ábra).

4. ábra. Ellenanyagok 101 magyar MG beteg szérumában



Az eredmények értékelése

Acetilcolin-receptor ellen 72 betegnél észleltünk ellenanyagot, vagyis a betegek kb. 72 %-a „szeropozitív”. Az izom **titin** fehérjéje ellen 16 betegnél tudtunk kimutatni ellenanyagot. Ismert, hogy **MuSK** ellen csak azokban a betegekben termelődik ellenanyag, akiknél az acetilcolin-receptor ellen nincs antitest („szeronegatív” betegek). Ezért a MuSK ellenanyagot csak olyan 40 olyan betegnél vizsgáltunk, akinél az acetilcolin-receptor ellen nem volt ellenanyag, vagy a vizsgálat ezirányban még nem történt meg. Végül 29 szeronegatív beteg közül 4 betegnél találtunk ellenanyagot MuSK ellen. A vizsgálatok tehát azt mutatják, hogy a betegek döntő része az acetilcolin-receptor ellen termel ellenanyagot, jóval kisebb százalékban a titin ellen, és néhány beteg a MuSK fehérje ellen (**4. ábra**).

A következő kérdés az volt, hogyan kombinálódnak az ellenanyagok az egyes betegek vérében? Először megvizsgáltuk, hogy azokban a betegekben, akiknél az acetilcolin-receptor ellen kimutatható ellenanyag (**szeropozitív** betegek), van-e ellenanyag a titin és a MuSK ellen is? A 72 betegből 16 betegnél tudtunk kimutatni ellenanyagot titin ellen, de egynél sem a MuSK ellen. Tehát azok a betegek, akik az acetilcolin-receptor ellen termelnek ellenanyagot – és ilyen a betegeink nagy része, 70 %-a – kb. 20 %-ban az izom titin fehérjéje ellen is termelnek ellenanyagot, a MuSK ellen azonban nem (**4. ábra**).

Ezt követően megvizsgáltuk azokat a betegeket, akik az acetilcolin-receptor ellen nem termeltek ellenanyagot (**szeronegatív**), ez a betegek kb. 30 %-a. A 29 szeronegatív betegből csak egynél találtunk ellenanyagot a titin ellen, viszont négy betegnél jelen volt a MuSK ellenes ellenanyag. Vagyis azt mondhatjuk, hogy a titin ellenanyag elsősorban azoknál a betegekben található, akik az acetilcolin-receptor ellen már termelnek ellenanyagot, míg a MuSK ellenanyag azoknál, akik acetilcolin-receptor ellenanyagot nem termelnek (**4. ábra**).

Majd megvizsgáltuk, hogy azok a betegek, akik a titin és MuSK fehérje ellen termelnek ellenanyagot, milyen eséllyel rendelkeznek ellenanyaggal az acetilcolin-receptor ellen. Érdekes módon, a **titin** ellenanyagot termelő 16 betegből 15 rendelkezett acetilcolin-receptor ellenanyaggal, de MuSK ellenanyaggal egy sem.

Ugyanakkor a **MuSK** ellenanyagot termelő 4 beteg egyikében sem lehetett kimutatni más ellenanyagot.

Összefoglalva, a titin ellen termelődő ellenanyagok rendszerint acetilkolin-receptor ellenanyagokkal együtt fordulnak elő; a MuSK ellenanyagok önállóan vannak jelen; az acetilkolin-receptor ellen termelődő ellenanyagok pedig döntően önállóan termelődnek, de a betegek közel egyharmadában titin ellenanyag is kimutatható. Nem fordulnak elő azonban az acetilkolin-receptor ellenanyagok MuSK ellenanyagokkal együtt.

Sclerosis multiplex szövet- és génbank

A PTE Neurológiai Klinika és a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Neurológiai Osztályának együttműködésével sclerosis multiplex szövetbankot hoztunk létre, mely a betegek klinikai adatait, genomikus DNS-t és liquor mintát tartalmaz. Jelenleg 282 betegről állnak rendelkezésre adatok és minták.

A betegek többségében, 244 betegnél a HLA-DRB1*1501 genotípus meghatározás is megtörtént. Összesen 96 beteg, vagyis a vizsgált magyar SM populáció 40 %-a hordozza a kaukázusi rasszba tartozó SM populáció egyetlen konzisztens fogékonyság allélját.

CTLA4 polimorfizmus vizsgálata német, magyar és lengyel SM-es betegek körében

A közös autoimmun gének egyik lehetséges jelöltje a *CTLA4*, mely a T sejt kostimuláció egyik legfontosabb molekuláját (CTLA-4) kódolja (45). A *CTLA4* régió az SM állatmodelljében a fogékonysággal, valamint differenciáltan expresszálandó CTLA-4 izotípusokkal és ICOS expresszióval asszociálódik (38, 109). Humán vonatkozásban: a *CTLA4* 3'UTR-ban lévő CT60 polimorfizmusa asszociálódik több autoimmun betegséggel (pl. autoimmun thyroiditis, diabetes). Sclerosis multiplex vonatkozásban több kisebb tanulmány ellentétes adatokat közölt. Ezért megvizsgáltuk az esetleges CT60, valamint egy másik *CTLA4* polimorfizmus (+49A/G) asszociációját német, lengyel és magyar kollaborációban, nagyszámú betegben. A három populáció nem különbözött egymástól sem genotípus, sem allél frekvenciák vonatkozásában (**14. táblázat**). Az elvégzett meta-analízis nem igazolt asszociációt az SM és a CT60 ill. +49A/G allélek frekvenciája között, de a CT60*G/G

genotípus az SM betegek körében mindhárom populációban magasabb arányban reprezentálódott, bár ez nem érte el a statisztikai szignifikancia mértékét.

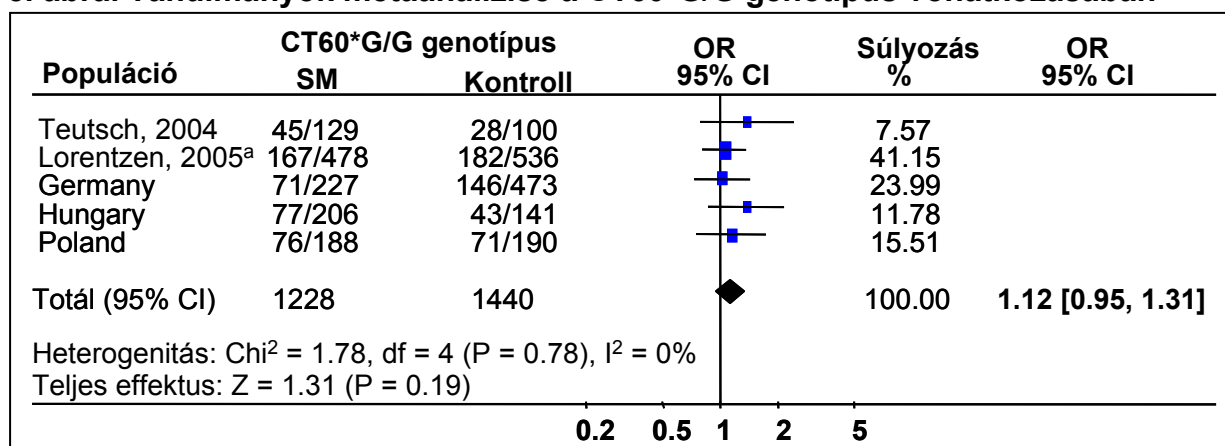
14. táblázat. +49A/G and CT60 SNP genotípus és allél frekvencia német, magyar és lengyel SM és kontroll populációban.

+49AG							
populáció		n	A/A	A/G	G/G	A	G
Német	SM	200	0,38	0,45	0,18	0,60	0,40
	kontroll	469	0,38	0,46	0,15	0,62	0,38
Magyar	SM	193	0,33	0,50	0,17	0,58	0,42
	kontroll	91	0,35	0,53	0,12	0,62	0,38
Lengyel	SM	180	0,33	0,53	0,14	0,60	0,40
	kontroll	171	0,29	0,53	0,19	0,55	0,45

CT60							
populáció		n	G/G	A/G	A/A	G	A
Német	SM	227	0,31	0,52	0,17	0,57	0,43
	kontroll	473	0,31	0,49	0,20	0,55	0,45
Magyar	SM	206	0,37	0,47	0,16	0,61	0,39
	kontroll	141	0,30	0,57	0,12	0,59	0,41
Lengyel	SM	188	0,40	0,45	0,15	0,63	0,37
	kontroll	190	0,37	0,55	0,08	0,65	0,35

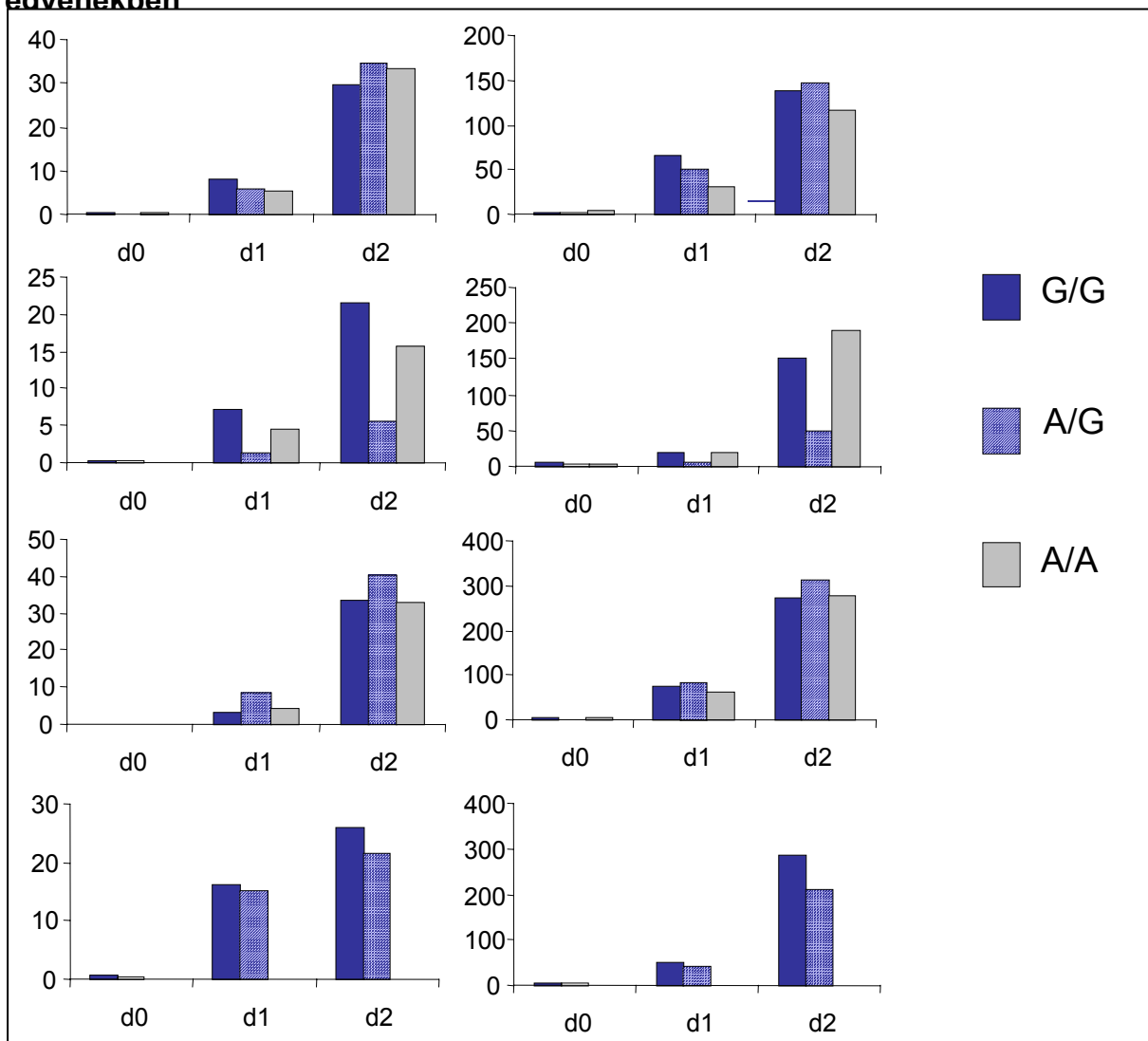
Korábban elvégzett tanulmányok adatait is bevonva a meta-analízisbe ugyanezt az eredményt kaptuk (így már 1228 SM-es beteg és 1440 kontroll adatait elemeztük) (5. ábra).

5. ábra. Tanulmányok metaanalízise a CT60*G/G genotípus vonatkozásában



Az egyes polimorfizmus asszociációk mellett a két vizsgált polimorfizmus haplotípus elemzését is elvégeztük a betegekben, azonban szignifikáns asszociációt ez sem jelzett. Az állatkísérletes adatok miatt elemeztük a különböző CT60 genotípusú egészséges egyének CD4+ T sejtjeinek CTLA-4 és ICOS expresszióját is, de nem találtunk különbséget az expresszió mértékében az egyes genotípusok vonatkozásában (6. ábra).

6. ábra. Átlagos fluoreszcens intenzitás: ICOS (bal panel) és CTLA-4 (jobb panel) különböző időpontokban (napok) különböző CT60 genotípusú egyénekben



Az eredmények értékelése

Nem tudtunk kimutatni összefüggést az SM szuszeptibilitással, a különböző klinikai kórlefolyási formákkal, betegség progresszióval és betegség kezdettel. A CT60*G/G genotípus kissé magasabb arányban fordult elő mind a három populáció SM betegeiben. A német betegeknél a +49A/G*G-CT60*G haplotípus ugyancsak némileg gyakoribb volt, mint az egészséges populációban, ugyanez a különbség azonban nem volt kimutatható a magyar és a lengyel populációban. Egyik különbség sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak, és a polimorfizmus funkcionális következménnyel (CTLA-4 és ICOS expresszió) nem jár.

Az IL-23 receptor gén 3'UTR C2370A allélje és a relapsing-remitting sclerosis multiplex asszociációja

Számos citokin szerepe feltételezhető az autoimmun betegségek kialakulásában. Az utóbbi időszak új felfedezése volt, hogy az IL-23 és IL-17 alapvető szerepet játszik az autoimmun betegségek, többek között az SM kialakulásában. Az IL-23 receptoron ható IL-23 hatására IL-17-et termelő sejteket új, Th17 alcsoportként, és autoimmun T sejtnek definiálták. (53).

Több *IL23R* polimorfizmust azonosítottak az utóbbi években, melyek gyulladásos bélbetegséggel asszociálódtak (28). Az egyik leggyakoribb asszociáció a 3'UTR C2370A alléllal fordult elő. Ezért megvizsgáltuk ezen SNP asszociációját SM-mel. 223 RR betegről (közülük 45-nél már SP kórlefolyás alakult ki, az RR fázist követően) vettünk vért a vizsgálat céljából a megfelelő beleegyező nyilatkozatok és etikai engedély birtokában. Valamennyi betegnél teljesültek a McDonald kritériumok. 162 nőbeteg, 61 férfibeteg vett részt a vizsgálatban, életkoruk 41.1 ± 0.71 év volt. A kontroll csoportba 200 egészséges személy tartozott, 110 férfi, 90 nő, átlagos életkoruk 38.7 ± 0.81 év volt.

Az AA genotípus szignifikánsan gyakrabban fordult elő a 223 SM-es betegnél, mint a 200 egészséges emberben (10.8% ill. 5.5%, $p < 0.05$) (15. táblázat). Szignifikánsan gyakoribb volt ugyanez a genotípus azokban az esetekben, ahol a liquorból OGP-t tudtunk kimutatni. Regressziós analízissel mind az SM, mind az

OGP rizikóját kétszeresnek találtuk AA genotípus esetén. Ha különválasztottuk a HLA-DRB1*1501 pozitív betegeket és összehasonlítottuk a 84 HLA-DRB1*1501 - pozitív, ill. 132 negatív beteget az egészségesekkel, nem találtunk ilyen különbséget. Nem volt szignifikáns különbség akkor sem, ha a nőbetegeket külön analizáltuk, és a szekunder progresszív betegség lefolyással sem találtunk asszociációt.

15. táblázat. Az IL-23 receptor gén 3'UTR C2370A polimorfizmus gyakorisága relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben és kontrollokban

3'UTR C2370A SNP genotípusok	Sclerosis multiplex (n=223)	Kontroll (n=200)
CC	108 (48.4%)	92 (46.0%)
CA	91 (40.8%)	97 (48.5%)
AA	24 (10.8%)*	11 (5.50%)*
A allél frekvencia	31.2%	29.8%

*p<0.05

Az eredmények értékelése

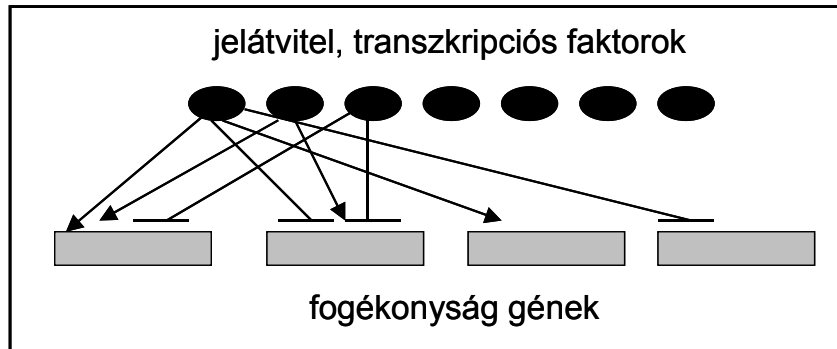
Az eredmények arra utalnak, hogy a RR SM és az *IL23R* gén C2370A polimorfizmusa között gyenge genetikai asszociáció mutatható ki, az AA homozigóta genotípus kétszeresére növeli az SM rizikóját. A fogékonyság függetlennek bizonyult a HLA-DR15 konstellációtól. Az *IL23R* közös autoimmun gén lehet.

Kóros transzkripciós szabályozási hálózat a T-sejtekben sclerosis multiplexben

Egyetűjű ikrekben az SM konkordanciája 25-30%-ra tehető, míg kétetűjűekben 2-5% körül mozog (45). Ez arra utal, hogy az SM kialakulásáért vélhetően nem egy, hanem több szuszeptibilitás gén felelős. A potenciális szuszeptibilitás gének vizsgálata a genetikai vizsgálatok egyik fontos kutatási iránya sclerosis multiplexben. A többszörös fogékonyság gének szabályozása azonban multiplex jelátvitelt, és transzkripciós faktorokat feltételez, melyek gén-hálózatokat

alkotnak (7. ábra). A gén-hálózatok komplex vizsgálatán keresztül közelebb juthatunk a szuszeptibilitás gének azonosításához.

7. ábra. Génexpressziós hálózatok

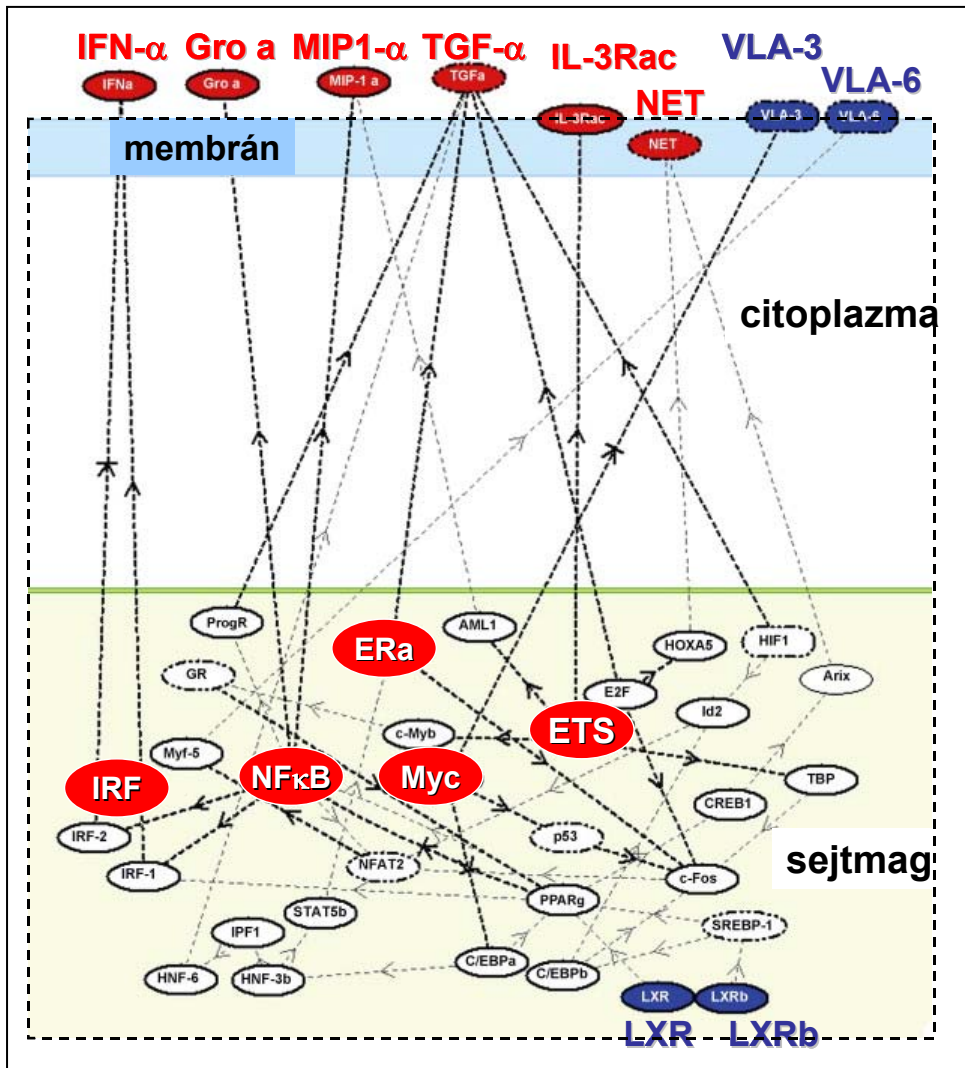


A potenciális szuszeptibilitás gének egyik csoportját az immunfunkciókat befolyásoló gének alkotják. Ezért perifériás vérből izolált CD3⁺ T-sejtek génexpresszióját vizsgáltuk nemzetközi kollaboráció keretében magyar származású monoizigóta konkordáns és diszkordáns SM-es ikerpárokból DNS microarray technikával, majd a differenciáltan expresszálódó gének transzkripció hálózati szabályozását elemeztük molekuláris adatbázis alkalmazásával.

A 4 monoizigóta ikerpár közül háromnak mindkét tagja beteg volt (konkordáns ikerpár, F1-3), egy ikerpár egyik tagja beteg, a másik pedig egészséges volt (diszkordáns ikerpár, F4). Valamennyi vizsgált alany 33±5 éves nő volt átlagos 6±5 év betegség időtartammal. RR lefolyású betegségben szenvedtek, kivéve egy klinikailag izolált szindrómás (CIS) beteget; EDSS pontszámuk 1.3±0.8 volt, ami enyhe érintettséget jelent. A vizsgálat első fázisában az izolált T sejtek génexpressziós mintázatát hasonlítottuk össze a négy ikerpár tagjai között, és azonosítottuk az 50-100 differenciáltan expresszálódó gént. Ezt követően összehasonlítottuk e géneket a diszkordáns és konkordáns ikerpárok között, és azt a 34 gént elemeztük tovább, melyek csak a diszkordáns F4 ikerpárban expresszálódott differenciáltan. Vagyis homogén genetikai háttéren vizsgáltuk a kizárólag SM-re jellemző génexpressziót. A 34 gén közül olyan 20 gént vizsgáltunk a továbbiakban, melyek expressziójában legalább kétszeres különbség volt. Adatbázis segítségével a 20 gén segítségével további 43 kapcsolt gént, és molekuláris hálózatokat azonosítottunk 39 csomóponttal (8. ábra). E csomópontok között az 5 legszignifikánsabb eltérés olyan transzkripció faktorokat azonosított, melyek az

immunszabályozásban alapvetőek: Ets család, NF- κ B, Myc/Mad család, IRF és EF család.

8. ábra. T-sejt génextpressziós hálózatok sclerosis multiplexben



Az eredmények értékelése

Az adatok génextpresszió szabályozásának változását jelezhetik sclerosis multiplex betegek T sejtjeiben: olyan kulcsmolekulák differenciált expressziója mutatható ki, melyek számos gén aktiválódását vagy gátlását szabályozzák. Az ETS család a proliferáció, differenciálódás és apoptózis kontrolljában. Az NF- κ B az ősi és adaptív immunválasz egyik központi szabályozó molekulája, mely a sejtosztódásban, és a sejthalálban is alapvető, közel 150 célgéneken hat, az SM plakkok makrofágjaiban

és oligodendrocytáiban túlexpressziója mutatható ki. Az IRF (interferon regulatory factors) az NF- κ B-vel együtt az *IFN-B* gén enhancome része, az immunválasz, sejtnövekedés, apoptózis fontos reguláló faktora.

DISZKUSSZIÓ

Myasthenia gravis

A myasthenia gravis prevalenciája az irodalmi adatok szerint 10-15/100 000 körül mozog, tehát ritka betegségnek számít. Ebből adódóan a különböző terápiák hatásait vizsgáló placebo-kontrollos randomizált vizsgálatok általában alacsony betegszámmal történnek. Így kiemelt jelentőséget kap a kezelések értékelése a későbbiekben, a klinikai gyakorlatban, nagyobb beteganyagon. A kombinált immunszuppresszív PRE-AZA kezelés hatékonyságát, ill. azt, hogy a két gyógyszer kombinációja hatékonyabb, mint bármelyik gyógyszer önmagában, szintén bizonyították randomizált klinikai tanulmányokban. (84) Az első, randomizált tanulmányba, melyben a szteroid és az azathioprin hatását kívánták összehasonlítani, 41 beteget vontak be és randomizáltak az egyik vagy a másik kezelési csoportba. A vizsgálat során 17 beteg nem reagált a kezelésre, őket a későbbiekben beállították PRE-AZA kombinációra, és azt tapasztalták, hogy a kombinált terápia hatékonynak bizonyult. Ezen klinikai tanulmány nyomán történt egy randomizált kettős-vak vizsgálat 34 beteg bevonásával, ahol már célzottan a prednizolon monoterápia és a PRE-AZA kombináció hatékonyságát hasonlították össze, a betegeket 3 évig követték. A vizsgálat a PRE-AZA kombináció hatékonyabb voltát bizonyította. Az első vizsgálat eredményeit 1993-ban, a másodikét pedig 1998 elején közzétették. Osztályunkon 1997 óta alkalmazzuk szisztematikusan ezt a kezelést a súlyosabb, tüneti kezelésre (Mestinonra) nem megfelelően reagáló (MGFA III-IV-V klinikai súlyossági csoportba tartozó) betegeknél. (75) A betegek prospektív követése során a kezelés biztonságosságát és hatékonyságát egyaránt vizsgáltuk. 163 beteg hosszú távú követésére vonatkoznak a mellékhatás-spektrumot elemző tanulmányunk adatai, a myastheniás krízisen átesett és a kezelésre beállított betegek száma pedig 69 volt.

A PRE-AZA kezelés mellékhatás profilját vizsgálva megállapítottuk, hogy a viszonylag gyakran, 61,4%-ban előforduló mellékhatások döntő része szteroid mellékhatás, melyek többsége reverzibilisnek bizonyult, miután a szteroid kezelést leépítettük. A szteroid teljes elhagyására a betegek 76,7%-ban kerülhetett sor. A szteroid kezelés időtartama és a mellékhatások gyakorisága pozitívan korreláltak egymással. Ez kiemeli a hosszú távú immunoszuppresszív kezelésben az AZA társításának jelentőségét, mivel az AZA „szteroid spóroló” hatású, sőt, az esetek jelentős részében monoterápiában alkalmazható a szteroid leépítését követően. Gastrointestinalis mellékhatást viszonylag ritkán észleltünk, ennek magyarázata a kezdettől fogva beállított H₂-blockoló lehet. Egy alkalommal kellett vérző ulcus, két alkalommal pedig tünetet okozó osteoporosis, ill. súlyos diabetes miatt leállítani, ill. gyorsított ütemben elhagyni a szteroidot. Osteoporosis vonatkozásában csak a tünetet okozó osteoporosis eseteket figyeltük (csigolya kompresszió, patológiás csonttörés), ezek aránya alacsony volt. A típusosan AZA mellékhatás előfordulási aránya mindösszesen 20%-nak bizonyult, ami alacsonyabb a korábbi irodalmi adatokhoz képest (42, 54). Lényegesen kevesebb hematológiai toxicitást észleltünk, mint a korábbi tanulmányokban. Betegeink körében mindössze 9,2%, az irodalomban pedig 18% volt a hematológiai mellékhatások aránya. Ennek magyarázata lehetne az általunk alkalmazott kissé alacsonyabb AZA dózis, de az a tény, hogy a mellékhatással bíró és mellékhatás-mentes betegcsoportban nem különbözött szignifikánsan az AZA dózisa, ellene szól ennek a feltételezésnek. A másik lehetséges magyarázat a hosszú-távú szteroid kombinálása, ami úgy tűnik, hogy kivédi a leukopenia, anémia, pancytopenia kialakulását. A vizsgált esetekben a vérkép minden esetben spontán rendeződött, vagy az AZA dózisának csökkentését, vagy az AZA elhagyását követően. Egyik lényeges, és a korábbi adatoktól ugyancsak eltérő megfigyelés, hogy a kombinált AZA-ST kezelés ellenére, a betegeknél mindösszesen 1,8%-ban fordult elő súlyos infekció (kórházi kezelést igénylő), szemben a korábban AZA monoterápia mellett észlelt 13%-kal. A hepaticus mellékhatások is csak 3%-ban fordultak elő. Nagyon változatos kezelési időtartam után jelentkeztek a különböző mellékhatások, de megfigyelhető volt, hogy a májenzimek emelkedése inkább a kezelés kezdetén alakult ki, a hematológiai mellékhatások kialakulásáig eltelt idő viszont hosszabb volt, átlagosan 15 hónap. Utóbbi oka részben az AZA-val társított, még magasabb dózisu szteroid kezelés lehetett a korai időszakban, majd a szteroid leépítésének, elhagyásának

időszakában csökkent a FVS, vagy VVT szám. Ezen eredmények felhívják a figyelmet a vérkép rendszeres ellenőrzésének szükségességére a kezelés teljes időszakában! A májfunkció korai rosszabbodásának egyik oka lehet a thiopurin-methyltransferáz (TPMT) enzim hiánya, vagy elégtelen működése, sajnos TPMT-szint mérésre nem volt lehetőségünk. (39) Fontos megfigyelés, ami az irodalomban szórványosan előforduló adatokat egyértelműen alátámasztja, hogy a másnapenkénti szteroid adagolás mellett, myastheniás betegekben hosszú távon, nagy beteganyagban sem alakult ki szteroid myopathia (77). Gyógyszer allergiát összesen egy esetben észleltünk. Egy mellékhatást, ami beteganyagunkban ismételten előfordult, nem említene a korábbi irodalomban, az AZA kezelés mellett fellépő, olykor súlyos fokú, tisztázatlan etiológiájú ízületi fájdalmakat. Beteganyagunkban 8 esetben fordult elő, az AZA leállítását követően elmúlt, majd a kezelés visszaállítási kísérletek során ismét megjelent, tehát egyértelműen azzal összefüggésbe hozható volt. Két esetben a fájdalom annyira elviselhetetlen volt a betegek számára, hogy az AZA végleges elhagyására kényszerültünk. Az immunosuppresszív kezelések egyik rettegett mellékhatása a rosszindulatú daganatok gyakoriságának növekedése. Nagyszámú beteganyagban végzett megfigyelések sclerosis multiplexben és más autoimmun betegek körében nem találtak emelkedettnek a malignus tumorok rizikóját az AZA kezelés első 10 évében. (20, 21) Ezzel összhangban a mi betegeink között sem emelkedett meg a rákos megbetegedések száma. A teljes megfigyelési időszak során összesen 9 tumoros esetet észleltünk, valamennyi esetben idősebb betegeknél, az egyetlen fiatal betegnél viszont a PRE-AZA kezelés rövid időtartama (2 hónap) miatt nem feltételezhető ok-okozati összefüggés a kezelés és a daganat kialakulása között. Fontos adat, hogy a kezelés ideje alatt, a teljes követési időben (átlag 3 év) összesen 10 alkalommal kényszerültünk az AZA végleges elhagyására. Az összes többi esetben a gyógyszer alacsonyabb dózisban, de visszaállítható volt anélkül, hogy a mellékhatások ismételten kialakultak volna.

A kezelési időszak végén elvégzett klinikai hatékonysági elemzés a MGFA klinikai kutatási ajánlásai alapján történt, a betegek 37%-át farmakológiai remisszióban találtuk (PR), 15% MM1, 13% MM2, 36% pedig MM3 csoportba tartozott. A betegek 83%-a javult, 14% nem változott és 3%-ban fordult elő MG exacerbatio. (76)

Klinikai vizsgálatunk az első, nagy myastheniás beteganyagon szisztematikusan elvégzett PRE-AZA mellékhatás elemzés. Megállapítottuk, hogy a kezelés biztonságos, a kialakuló mellékhatások többnyire enyhék és reverzibilisek.

Myastheniás krízis (MC) esetén akut légzési elégtelenség alakul ki a myastheniás betegeknél, alapbetegségükből adódóan, és emiatt gépi lélegeztetésre szorulnak. A betegség legsúlyosabb, potenciálisan életveszélyes szövődményéről van szó, mely a betegek 15-20%-ánál fordul elő. A MC mortalitása az ötvenes évek elején 80%-os volt, napjainkban ez Nyugat-Európában és az USA-ban 4-5% között mozog. (19, 49, 51, 104) Ugyanakkor a krízisek ismétlődésének kockázata meglehetősen magas – a betegek mintegy 1/3-ának ismétlődik a krízise – és az ismételt krízis mortalitási rizikója jelenleg is lényegesen magasabb, 29% körül mozog. (19) Egyértelmű tehát, hogy egy esetleges következő krízis kivédése, különösen az idős betegek esetében, alapvető jelentőségű. Mivel nem rendelkezünk olyan markerrel, ami alapján az első krízis kapcsán meg tudnánk mondani, hogy az adott beteg esetében fog-e a későbbiekben ismétlődni a krízis, célszerű ezen súlyos myastheniás szövődmény kialakulása esetén a betegeket minden esetben olyan kezelésre beállítani, ami alkalmas a következő krízis kivédésére. Az irodalomban a myastheniás krízissel foglalkozó cikkek általában a krízis során szükséges terápiáról, a krízisek szövődményeiről, és a lélegeztetés módozatairól szólnak. Nagyon kevés adat lelhető fel a szakirodalomban a MC természetes lefolyására, és még kevesebb a különböző kezelési stratégiák hosszú távú krízis-megelőző hatására vonatkozóan, sőt, egyes szerzők úgy vélekednek, hogy a MC kialakulása, legalábbis részben, független az alkalmazott immunoszuppresszív kezelésektől (11, 49). Egyetlen közlést találtunk, melyben egy multimodális kezelési sémát követően a betegeket hosszú ideig követték, és az utánkövetés során nem észleltek további kríziseket. Ez a vizsgálat azonban egyrészt mindösszesen 15 beteg bevonásával történt, másrészt pedig igen összetett, extrém drága kezelési módokat alkalmaztak: nagy dózisu immunoabszorpció eljárás antihuman-IgG adszorbenssel 1-5 napon keresztül, majd ivlg 0,3-0,5 g/kg adagban 5-7 napon keresztül, végül cyclophosphamid és prednizolon kombinációval végzett tartós immunoszuppresszió, a remisszió kialakulásáig. (116) A PRE-AZA kombinált immunoszuppresszív kezelés a mindennapokban alkalmazható, költséghatékony kezelési eljárás. A kezelés klinikai hatékonyságát korábban bizonyították a már említett randomizált-kontrollált

tanulmányokban (irodalom), saját, fent ismertetett eredményeink alapján pedig egyértelműen biztonságosnak is mondható a gyógyszer kombináció. Miután 1997-ben megkezdtek ezen kezelési séma szisztematikus alkalmazását súlyos myastheniás betegeinknél, azt tapasztaltuk, hogy néhány beteg, akik korábban ismételt krízisbe kerültek, és tartósan, szinte bennlakó módjára a kórházban éltek, csak a helyszín váltakozott az ITO és a Neurológia között, nos, ezek a betegek lassan talpra álltak, elhagyták a kórházat, és csak a 3 havi kontrollokra jártak vissza. Ekkor döntöttünk úgy, hogy szisztematikus megvizsgáljuk a PRE-AZA kezelés krízis-prevenációs hatását. A vizsgálat kontroll-csoportját azon betegek képezték, akik 1990-1996 között feküdtek kórházunkban MC miatt, mivel őket még nem állítottuk be tartós immunoszuppresszív, kombinált PRE-AZA kezelésre. 27 betegről rendelkezünk tartós követési adatokkal, ők kerültek ebbe a csoportba. 1997-2004 között 42 olyan beteget kezeltünk az ITO-n MC miatt, hogy már a krízis kapcsán beállítottuk őket a kombinált kezelésre, majd emissziójuk után prospektíven követtük tüneteik alakulását. A beteg bevonást 2004 decemberében zártuk le. Az adatok kiértékelése egyértelműen bizonyította, hogy a MC-ek száma szignifikánsan csökkent a PRE-AZA kezelésre beállított csoportban. A csökkenés a kezelés első 6 hónapja után vált szignifikánssá, a rövid-távú kezelésben nincs érdemi szerepe ennek a terápiának, ami vélhetően azzal a korábbról ismert ténnyel függ össze, hogy az AZA hatása 6-12 hónap után alakul csak ki (55, 58, 78, 84). A PRE hatásának kialakulását rövidebbre teszik, tehát eredményeinkből indirekt módon az is következik, hogy a PRE önmagában kevésbé hatékony, kevésbé alkalmas a krízisek kivédésére, mint a kombinált terápia. Korábbi vizsgálatok alapján ez már feltételezhető volt, csak nem a krízis-megelőző hatás, hanem a betegek funkcionális pontértékeinek vonatkozásában. Kezelt betegeink lényegesen kevesebb alkalommal kerültek vissza az ITO-ra, és szignifikánsan csökkent a lélegeztetési alkalmak száma is. Ugyanakkor az egy krízisre eső lélegeztetési idő nem változott érdemben, és a betegek állapotát értékelő funkcionális skálán sem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között, ami ismét csak azt bizonyítja, hogy a kezelés nem alkalmas a krízis időtartamának csökkentésére. A betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség egyetlen olyan tényezőben, klinikai, demográfiai adatban sem, amit a krízisek szempontjából fontosnak, rizikó-faktornak tartunk: a két beteg-csoportban hasonló arányban fordult elő thymoma, bulbaris tünetek, és hasonló volt az életkoruk is, mind a myasthenia kialakulásakor, mind a krízis jelentkezésének időpontjában,

hasonló kezelést kaptak a krízist megelőzően és a krízis alatt. Az egyetlen különbség a két csoport között a tartósan alkalmazott PRE-AZA kezelésben rejlik. Külön érdekesség, hogy bizonyítást nyert a korábban csak sejtett, ill. feltételezett változás, miszerint az ismételt kríziseken átesett betegekben is hat a kezelés. Ugyanazon betegek, akik betegségük természetes lefolyásából adódóan korábban ismételt krízisbe kerültek, a kezelés beállítása után – erre azokban az esetekben került sor, amikor az adott betegnek a soron következő krízise már az 1997-2004 közötti időszakra esett, tehát átkerültek a kezelt csoportba – betegségük „szelídült”, további krízisek nem jelentkeztek (egyetlen kivételtől eltekintve). Az alacsony esetszám miatt ezeket az adatokat statisztikailag nem tudtuk külön elemezni, értékelni, de mindenképp azt sugallják, hogy a kezelés megváltoztatta a betegség természetes lefolyását, és ezen súlyos, ismétlődő krízisekkel járó esetekben is alkalmas a következő krízis kivédésére.

Vizsgálatunkkal elsőként bizonyítottuk, hogy a PRE-AZA kombináció, költséghatékony és biztonságos terápia, ami a myastheniás krízisek ismétlődésének kockázatát jelentősen csökkenti.

Sclerosis multiplex

Az SM a KIR gyulladással járó betegsége, mely részben genetikai hátterű, heterogén betegség. Típusos kórlefordulású és típusos betegcsoportot érintő esetekben könnyen diagnosztizálható, olykor azonban differenciáldiagnosztikai nehézségek is adódhatnak. Az SM egyik gyakori tünete az opticus neuritis (ON). 100 izolált ON eset közül a betegek mintegy 1/3-ban alakul ki klinikailag definitív SM 2-3 éven belül (36). Egy nagy amerikai tanulmány szerint (115) az ON esetek 12,5%-ból neuromyelitis optica, 14,4%-ból pedig SM alakul ki öt éven belül. A súlyos, gyors progressziójú ON esetén gyakoribbnak találták a demyelinációs betegség kialakulását a későbbiekben. Ugyanakkor a kétoldali opticus laesiók és a szemfenéki pangás fordítottan arányosak az SM kialakulásának gyakoriságával. (86) Kétoldali, izolált látóideg-károsodást okoz a mitochondriális pontmutáció következtében kialakuló LHON is, melynek fontos szerepe van a kétoldali látóideg károsodások differenciál-diagnosztikájában. A LHON hazai diagnosztikájának alapfeltétele volt a patogén LHON-pontmutációk molekuláris genetikai kimutatásának laboratóriumi

beállítása, hogy genetikailag igazolt esetek álljanak rendelkezésünkre. (43, 44) Ma már rutinszerűen végzik e teszteket, ami lehetővé tette a további kutatásokat. A LHON vonatkozásában néhány fontos kérdés még megválaszolatlan, többek között az is, hogy a mutációk milyen molekuláris biológiai mechanizmuson keresztül vezetnek a klinikai tünetekhez. Amit tudunk, hogy valamennyi ismert mutáció (11778, 3460 és 14484) az I. légzési komplex, azaz a NADH-dehidrogenáz enzim egyes alegységeit kódoló génszakaszra esik. A mutációk az I. komplex katalitikus aktivitásának változó mértékű csökkenését okozzák (max. 60%-os) a különböző szövetekben. A csökkent mitochondriális energiatermelésen kívül az I. komplex aktivitásának károsodása a szabadgyök képződés fokozódásához és a lipid peroxidáció beindulásához vezet. (6, 102, 105). Vizsgálatunkban jelentős α -tocopherol koncentráció csökkenést találtunk a genetikailag igazolt, 11778 mutációt hordozó LHON betegek és genetikailag érintett, de tünetmentes rokonaik plazmájában, ami azt jelezheti, hogy az érintett szövetek nagyobb mértékben használják fel az antioxidáns hatású α -tocopherolt, ill. az α -tocopherol a primer gyökbefogó molekula, mely az I. légzési komplex deficiencia következtében kialakuló fokozott szabad-gyök eltakarításban szerepet játszik.

Mióta a LHON genetikai diagnózisa ismert, a klinikai kép kiszélesedett, a típusos látásromlás mellett egyéb neurológiai tünetek társulását is leírták. Sclerosis multiplexhez hasonlatos kórkép társulása az egyik leggyakoribb forma, másrésztől SM-es betegeknél előforduló súlyos, kétoldali opticus károsodás esetén olykor igazolható volt a LHON mutációk jelenléte (43, 44). Az irodalmi adatok ismeretében szerettük volna feltérképezni beteganyagunkban a LHON-val asszociálódó egyéb neurológiai kórképek, elsősorban az SM előfordulását. 39 genetikailag igazolt LHON mutációt hordozó egyént, köztük 12 LHON-ban szenvedő beteget és 27 hozzátartozót vizsgáltunk meg neurológiailag. Két betegnél találtunk multifocalis neurológiai tüneteket a kétoldali opticus károsodáson kívül. Mindketten nőbetegek voltak (a LHON férfiakban lényegesen gyakoribb), egyikük homoplazmikus 11778, másikuk homoplazmikus 14484 mutáció hordozó volt. Mindkét beteg esetében SM-re jellemző hullámzó kórlefolást, majd a kórkép későbbi lefolyása során halmozódó neurológiai tüneteket találtunk, egyik esetben intrathecalis IgG szintézis is igazolódott, az MR-en pedig multiplex fehérállományi laesiók mutatkoztak. 37 betegnél nem találtunk neurológiai tüneteket, ennek ellenére 10 esetben végeztünk koponya MRI vizsgálatot, mely minden esetben negatív volt.

A LHON és az SM-szerű tünetek együttes előfordulása betegeink esetében lehet véletlenszerű is, de figyelembe véve az epidemiológiai adatokat, valószínűbbnek tűnik, hogy a két kórkép egymással összefügg. A neurológiai tünetek kialakulásának patomechanizmusa nem ismert a genetikailag definitív LHON esetekben. Elméletileg a patogén LHON mutáció következtében a nervus opticusok érzékenyebbek lehetnek egyéb károsító tényezőkre, pl. az SM-re jellemző demyelinisatorra. Másfelől viszont nem tisztázott, hogy a LHON-val asszociálódó SM-szerű tünetek hátterében valóban SM áll, vagy esetleg a mitochondriális mutáció okozta anyagcsere-zavar következtében lépnek fel az SM-szerű tünetek. Ezen ritka, komplex klinikumú esetek vizsgálata közelebb vihet bennünket mindkét betegség patomechanizmusának megértéséhez.

Az SM-ben alkalmazott immunmoduláns kezelések (glatiramer acetat, interferon beta-1b és interferon beta-1a) hosszú távú vizsgálatai szerint mintegy 30-40%-os a kezelésből „kieső” betegek aránya. (22, 35) Ugyanakkor, tanulmányunkat megelőzően nem történt szisztematikus vizsgálat arra vonatkozóan, hogy milyen következményekkel jár az immunmoduláns kezelés megszakítása, és az sem ismert, hogy van-e a kezelésnek prolongált hatása a megszakítás után. Vizsgálataink eredményei mindkét kérdésre azt a választ sugallják, hogy a kezelés megszakítását követően rövid időn belül az SM természetes kórlefolására jellemző relapsus-ráta visszatér, a kezelésnek prolongált hatása nincs. A progresszió ütemének csökkenése, és a betegek állapotának stabilizálódása csak folyamatos, megszakítás nélküli tartós immunmoduláló kezelés mellett várható.

Az SM genetikai epidemiológiáján belül a familiáris SM kutatások, az ikertanulmányok és az adoptált rokantanulmányok fontos részterületet képviselnek. A fogékonyság genetikai összefüggéseit bizonyítja a tény, hogy a familiáris gyakoriság az első-harmadfokú rokonokban 5-20% között mozog a különböző irodalmi adatok szerint. A korra számított kockázat legnagyobb testvérekben (3%), majd a szülőkben és gyermekekben (2%) és ritkább a másod- illetve harmadfokú rokonokban (16, 29, 94). Nielsen adatai szerint az SM betegek első fokú rokonaiban a teljes élettartamukra vonatkozó rizikó 2.9% nők és 2.8% férfiak esetében. (80) Magyarországi epidemiológiai adatok korábban nem voltak ismeretesek a familiáris SM előfordulására vonatkozóan. 1500 beteget vizsgáltunk, ők a magyar betegek

közel 25%-t teszik ki. Ezen betegek körében a familiaris halmozódás 2% volt, tehát alacsonyabbnak bizonyult, mint az irodalomban közölt adatok (29, 94). Ennek egyik oka a hazánkban alacsonyabb betegség prevalencia lehet (9). Ezt az elméletet támogatja az a megfigyelés, hogy az ikrekben a betegség penetranciája korrelál az adott terület SM prevalenciájával (91). Elképzelhető az is, hogy a szuszceptibilitási és a rezisztencia gének előfordulási gyakorisága és eltérő öröklődése miatt tér el a gyakoriság a többi populációtól. A rezisztencia gének gyakoribb előfordulása pl. alacsonyabb familiaris előfordulási arányt eredményezhet, még a magasabb rizikójú területeken is, a rezisztencia és szuszceptibilitási gének öröklődési mintázatától függően.

A rezisztencia és szuszceptibilitási allélek alakítják ki az individuális autoimmunitás iránti fogékonyságot, ami alapján eldől, hogy manifesztálódik-e az adott környezetben a betegség. A CTLA4 gén az egyik legfontosabb közös autoimmun gén-jelölt (15), polimorfizmusát számos autoimmun betegségben vizsgálták, összefüggést találtak pl. autoimmun thyroiditisszel, diabétesszel (106). A CTLA4 régió az SM állatmodelljére, kísérletes agyvelőgyulladásra fogékonysággal asszociálódik kongén egerekben. Differenciáltan expresszálódó CTLA-4 izotípusokkal és ICOS expresszióval a fogékonyság szintén asszociált (38, 109). A CD28/CTLA4/ICOS géncsoport polimorfizmusát SM-ben is intenzíven vizsgálták, ellentmondásos eredmények születtek (12, 17, 64). Ezért három különböző európai SM populációban vizsgáltuk a gén két polimorfizmusát. Nem tudtunk kimutatni összefüggést az SM szuszceptibilitással, a különböző klinikai kórlefordulási formákkal, betegség progresszióval és betegség kezdettel. A CT60*G/G genotípus kissé magasabb arányban fordult elő mind a három populáció SM betegeiben. A német betegeken a +49A/G*g-CT60*G haplotípus ugyancsak némileg gyakoribb volt, mint az egészséges populációban, ugyanez a különbség azonban nem volt kimutatható a magyar és a lengyel populációban. Egyik különbség sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Negatív eredményeink jól korrelálnak az általunk elvégzett, és az irodalomban fellelhető, több vizsgálat eredményeit összevonó meta-analízisek eredményeivel (85) Vizsgálatunkban nem osztottuk alcsoportokra a betegeket, ugyanakkor bizonyos SM szubfenotípusok: familiaris halmozódású SM, vagy más autoimmun kórképek társulása esetén nagyobb eséllyel találhatunk közös

autoimmun polimorfizmusokat (4), tehát vizsgálatunk alapján egy esetleges gyenge asszociáció nem zárható ki teljes mértékben.

Az IL-23/IL-17 cytokin vonal fontos szerepet játszik több autoimmun betegség kialakulásában. 223 RR SM-ben szenvedő magyar betegben és 200 egészséges kontrollban vizsgáltuk a C2370A SNP prevalenciáját, melynek asszociációját nemrég több autoimmun betegségben mutatták ki, így közös autoimmun gén lehet. 223 SM betegben az AA genotípus szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint a 200 egészséges kontrollnál. Az AA genotípus jelenléte kétszeres rizikót jelent az SM kialakulására vonatkozóan. Ugyancsak gyakrabban fordult elő AA genotípus azoknál a betegeknél, akiknél a liquorban OGP volt kimutatható. A HLA-DR15-pozitív és negatív alcsoportokat, ill. a nőbetegeket külön elemezve, és az egészségesekhez viszonyítva nem találtunk szignifikáns különbséget. A szekunder progresszív kórlefolyással sem igazolódott asszociáció. Eredményeink azt mutatják, hogy a RR SM és az IL23R gén C2370A polimorfizmusa között létezik összefüggés. A szuszeptibilis genotípus megjelenése esetén az SM kockázata a kétszeresére nő. A szuszeptibilitás független a HLA-DRB1*1501 pozitivitástól, ami arra utal, hogy inkább a cytokin reakciók érintettek, nem pedig az autoantigének prezentációja. Korábbi vizsgálatok alapján is feltételezték már, hogy az IL-23/IL-17 tengely fontos szerepet játszik SM-ben. Az IL-17 mRNS-t expresszáló mononucleáris sejtek száma megnő SM-ben, elsősorban relapszus alatt és a liquorban (71). Az SM-es plakkokban pedig az IL-17 transzkriptumokat találták emelkedettnek (63). A legújabb adatok a dendritikus sejtek (DC) fokozott IL-23 szekréciójáról és a T-sejtek fokozott IL-17 termeléséről számolnak be SM-es betegekben, amit a DC-ek IL-10 termelése is befolyásolhat. (107). Az IL-17-nek szerepe lehet még a vér-agy gát károsodás kialakulásában is (46). Mivel a Th17 sejtek túléléséhez és expansiójához az IL-23 szükséges, és a folyamat az IL23R útvonalon keresztül zajlik (53), vizsgáltuk, a vér-agy gát károsodás és az IL23R polimorfizmus esetleges asszociációját. Az AA genotípus nem asszociálódik a magas liquor/szérum albumin aránnyal RR SM-ben, bár szignifikánsan gyakrabban fordult elő az OGP pozitív betegeknél. Opticospinalis SM-ben a liquor IL-17 szintjét szignifikánsan magasabbnak találták (46). 20 olyan betegünk volt, akinek túlnyomórészt opticospinalis tünetei voltak, ugyanakkor a Devic-syndroma diagnosztikus kritériumait nem elégtették ki (114). Közülük senkinél nem találtunk AA genotípust, a CC és a CA genotípusok pedig egyenlő arányban voltak jelen. Nemrégiben közölték az A2370A genotípus és a gyulladáso

béltbetegség, valamint a rheumatoid arthritis és a psoriasis asszociációját, a mi eredményeink pedig az SM-mel való kapcsolat mellett szólnak. Ugyanakkor SLE-ben és sclerodermában nem találtak asszociációt, ami arra utal, hogy ez a polimorfizmus inkább a cellularis immunitással jellemzett autoimmun betegségekkel mutat összefüggést, nem pedig a túlnyomórészt humorális immunreakciókat involváló kórképekkel (15, 28, 34, 95).

Az iker-vizsgálatok az SM genetikában fontos szerepet játszanak. Mint korábban említésre került, a monozigóta ikrek konkordanciája 25-30% körül mozog, szemben a dizigóta ikrekével, ami csak 2-5%.⁽⁹³⁾ Ez a különbség is arra utal, hogy több szuszeptibilitás gén felelős a betegség kialakulásáért. A szuszeptibilitás gének szabályozása multiplex hálózatokat feltételez. Ezen gén-hálózatok komplex vizsgálatán keresztül közelebb juthatunk a szuszeptibilitás gének azonosításához. A potenciális szuszeptibilitás gének egyik csoportját az immunfunkciókat befolyásoló gének alkotják. A CD3+ T sejtek gén-expressziójának tanulmányozása segíthet a sclerosis multiplexben kórosan szabályozott, deregulált gének molekuláris hálózatának azonosításában. Monozigóta magyar ikerpárok DNS microarray analízisével a három konkordáns és egy diszkordáns ikerpár összehasonlítását követően több transzkripciós faktor szerepét vetettük fel. Az Ets transzkripciós faktor család különböző ko-regulatoros faktorokkal együttműködve a sejtosztódásban, differenciálódásban, transzformációban és apoptózisban szerepet játszó gének expresszióját szabályozza (100). Az Ets-1 például alapvető szerepet játszik a T-sejtek túlélésében és differenciálódásában. (75). Az Ets transzkripciós faktor család irányítja a thymusban a saját-antigének (self-antigens) expresszióját szabályozó autoimmun regulátor gén (AIRE) expresszióját, mely folyamat potenciálisan az SM patogenezisében is szerepet játszhat. (74). A népes NF- κ B család a veleszületett és az adaptív immunitás, sejt proliferáció és apoptózis egyik központi szabályozója (5). Ezidáig több mint 150 target-gént azonosítottak az NF- κ B családból (83). Az NF- κ B target gének egy jelentős alcsoportja, köztük két proinflammatoros cytokin, a TNF- α és az IL-1 β az NF- κ B expresszióját aktiválják, amivel a gyulladós reakció felerősítését és folyamatosságát biztosító pozitív szabályozó kört hoznak létre (5). A család egyéb tagjai, a RelA, c-Rel és p50 az aktív SM-es laesiók makrofágjaiban mutatnak fokozott expressziót (39). A plakk szélén, a túlélő oligodendrogliaokban a RelA ugyancsak fokozottan expresszálódik (12). Az NF- κ B egyik közvetlen target génje, az NR4A2 nuclearis receptor igen jelentős mértékben expresszálódik

kezeletlen SM-es betegek CD3⁺ T sejtjeiben (96, 97). Az NFκB1 gén deficiencia állatmodelljében rezisztencia alakul ki az EAE-szel szemben, szelektív NF-κB-gátlók in vivo adása pedig kivédi az állatokban az EAE kialakulását (41, 82). Ezen megfigyelések mind arra utalnak, hogy az NF-κB kóros regulációja az SM patogenezisében alapvető szerepet játszik.

Az új bioinformatikai megközelítéssel elvégzett vizsgálat eredményeiből logikusan következik a hipotézis, hogy a komplex transzkripciós szabályozási hálózat kóros regulációja hozzájárul a patogén T sejt válasz kialakulásához SM-ben.

ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Generalizált, MGFA Klinikai Klasszifikáció szerint III-IV-V csoportba tartozó, azaz középsúlyos és súlyos myastheniában szenvedő betegeknél a kombinált prednisolon-azathioprin (PRE-AZA) immunmoduláló kezelés hosszú távú alkalmazása jól tolerálható, biztonságos és jelentős klinikai javulást eredményez. Nagy beteganyagon igazoltuk a hosszútávú PRE-AZA kezelés biztonságosságát és hatékonyságát. Az AZA tartós adása lehetővé teszi a szteroid adagjának csökkentését, az esetek túlnyomó részében annak elhagyását, ami igen fontos, mivel a kezelés mellékhatásainak túlnyomó többsége a szteroid kezelés következtében alakul ki.
2. Myastheniás krízis után feltétlenül szükséges a hosszú távú immunosuppresszív kezelés, a PRE-AZA kombináció alkalmas a krízisek ismétlődésének kivédésére. Elsőként vizsgáltuk és igazoltuk nagy beteganyagon, hosszútávú követés során, hogy a PRE-AZA kezelés hatékonyan csökkenti az ismételt krízisek kialakulásának gyakoriságát.
3. A LHON differenciál-diagnosztikai jelentőséggel bír SM-ben, ugyanakkor LHON és SM, ill. SM-szerű tünetek együttesen is előfordulhatnak. A LHON biokémiai hátterének vizsgálata további adatokat szolgáltat a genetikai hátterű kórkép patogenezisének tisztázásához. Elsőként vizsgáltuk a magyar LHON betegek körében az egyéb neurológiai, SM-szerű tünetek előfordulását.
4. Sclerosis multiplexben az immunmoduláló kezelés tartós, folyamatos alkalmazásával érhető csak el a betegség aktivitásának és progressziójának mérséklése. Kimutattuk, hogy a kezelés elhagyását követően a betegek relapszus rátája visszatér a kiindulási szintre.
5. Elsőként végeztünk epidemiológiai vizsgálatot a magyarországi familiáris SM előfordulásának feltérképezésére. A familiáris SM előfordulási gyakorisága

eddig vizsgálatunk alapján 2% körül mozog. A familiáris esetek felkutatása lehetőséget ad további genetikai vizsgálatokra.

6. Az SM szerteágazó genetikai vizsgálataiban az iker-vizsgálatok és a potenciális szuszceptibilitás gének vizsgálata kiemelkedő jelentőségű. Utóbbiak fontos csoportját alkotják az immunfunkciókat befolyásoló gének, melyek SNP-i asszociálódhatnak SM-mel, és szerepet játszhatnak a kórkép kialakulásában. Ennek komplex vizsgálatára SM szövetbankot alakítottunk ki.

7. A magyar SM populációban elsőként vizsgáltuk a HLA-DRB1*1501 genotípus gyakoriságát. Kimutattuk, hogy a *CTLA4* CT60 SNP nem asszociálódik SM-mel, az IL-23 receptor gén 3'UTR C2370A allélje viszont kb. kétszeres kockázatot mutat RR SM-mel és kb 2,5-szeres kockázatot intrathecalis immunválaszra. SM-es ikerpárok vizsgálatával kóros transzkripciós szabályozási körök, molekuláris hálózatok meglétét igazoltuk SM betegek CD3⁺ T-sejtjeiben.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Rendhagyó módon mindenekelőtt köszönetet szeretnék mondani **Édesapámnak**, mert az ő biztatása, bizakodása és a neki tett ígéretem nélkül soha nem vágtam volna bele a jelen dolgozathoz vezető hosszú munkába.

Illés Zsolt docens témavezetőm hatékony segítségével, szerteágazó és mindenre kiterjedő tudása, alapossága nélkül nem valósulhatott volna meg ez a munka.

Komoly Sámuel professzor úrtól tanultam szinte mindent, amit a gyógyításról, neurológiáról, klinikai kutatásról tudok, az ő emberi, szakmai hozzáállása egész pályámat meghatározta. Hálás köszönettel tartozom neki ezért!

Sokan mások is **hozzájárultak munkájukkal** a dolgozat alapját képező tudományos kutatásokhoz. Köszönet illeti: Péterfalvi Ágnes, Szereday Lászlót, Pál Józsefet, Meleg Bélát (PTE), Rajczy Katalint (Budapest), Bernhard Grevet, Arthur Melms (Tübingen), Angela Vincentet (Oxford), Takashi Yamamuát (Tokyo), Tordai Attilát (Budapest), Karcagi Veronikát, Horváth Ritát (Budapest), Bencsik Krisztinát, FricskaNagy Zsanettet és Klivényi Pétert (SZOTE).

Férjem, **Pánczél Gyula** nem csak biztatásával és támogatásával, hanem effektív segítségével, szakmai és számítástechnikai közreműködésével is hozzájárult a dolgozat megszületéséhez, hálás köszönetem illeti őt ezért.

Gyermekeimtől ezúton szeretnék bocsánatot kérni az időért, amit a munkára, nem pedig rájuk fordítottam, ugyanakkor köszönöm a megható biztatást, amit tőlük kaptam. **Édesanyám** „háttér” segítségével, az otthoni terhek megosztása ugyancsak hozzájárult a munka elkészüléséhez.

Köszönöm **dr. Gerő Gábor** főigazgató úr támogató hozzáállását, a tudományos tevékenységhez biztosított időt, mellyel lehetővé tette számomra, hogy a közkórházi munkával járó, megterhelő napi rutin mellett, ill. annak ellenére elkészüljön ez a dolgozat.

Köszönöm **valamennyi kollegámnak**, elsősorban Kása Krisztiánnak, Lovas Gábornak, Matolcsi Juditnak, Jakabné Margónak, Fornádi Lászlónak és Szabó Györgyinek, hogy segítették munkámat, ill. dolgoztak helyettem is, amikor a dolgozattal kapcsolatos munka miatt távol voltam, és tolerálták tudományos tevékenységemet. Köszönöm Bérczy Ildikónak a dolgozat nyelvi lektorálását.

Végül, de nem utolsósorban köszönettel tartozom **betegeimnek**, hisz róluk szól, és értük történt ez a munka, így nélkülük nem valósulhatott volna meg.

A dolgozat alapjául szolgáló saját közlemények

Folyóiratcikkek

1. R.Horváth, A. Abicht, E.A Shoubbridge, V. Karcagi, **C. Rozsa**, S. Komoly, H. Lochmüller. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) presenting as demyelinating disease of the CNS. **Journal of Neurology**, 2000;247:65-67
IF 2,061
2. P. Klivenyi, E Karg, **Cs Rozsa**, R Horvath S Komoly, I Nemet, S Turi, L Vecsei. α -Tocopherol/lipid ratio in blood is decreased in patients with Leber's hereditary optic neuropathy and asymptomatic carriers of the 11778 mtDNA mutation; **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 2001;70:359-362
IF 3,024
3. **C. Rozsa**, G. Lovas, L. Fornadi, G. Szabo and S. Komoly.: Safety of long-term combined immunosuppressive treatment in myasthenia gravis – analysis of adverse effects of 163 patients. **Eur J Neurol**. 2006;9:947-952
IF 2,437
4. Friczka-Nagy Z, Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Honti V, Csépany T, Dobos E, MátyásK, **Rózsa C**, Komoly S, Vécsei L Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary **Mult Scler**. 2007 Mar;13(2):260-1. Epub 2007 Jan 29.
IF 2006-ban 2,773
5. Bencsik K, Friczka-Nagy Z, Csépany T, Mátyás K, Dobos E, **Rózsa C**, Semjén J, Rajda C, Füvesi J, Török M, Vécsei L. Effects of interrupted immunomodulant therapy on the neurological state of multiple sclerosis patients **J Neurol Sci**. 2007 260 (1-2): 296-297.
IF 2006-ban 2,412
6. Greve B, Simonenko R, Illes Z, Peterfalvi A, Mycko MP, **Rozsa C**, Selmaj KW, Bauer P, Berger K, Weissert R.. Multiple sclerosis and the putative autoimmunity SNP CT60: no association in patients from Germany, Hungary and Poland. **Mult Scler**, 2008 14(2): 153-158
IF 2006-ban 2,773
7. Illes Z, Safrany E, Peterfalvi A, Magyar L, Farago B, Pozsonyi E, **Rozsa C**, Komoly S, Melegh B. 3'UTR C2370A allele of the IL-23 receptor gene is associated with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurosci Lett**, 2008, 431:36-38.
IF 2006-ban 2,092
8. Satoh J, Illes Z, Peterfalvi A, Tabunoki H, **Rozsa C**, Yamamura T. Aberrant transcriptional regulatory network in T cells of multiple sclerosis. **Neurosci Lett**, 2007, 422:30-33.
IF 2006-ban 2,092

9. **C Rozsa**, Mikor A, Kasa K, Illes Z, Komoly S. Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis. Submitted.

Kongresszusi absztraktok

1. **Cs. Rozsa**, L. Fornadi, G. Szabo, S. Komoly; Side effects of long-term immunosuppressive treatment in myasthenia gravis – follow-up of 163 patients; Journal of Neurology Volume 250;Suppl.2 May 2003;
2. **Rózsa CS**, Fornádi L, Szabó G, S. Komoly S.: Evidence of safety of combined immunosuppressive treatment of myasthenia gravis in a large patient population. European Journal of Neurology 10 (S1):120 2006
3. **Rozsa C**, Panczel G, Krupai F, Kaposzta Z, Komoly S: Combined immunosuppressive treatment after myasthenic crisis – effects on the long-term outcome. J of Neurol (2006) 253(Suppl 2): II/107
4. Illes Z, Faragó B, Péterfalvi Á, Magyar L, Pozsonyi É, **Rózsa-C**, Komoly S, Melegh B. 3'UTR C2370A allele of the IL-23 receptor gene is associated with relapsing-remitting multiple sclerosis. A Magyar Immunológiai Társaság XXXVI. Vándorgyűlése, Hajdúszoboszló, 2007. Október 17-19. Magy Immunol/hun Immunol, 2007, 6:21
5. Illes Z, Greve B, Simonenko R, Péterfalvi Á, Hamdi N, Mycko MP, Selmaj KW, **Rózsa C**, Rajczy K, Bauer P, Berger K, Weissert R. Multiple sclerosis and the *CTLA4* autoimmunity polymorphism CT60 in patients from Germany, Hungary and Poland. A Magyar Immunológiai Társaság XXXVI. Vándorgyűlése, Hajdúszoboszló, 2007. Október 17-19. Magy Immunol/hun Immunol, 2007, 6:22
6. Satoh J, Péterfalvi Á, Tabunoki H, **Rózsa C**, Yamamura T, Illés Z. T cell gene expression profiling of monozygotic twins suggests a role of aberrant transcriptional regulatory network in the pathogenesis of multiple sclerosis. A Magyar Immunológiai Társaság XXXVI. Vándorgyűlése, Hajdúszoboszló, 2007. Október 17-19. Magy Immunol/hun Immunol, 2007, 6:39
7. **Rózsa C**, Vincent A, Lang B, Arányi Z, Kovács GG, Komoly S, Illés Z. Paraneoplastic chronic demyelinating neuropathy and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with multiple anti-neural antibodies and small-cell lung cancer. A Magyar Immunológiai Társaság XXXVI. Vándorgyűlése, Hajdúszoboszló, 2007. Október 17-19. Magy Immunol/hun Immunol, 2007, 6:38
8. Illes Z, Farago B, Peterfalvi A, Magyar L, Pozsonyi E, **Rozsa C**, Komoly S, Melegh B. 3'UTR C2370A allele of the IL-23 receptor gene is associated with relapsing-remitting multiple sclerosis. ECTRIMS, Prague, 2007.október 11-14. Mult Scler, 13(Suppl 2):S202
9. Satoh J-I, Péterfalvi Á, Tabunoki H, **Rózsa C**, Yamamura T, Illés Z. Monozygota ikerpárok T sejtjeinek gén expressziós vizsgálata a sclerosis multiplex patogenezisében aberráns jelátviteli hálózatra utal. Neurogenetika a klinikai gyakorlatban. A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konferenciája. Velence, 2007. szeptember 7-8.
10. Illés Z, Greve B, Simonenko R, Péterfalvi Á, Hamdi N, Mycko MP, Selmaj

- KW, **Rózsa C**, Rajczy K, Bauer P, Berger K, Weissert R. Sclerosis multiplex és a CTLA4 CT60 polimorfizmusa német, magyar és lengyel betegekben. Neurogenetika a klinikai gyakorlatban. A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konferenciája. Velence, 2007. szeptember 7-8.
11. Illés Z, Faragó B, Péterfalvi Á, Magyar L, Pozsonyi É, **Rózsa C**, Komoly S, Meleg B. Az IL-23 receptor gén 3'UTR C2370A allélja relapszáló-remittáló sclerosis multiplex-szel asszociált. Neurogenetika a klinikai gyakorlatban. A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konferenciája. Velence, 2007. szeptember 7-8.
12. **Rózsa C** and Illés Z. Paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome and CIDP associated with multiple antineural antibodies and small-cell lung cancer. Pécs-Tübingen Neuroimmunology Days 2007, Pécs, 2007. Április 13-14.
13. **Rózsa C**, A. Vincent, Z. Arányi, G.G. Kovacs, S. Komoly, Z. Illés Paraneoplastic chronic demyelinating neuropathy and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with multiple anti-neural antibodies and small-cell lung cancer; 18th Meeting of the European Neurological Society Nice, 7 - 11 June 2008

Egyéb közlemények

Folyóiratcikkek

1. **Rózsa C**, G. Kis, S. Komoly an the Hungarian Myasthenia Thymoma Research Group. Myasthenia in a patient with sarcoidosis and schizophrenia. **Clin Neurosci/Ideggy Szle** 2004;57(7-8):242.244
2. **Rózsa C**, Aranyi Z, Vincent A, Kovacs GG, Komoly S, Illes Z. Paraneoplastic CIDP and LEMS associated with multiple antineural antibodies and small-cell lung cancer. Közlésre előkészítve - **Ideggyógyászati Szemle**
3. **Rózsa Cs**, Asbót R, Barsi P, Blaskó Gy, Komoly S; Medialis thalamus lágyulás, pitvari septum aneurysma és thrombocytá-hyperaggregabilitás együttes előfordulása – esetismertetés; **Ideggy. Szle** 1994;47 (9-10)
4. Folyovich A, **Rózsa Cs**, Horváth Gy, Kenéz J, Tranziens ischaemiás attack tüneteivel kezdődő intracerebralis cavernoma esete. *Lege Artis Medicinae*, 1992;2(12):1144-1149;
5. **Rózsa Cs.**: Myasthenia gravis. *Focus Medicinae* 2003;5:11-14
6. Komoly S., **Rózsa Cs.**: Myasthenia gravis etiológia és epidemiológia, diagnózis és terápia *Medical Digest* 2004:1:2-4
7. Csaplár M., Juhász M., Müzes Gy., Jakab Cs., Arányi Zs., **Rózsa Cs.**, Molnár B., Komoly S., Pápay J., Zágoni T., Herszényi L., Tulassay Zs., Coeliakia és myasthenia gravis együttes előfordulása. *Orv Hetil.* 2006;147:841-844.
8. **Rózsa Cs.**: A neuromuscularis transzmisszió zavarai.. *Orvosképzés* 2006;5:350-352
9. **Rózsa Cs.** Myasthenia gravis. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2007;4:269-275

Könyvfejezetek

1. **Rózsa Cs.:** Myasthenia gravis Vitalitás Betegségenciklopédia, Neurológia (Szerk.: Komoly S) Springer 2002, 775.-778.
2. **Rózsa Cs.:** Lambert-Eaton myasthenia szindróma Vitalitás Betegségenciklopédia, Neurológia (Szerk.: Komoly S) Springer 2002., 761. old.,
3. **Rózsa Cs.:** Autoimmun neuromyotonia Vitalitás Betegségenciklopédia, Neurológia (Szerk.: Komoly S) Springer 2002, 716. old.,
4. **Rózsa Cs.:**Depresszió, fatigue és fájdalom sclerosis multiplexben. Vécsei-Komoly (szerk) Sclerosis multiplex, Budapest 2003 Therapia Kiadó

IRODALOMJEGYZÉK

1. Ackerman's Surgical Pathology, Chapter 8: Mediastinum
2. Andersson M, Alvarez Cermeno J, BernadiG, (1994) Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 57: 897-902.
3. Az Egészségügyi Minisztérium Klinikai irányelvei a Sclerosis multiplex kezelésére. Készítette a Neurológiai Szakmai Kollégium. 2006
4. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, Lincoln RR, Caillier S et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:924-31
5. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B and c-jun transcription factors in multiple sclerosis lesions. Implications for oligodendrocyte pathology. *Am J Pathol* 1999;155:1433-1438
6. Barrientos A, Moraes CT. Titrating the effects of mitochondrial complex I impairment in the cell physiology. *J Biol Chem* 1999;274:16188-97
7. Beck RW, Cleary PA, Anderson Jr MM, et al (1992) A randomised controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis: the Optic Neuritis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 326: 581-588.
8. Bedlack RS, D.B. Sanders: How to handle myasthenic crisis; *Postgraduate Medicine* 2000, 107;4:211-222.
9. Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Klivényi P, Járdánházy T, Török M et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrád County, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46: 206-209
10. Bencsik K, Rajda C, Klivenyi P, Járdánházy T, Török M, Vécsei L. The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta Neurol Scand* 1998;97:315-19
11. Berrouschot J., Baumann I., Kalischewski P., Sterker M., Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med.* 1997;25(7):1228-1235

12. Bonetti A, Reunanen K, Finnila S, Koivisto K, Wikstrom J, Sumelahti ML et al. A two-stage study on multiple sclerosis susceptibility and chromosome 2q33. *Genes Immun* 2004;5:142-6
13. Bonetti B, Stegagno C, Cannella B, Rizzuto N, Moretto G, Raine CS. Activation of NF- κ B and c-jun transcription factors in multiple sclerosis lesions. Implications for oligodendrocyte pathology. *Am J Pathol* 1999;155:1433-1438
14. Brand O, Gough S, Heward J. HLA, CTLA-4 and PTPN22: the shared genetic master-key to autoimmunity? *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-15
15. Capon F, Meglio PD, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, Timms K, Gutin A, Abkevic V, Burden AD, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC, Nestle FO. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12BB) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007; epub ahead of print
16. Carton H, Vlietinck R, Debruyne J, Dekeyzer J, D'Hooghe M, Medaer R et al. Recurrence risk of MS in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:329-333
17. Castelli L, Comi C, Chiochetti A, Nicola S, Mesturini R, Giordano M et al. ICOS gene haplotypes correlate with IL10 secretion and multiple sclerosis evolution. *J Neuroimmunol* 2007;186:193-8
18. Chavis P.S., D. E. Stickler, A. Walker. Immunosuppressive or Surgical Treatment for Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 2007.64;1792-1794
19. Cohen M.S., D. Younger: Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death; *Ann N Y Acad of Sci*:2003, 998:670-677
20. Confavreux C, Sadiere P, Grimaud J, Moreau Th, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 1996;46:1607-1612
21. Connel WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-1252
22. Coppola G, Lanzillo R, Florio C, Orefice G, Vivo P, Ascione S et al. Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13:1014-21

23. Czopf J, Bors L, Szalai F. Intravénás immunglobulin terápias értéke autoimmun polyneuropathiákban és myasthenia gravisban. *Focus Medicinae* 2002.1:19-26
24. Csépany Tünde- Illés Zsolt Myasthenia gravis (MG); Klinikai neuroimmunológia, 2005 Kiadó: Matyus-BENTEN 225.-260
25. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*. 2004; 19;291(19):2367-75
26. Diószeghy Péter. Elektromiográfia a XXI. Században. *Ideggyógyászati Szemle*. 2005;58(11-12):403-14
27. Drachman D.B. Myasthenia gravis, *The New Engl. J. Med.*1994;330:1797-810
28. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, et al. Genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-1463
29. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ: A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995;377:150-51
30. EFNS Task Force Article. Deisenhammer F et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:913-922.
31. EFNS Task Force Article. Filippi M et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13:313-325.
32. EFNS TASK FORCE.: Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neur* 2006;13:691-699
33. Evoli A., P.A. Tonali et al.: Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis.
34. Faragó B, Magyari L, Sárány E, Csöngéi V, Járomi L, Horvatovich K, Sipeky C, Maász A, Radics J, Gyetvai A, Szekanecz Z, Czirják L, Melegh B. Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007; epub ahead of print.
35. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12:309-20

36. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, et al. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol* 1999;246(9):770-775
37. Gilbert ME, E. A. De Sousa, P J Savino. Ocular Myasthenia Gravis Treatment. *Arch Neurol* 2007.64;1790-1792
38. Greve B, Vijayakrishnan L, Kubal A, Sobel RA, Peterson LB, Wicker LS, et al. The diabetes susceptibility locus Idd5.1 on mouse chromosome 1 regulates ICOS expression and modulates murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2004; 173: 157-63
39. Gveric D, Laltschmidt C, Cuzner ML, Newcombe J. Transcription factor NF- κ B and inhibitor I κ B α are localized in macrophages in active multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:168-178
40. Heckmann JM, Lambson EM, Little F, Owen EP. Thiopurine methyltransferase (TPMT) heterozygosity and enzyme activity as predictive tests for the development of azathioprine-related adverse events. *J Neurol Sci* 2005;15:231(1-2):71-80
41. Hilliard B, Samoilova EB, Liu TST, Rostami A, Chen Y. Experimental autoimmune encephalomyelitis in NF- κ B-deficient mice: roles of NF- κ B in the activation and differentiation of autoreactive T cells. *J Immunol* 1999; 163:2937-2943
42. Hohlfeld R, Michels M, Heining K, Besinger U, Toyka KV. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 1988; 38:258-261
43. Horváth R, Horváth J, Kiss G, Karcagi V, Komoly S. Leber-féle hereditær opticus neuropathia. *LAM* 1998;8(3):182-88
44. Horváth R, Shoubridge EA, Fu K, Somlai J, Hajda M, Karcagi V, Komoly S. A Leber-féle hereditær opticus neuropathia genetikai diagnózisa. *Clin Neurosci/Idégy Szle* 1997;50:147-155
45. Illés Zs. Sclerosis multiplex és autoimmunitás az ezredfordulón.2003;
46. Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, Kikuchi H et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:988-1002
47. Jakab G. Sclerosis multiplex. *Vitalitás Betegség Enciklopédia* 2002. 792-795
48. Jani-Acsadi A, RP Lisak. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *J of Neur Sci* 2007 261;127-133

49. Juel VC: Myasthenia Gravis: Management of Myasthenic Crisis and Perioperative Care. *Semin in Neur* 2004;24:75-81
50. Kas J, Kiss D, Simon V, Svastics E, Major L, Szobor A.: Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectomies. *Ann Thorac Surg*. 2001 Nov;72(5): 1691-7;
51. Keeseey J.C.: „Crisis” in myasthenia gravis: a historical perspective; *Muscle and Nerve* 2002; 26:1-3;
52. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004 Apr;29(4):484-505
53. Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick JD. The IL-23/Th(17) axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:670-675
54. Kissel JT, Levy RJ, Mendell JR, Griggs RC. Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology* 1986;36:35-39
55. Kokontis L, Gutmann L. Current treatment of neuromuscular diseases. *Arch Neurol*. 2000;57:539-943
56. Komoly S., Rózsa Cs. Myasthenia gravis etiológia és epidemiológia, diagnózis és terápia. *Medical Digest Orvostudományi Válogatás* 2004/1
57. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). 1983; *Neurology* 33:1444-1452.
58. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):189-194
59. Larsson NG, Andersen O, Holme E et al. Laber’s hereditary optic neuropathy and complex I deficiency in muscle. *Ann Neurol* 1991;30:701-8
60. Lehmann HC, HP Hartung, GR Hetzel, OStüve, BC Kieseier. Plasma Exchange in Neuroimmunological Disorders. Part 2. Treatment of Neuromuscular Disorders. *Arch Neurol* 2006 63;1066-1071
61. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optico-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *JEM* 2005;202:473-477.
62. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112
63. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, Langer-Gould A, Strober S, Cannella B, Allard P, Klonowski, Austin A, Lad N,

- Kaminski N, Galli SJ, Oksenberg JR, Raine CS, Heller R, Steinman L. Gene microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Med.* 2002;8:500-508
64. Lorentzen AR, Celius EG, Ekstrom PO, Wiencke K, Lie BA, Myhr KM et al. Lack of association with the CD28/CTLA4/ICOS gene region among Norwegian multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2005;166:197-201
 65. Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain*, 2000, 123:308-317
 66. Lucchinetti C.F., Parisi J.E.: Pathology: What May It Tell Us? In: *Handbook of Multiple Sclerosis*, edited by S.D. Cook, Fourth Edition 113-151
 67. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125(Pt7):1450-1461.
 68. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000, 123:665-76
 69. Marx A, H.K. Müller-Hermelink: From Basic Immunobiology to the Upcoming WHO-Classification of Tumors of the Thymus; The Second Conference on Biological and Clinical Aspects of Thymic Epithelial Tumors and Related Recent Developments; *Pathol. Res. Pract.* (1999) 195:515-533
 70. Masterman Th, Hillert J. Genetics: Susceptibility and Expressivity. In: *Handbook of Multiple Sclerosis*, edited by SD. Cook, 2006;Fourth Edition 1-39
 71. Matuszewska D, Kivisaari K, He B, Kostulas N, Özenci V, Frederikson S, Link H. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler*1999;5:101-104
 72. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom Davis J, Vincent A. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2004 Apr;55(4):580-4
 73. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127
 74. Murumägi A, Silvennoinen O, Peterson P. Ets transcription factors regulate AIRE gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;348:768-774

75. Muthusamy N, Barton K, Leiden JM. Defective activation and survival of T cells lackint the Ets-1 transcription factor. *Nature* . 1995;377:639-642
76. Myasthenia Gravis Clinical Study Group: A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1157-1163
77. Newsom-Davis J. Therapy in Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neuroimmunotherapy; Seminars in Neurology* 2003;23:191-198
78. Newsom-Davis J., Beeson D Myasthenia gravis and myasthenic syndromes; in: *Disorders of Voluntary Muscles* 665-675; 7th edition, edited by G. Karpati, D. Hilton-Jones and R. C. Griggs, Cambridge University Press 2001,
79. Nicolle M.W. Myasthenia gravis; *The Neurologist* Vol.8/No.1/Jan. 2002
80. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 2005;162:774-78
81. Optic Neuritis Study Group, Jaeb Center for Health Research, Tampa Fl: The 5-year risk of MS after optic neuritis. *Neurology* 1997;49:1404-13
82. Pahan K, Schmid M. Activation of nuclear factor- κ B int he spinal cord of experimental allergic encephalomyelitis. *Neurosci Lett* 2000;287:17-20
83. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene* 1999;18:6853-6866
84. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B and the Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology.* 1998;50:1778-1783
85. Pantelis G Bagos, Anthi C Karnaouri, GK Nikolopoulos and SJ Hamodrakas. No evidence for association of CTLA-4 gene polymorphisms with the risk of developing multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis.* 2007;13(2):156-168
86. Pokroy R, Modi G, Saffer D. Optic neuritis in an urban black Africal community. *Eye* 2001;15(Pt 4):469-473
87. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, Lopez-Cano M, Vilallonga R, Buera M, Cervera C, Armentol M: Long-term results of tacrolimus in cyclosporine – and prednisone- dependent myasthenia gravis; *Neurology.* 2005 May 10;64(9):1641-3;

88. Pryse-Phillips W and Sloka S: Etiopathogenesis and Epidemiology: Clues to Etiology. In: Handbook of Multiple Sclerosis, edited by SD. Cook, 2006;Fourth Edition 1-39
89. Qureshi A.I., MA Choudhry, MS Akbar, Y Mohammad, HC Chua, AM Yahia, JA Ulatowski, DA Krendel, RT LEshner: Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52:629-632
90. Rabinstein AA. Update on Respiratory Management of Critically Ill Neurologic Patients. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005. %:476-482
91. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfo M et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol* 2006;59:27-34
92. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005;64:1144-51
93. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray TJ, Seland TP, Metz L, Bell R, Duquette P, Gray T, Nelson R, Weinshenkar B, Brunt D, Ebers GC. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993;33:281-285
94. Sadovnick AD. Genetic epidemiology of mutiple sclerosis: a survey. *Ann Neurol* 1994;36:194-203
95. Sánchez E, Ruead B, Callejas JL, Sabio JM, Ortego-Centeno N, Jimenez-Alonso J, López-Nevot MA, Martín J. Analysis of interleukin-23 receptor (IL23R) gene polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2007;70:233-237
96. Satoh J, Nakanishi F, Koike S et al. Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2005;18:537-550
97. Satoh J, Nakanishi M, Koike F et al. T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006;174:108-118
98. Schneider-Gold C., Hartung H.P., Gold R.: Mycophenolate mofetil and tacrolimus: New therapeutic options in neuroimmunological diseases; *Muscle Nerve* 2006Mar31

99. Seneviratne J, J Mandrekar, EFM Wijidicks, AA Rabinstein. Noninvasive Ventilation in Myasthenic Crisis. *Arch Neurol* 2008 65;54-58
100. Sharrocks AD. The ETS-domain transcription factor family. *Nat Rev Mol Cell Biol.*2001;2:827-837
101. Szobor A., Kas J, Klein M, Rigler A, Rakonczai G, Vincze L: Tumorraal járó myasthenia gravis és myasthenia szindrómák. *Orv Hetil* 1994 Jan 9;135(2):59-65.
102. Takeshige K, Minakami S. NADH- and NADPH-dependent formation of superoxide anions by bovine heart submitochondrial particles and NADH-ubiquinone reductase preparation. *Biochem J* 1979;180:128-35
103. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America; Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, and Sanders DB: Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:16-28;
104. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology.* 1997;48:1253-1260
105. Turrens JF, Boveris A. Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria. *Biochem J* 1980;191:421-7
106. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423:506-11
107. Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner HL. IL-23 in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by anti-sense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J. Immunol.* 2006;176:7768-7774
108. Vécsei L, Komoly S (szerk.): *Sclerosis multiplex. Therapia kiadó* 2003.
109. Vijayakrishnan L, Slavik JM, Illes Z, Greenwald RJ, Rainbow D, Greve B, Peterson LB, Hafler DA, Freeman GJ, Sharpe AH, Wicker LS, Kuchroo VK. An autoimmune disease-associated CTLA-4 splice variant lacking the B7 binding domain signals negatively in T cells. *Immunity* 2004;20:563-575
110. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley J, Evans, Rothwell PM: Evidence of underdiagnosis of MG in older people; *J Neurol Neurosurg and Psych* 2003;74:1105-1108

111. Vincent Angela, Jackie Palace, David Hilton-Jones. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-28
112. Willcox N., M. Schluep, M.A. Ritter, J. Newsom-Davis: The thymus in seronegative myasthenia gravis patients; *J Neurol* (1991)238:256-261
113. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53(5):1107-1114.
114. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489
115. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing-course and survival. *Neurology* 2003; 60(5):848-853.
116. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, et al. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif Org.* 2006;30(8):597-605