

**A betegség kimenetelének és követésének vizsgálatára alkalmas  
módszerek kidolgozása és alkalmazása szisztémás sclerosisban és  
idiopathiás gyulladásos izombetegségekből**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Varjú Cecília

Pécsi Tudományegyetem

Ph. D. Program: B/372 A poliszisztémás autoimmun kórképek immunológiai és klinikai  
vonatkozásai

Programvezető: Prof. Dr. Szolcsányi János

Témavezető: Prof. Dr. Czirják László

Pécs, 2008.

## Tartalomjegyzék

<b>1. BEVEZETÉS .....</b>	<b>6</b>
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....</b>	<b>7</b>
<b>2. 1. A szisztémás sclerosis kimenetelének vizsgálata és követésének módszerei .....</b>	<b>7</b>
2. 1. 1. A szisztémás sclerosis epidemiológiai jellemző .....	7
2. 1. 2. Szervi érintettségek szisztémás sclerosisban .....	7
2. 1. 2. 1. A bőrt és a mozgásszerveket érintő tünetek .....	9
2. 1. 3. Túlélési- és kockázati tényezők vizsgálata szisztémás sclerosisban .....	10
2. 1. 4. A betegkövetés módszerei .....	12
2. 1. 4. 1. A betegség aktivitásának és súlyosságának követése .....	12
2. 1. 4. 2. Szérum aktivitási markerek jelentősége .....	14
2. 1. 4. 3. A bőr és a mozgásszervek károsodásának követése .....	16
2. 1. 4. 4. 1. Funkcionális és életminőségi mutatókat felmérő tesztek .....	20
2. 1. 4. 4. 2. Szervi érintettség hatásának vizsgálata az életminőségre .....	22
<b>2. 2. Az idiopathiás gyulladós myopathiák kimenetelének vizsgálata és követésének módszerei .....</b>	<b>22</b>
2. 2. 1. Az idiopathiás gyulladós myopathiák epidemiológiai és klinikai jellemzői ..	22
2. 2. 2. Szervi érintettségek idiopathiás gyulladós myopathiákban .....	23
2. 2. 2. A bőrt és a mozgásszerveket érintő tünetek .....	24
2. 2. 3. Túlélési- és kockázati tényezők vizsgálata .....	25
2. 2. 4. A betegkövetés módszerei .....	26
2. 2. 4. 1. A betegség aktivitásának és súlyosságának követése .....	26
2. 2. 4. 2. Szérum aktivitási markerek jelentősége .....	28
2. 2. 4. 3. Funkcionális és életminőségi mutatókat felmérő tesztek .....	29
<b>3. CÉLKITŰZÉSEK .....</b>	<b>31</b>
3. 1. Túlélési-, és kockázati tényezők vizsgálata szisztémás sclerosisban	
3. 2. Betegkövetés módszerének vizsgálata szisztémás sclerosisban	
3. 3. Betegkövetés módszerének vizsgálata idiopathiás gyulladós myopathiákban	
<b>4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK .....</b>	<b>32</b>
4. 1. Halálokok és a túlélést befolyásoló tényezők vizsgálata 366 gondozott magyar szisztémás sclerosisos beteg körében .....	32
4. 2. 1. Disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) kérdőív hazai adaptációja ..	33
4. 2. 2. DASH kérdőív pszichometriai vizsgálata 128 szisztémás sclerosisos betegen ....	34
4. 2. 3. A szisztémás sclerosisos betegek számára készült módosított Health Assessment Questionnaire (SHAQ) kérdőív hazai adaptációja és validálása .....	36
4. 3. Fizioterápia hatása polymyositises/dermatomyositises betegeken aktív gyulladós szakot követően .....	37
4. 4. Statisztikai módszerek .....	39
<b>5. EREDMÉNYEK .....</b>	<b>41</b>
5. 1. 1. Szisztémás sclerosissal összefüggő leggyakoribb halálokok cardialis, pulmonalis renalis érintettség és malignus daganat egyidejű fennállása voltak .....	41
5. 1. 2. A gastrointestinalis teleangiectasiák miatti fatális vérzés és a pulmonalis hypertonia (PAH) okozta halálozások az elmúlt 20 évben növekvő gyakoriságot mutatnak .....	43
5. 1. 3. Többváltozós analízissel meghatározva a legerősebb független rossz prognosztikai tényezők a veseérintettség, az SSc kezdetén felfedezett malignus daganat, a tartósan gyorsult	

vérsejtsüllyedés, a diffúz bőrérzettség, és az idősebb életkor a szisztémás sclerosis kezdetén voltak.....	47
5. 1. 4. A szisztémás sclerosisal egyidejűleg kialakult malignus daganatok leggyakrabban lymphomák, leukaemiák, emlő-, tüdő- és colorectalis carcinomák voltak .....	49
5. 2. 1. Disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) kérdőív magyarországi adaptációja a nemzetközileg standardizált, ún. „oda-vissza fordítási módszer”-rel sikeres volt .....	49
5. 2. 2. A DASH és a rövidebb QuickDASH szisztémás sclerosisban hiteles és a követésre szenzitív funkciót felmérő kérdőívek .....	52
5. 2. 3. Az sHAQ a legszorosabb összefüggéseket a mozgásszervek károsodását jellemző változókkal mutatta, a szervi érintettségnek számának növekedésével pedig egyre rosszabb állapotot fejezett ki .....	55
5. 4. 1. A laboratóriumi aktivitást jelző paraméterek stabilizálódása után, 2-3 héttel a dermatomyositis, vagy polymyositis aktív tüneteit követően az ellenőrzött fizioterápia biztonságos és izomerő fokozódást, megnövekedett vitálkapacitást, valamint funkcionális javulást eredményez .....	62
5. 4. 2. A funkcióváltozás mértékének követésére a HAQ érzékenyebb és jól alkalmazható eszköznek bizonyult, mint a FIM .....	62
<b>6. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>64</b>
<b>7. ÚJ EREDMÉNYEINK .....</b>	<b>71</b>
<b>8. ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>72</b>
<b>9. HIVATKOZÁSOK .....</b>	<b>74</b>
<b>10. FÜGGELÉKEK.....</b>	<b>94</b>
<b>11. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE .....</b>	<b>106</b>
<b>12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>109</b>

### Gyakrabban használt rövidítések jegyzéke

ACA	anticentromer antitest
ACE	angiotenzin konvertáz enzim
ANA	antinukleáris antitest
CAM	daganattal társult myositis
CK	kreatinin-kináz
CRP	C-reaktív protein
DASH	„Disabilities of the arm, shoulder, and hand” felső végtagi funkciót felmérő kérdőív
DASH-Ált	DASH általános mozgásképességet felmérő része
DASH-M	a DASH kérdőív munkavégzéssel kapcsolatos része
DASH-SM	a DASH kérdőív sporttal és hangszeres játékkal kapcsolatos része
DcSSc	diffúz cutan systemás sclerosis
DIP	distalis interphalangealis
DLCO	szénmonoxid diffúziós kapacitás
DLCO/VA	szénmonoxid diffúziós koeficiens
DM	dermatomyositis
EMG	electromyographia
ET-1	endothelin-1 vasoconstrictiót okozó cytokin
EUSTAR	„Eular Scleroderma Trials and Research” nemzetközi munkacsoport
FEF <sub>(25-75%)</sub>	forszírozott kilégzési áramlás
FEV <sub>1</sub> /FVC	az 1 másodperc alatti forszírozott kilégzési volumen FVC-hez való aránya
FVC	forszírozott vitálkapacitást
FIM	„Functional Independence Measure” önellátó képességet felmérő kérdőív
GI	gastrointestinalis
HAI	„Hand anatomic index”, Kéz anatómiai index
HAQ	„Health Assessment Questionnaire” funkcionális statust felmérő kérdőív
HAQ-DI	„HAQ-disability index” HAQ kérdőív pontszámértéke
HRCT	nagy felbontású computer tomographia
HRQOL	„health related quality of life” egészséggel összefüggő életminőség
IBM	zárványtestes myositis
IIM	idiopathiás gyulladáisos myositisek
JDM	juvenilis dermatomyositis

LcSSc	limitált cutan systemás sclerosis
MCP	metacarpophalangealis
mRSS	módosított Rodnan-féle bőrpontszám
MAA	myositis-szel asszociált autoantitestek
MMT	manuális izomerő vizsgálat
MSA	myositis specifikus autoantitestek
MSS	Medsger-féle súlyossági skála
NS	nem szignifikáns
OMERACT	„Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials”
PAH	pulmonalis artériás hypertonia
PIP	proximalis interphalangealis
PM	polymyositis
QuickDASH	a DASH kérdőív rövidített változata
SD	standard deviáció
sHAQ	sclerodermás betegek részére módosított HAQ kérdőív
SF-36	„ 36-item Short Form Health Survey” életminőséget felmérő kérdőív
SSc	szisztémás sclerosis
VAS	vizuális analóg skála

## 1. BEVEZETÉS

A kötőszöveti betegségek (más néven szisztémás autoimmun kórképek) több szervrendszert, köztük a mozgásszerveket is érintő, krónikus gyulladással járó autoimmun betegségek. Kóreredetük ismeretlen, közös jellemzőjük a tartósan fennálló autoimmun gyulladás, amely szövet- és szervkárosodást és végeredményben krónikus funkcionális rendellenességet, következményes irreverzibilis károsodást okoz.

A szisztémás autoimmun betegségek kórlefolyása betegenként változó. Különböző lehet egyidejűleg az egyes szervekben a gyulladás intenzitása és a károsodás mértéke is, amit a terápia megválasztásakor figyelembe kell venni. Mivel jelenleg a szisztémás autoimmun betegségeknek oki terápiáját nem ismerjük, a kezelés elsősorban a gyulladással járó folyamat csökkentésére, vagy megállítására és a különböző szervek jó funkcionális állapotának megőrzésére irányul. Aktív szakban az érintett szervek gyulladásának hatékony csökkentése, majd azután a beteg korai rehabilitációja és további követése szükséges. A feladatok megfelelő összehangolásához a betegség aktivitásának, az egyes szervrendszerek állapotának rendszeres felmérése, monitorozása elengedhetetlen. Krónikus betegeknek a betegség időtartamával összefüggésben egyre növekednek a szociális problémák és a mindennapi feladatok ellátásának nehézségei. A beteg panaszai ezért nemcsak a betegség okozta közvetlen károsodásokkal kapcsolatosak, hanem gyakran a beteg számára igen fontos családi- és társadalmi feladatokban való akadályozottságról szólnak. Ezeket a gondokat az életminőséggel foglalkozó tesztekkel tárhatjuk fel és ezzel a beteg valódi problémájának megfelelő célzott segítséget nyújthatunk. Nehéz kérdés, hogy mit és hogyan mérjünk. Számos elvi lehetőség van a mérésre: orvosi vizsgálat, műszeres mérések, laboratóriumi vizsgálatok, kérdőíves felmérések, stb.

Célunk a szisztémás sclerosisos és az idiopathiás gyulladással járó myopathiás betegek klinikai követése során összegyűjtött adatok, tapasztalatok, valamint irodalmi adatok alapján a betegségek legfontosabb kockázati és prognosztikai tényezőinek meghatározása és a betegek gondozásában jól alkalmazható mérési módszerek, eljárások kifejlesztése, adaptálása volt.

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2. 1. A szisztémás sclerosis kimenetelének vizsgálata és követésének módszerei

#### 2. 1. 1. A szisztémás sclerosis epidemiológiai jellemzői

A szisztémás sclerosis (SSc) generalizált vasculopathiával járó és a bőr, valamint a belszervek kóros fibrosisához vezető szisztémás autoimmun betegség. A SSc etiológiája pontosan még nem ismert, de számos tényező közül a környezeti ártalmak, a genetikai adottságok és a microchimerismus szerepet játszanak kialakulásában (1).

Az SSc prevalenciája 4-126 / 1 000 000 a korábbi irodalmi adatok alapján (2-6). Ha populációs alapú vizsgálatokat nézünk, a kórkép nem is annyira ritka egy dél- Karolinai felmérés során 67 - 265 /100 000 - es (7), Észtországban 35 /100 000 - es (8), saját, hazai felmérésünkben 91 /100 000 - es prevalenciát észleltünk (9). Hazánkban így több ezer SSc-s beteggel kell számolnunk. Az SSc jellemzően a nők megbetegedése, általában a 40-es életévekben kezdődik. Két formája, a **diffúz cutan szisztémás sclerosis** (dcSSc) és a **limitált cutan szisztémás sclerosis** (lcSSc) a klinikai tüneteket, prognózist tekintve alapvetően eltér egymástól (10).

#### 2. 1. 2. Szervi érintettség szisztémás sclerosisban

A bőr és a belszervek károsodásának kialakulásában alapvetően három folyamat játszik kiemelt szerepet (1). Közülük az egyik a **vascularis** endothel dysfunctio, mely alapja a kisartériák kóros válaszreakciója külső környezeti, vagy belső immunpatológiai hatásokra. Ez részben a kisartériák endothel- és a simaizom sejtmediátorainak (pl. endothelin, prostacyclin) megváltozott arányú termelődésével, részben pedig az  $\alpha 2$  adrenerg receptorok megnövekedett reaktivitásával van összefüggésben. A kóros érreakció ischaemiás és reperfüziós károsodásokat, vasculopathiát és perifériás neurogén laesiot is eredményez. Genetikailag arra hajlamos szervezetben autoimmun gyulladás és kóros mértékű fibrosis, SSc alakul ki. A **gyulladás** a második mechanizmus, mely perivascularis lymphocytá és makrophag infiltrációval kezdődik, de később még többféle gyulladásozó sejt és cytokin is bekapcsolódik. A harmadik folyamat, a kórosan progrediáló **fibrosis**, mely a betegség fő jellegzetessége. SSc-ben a kollagén és más extracelluláris mátrixkomponensek fokozott termelése és lerakódása miatt a normál szöveti struktúrák destruálódnak és életfontosságú belszervek irreverzibilisen károsodnak (11-12).

Az SSc kezdetén a gyulladásoos sejtinfiltratio, a kollagén és más extracelluláris mátrixkomponensek fokozott termelődése és lerakódása miatt a **bőr** megvastagodása a jellemző. Sclerodactylia gyakorlatilag mindig jelen van, a **vascularis** dysfunctiót jelző Raynaud-szindróma pedig az SSc-s betegek több mint 95%-ában előfordul (13-14).

A **gastrointestinalis rendszert** érintő tünetek gyakoriak (15). Csökkent könny- és nyáltermelés a betegek kb. 1/3-ában észlelhető. Az oesophageális manifesztációként dysmotilitas észlelhető, reflux oesophagitis jön létre, a későbbiekben pedig fibrotikus stricturák alakulnak ki (16-17). Hypomotilitas a gastrointestinalis traktus egyéb szakaszain is megfigyelhető. A hypomotilitas és gastrointestinalis fibrosis végeredménye intestinalis stasis, következményes bakteriális túlnöves, malabsoptio, constipatio és fecalis incontinentia lehet (18-21).

A **pulmonalis** tünetek tekintetében két különböző patológiai folyamat (interstitialis alveolitis/pulmonalis fibrosis, és az artériás pulmonalis hypertonia lehet jelen SSc-ben. A tüdőfibrosis kialakulása hasonlít a más szervekben észlelhető fibrosis kialakuláshoz, de ismert néhány eltérés (22, 23). Kissé eltérő genetikai háttér (pl. más HLA asszociáció) mellett a kiváltó környezeti tényezők fontosak lehetnek: pl. a szerves oldószerek szervezetbe jutása nagyrészt inhalatív úton, a tüdőn keresztül történik (24-26).

A másik pulmonalis eltérés a komolyabb organikus tüdőbetegség nélkül jelentkező, az idiopathiás artéria pulmonalis hypertoniára emlékeztető SSc pulmonalis arterialis hypertonia (PAH) (27,28). Erre a kórfolyamatra a kis pulmonalis artériák intimális fibrosisa, az érfal középső rétegének hypertrophiája, és az adventitialis réteg proliferációja jellemző. Ezen eltérések a gyakran észlelhető in situ trombózis, és az érfal fibrinoid nekrozisa mellett összességében a pulmonalis vascularis ellenállás fokozódásához, hosszútávon jobb szív fél elégtelenséghez vezethetnek.

A **cardialis** érintettség szintén gyakori, amelynek a leglényegesebb eleme a myocardialis fibrosis kialakulása (29,30). Elsősorban a balkamra diasztolés funkciója károsodik. A kis coronaria ágak laesiója és a myocardiumban is előforduló kapilláris laesio a szívizomzat megbetegedésének elsődleges tényezői. A fibrosis következményeként változatos ingerképzési és ingerületvezetési zavarok is felléphetnek.

A malignus hypertoniával, gyorsan progrediáló azotaemiával-uraemiával járó ún. **scleroderma renalis crisis** (SRC) az életet közvetlenül veszélyeztető állapot (29,31,32). DcSc-ben a betegség kezdetén dysfunctio és intima proliferatio alakul ki az intralobularis és glomerularis arteriolákban. Az így kialakult érstenosis hatására a juxtaglomeruláris artériákban is csökken a vérátáramlás és fokozódik a renintermelés. Egyéb külső hatás, mint közepes,



vagy nagyobb dózisú corticosteroid terápia, fertőző betegség, cardialis történések (arrhythmia, myocardialis infarctus, stb.) hatására tovább csökkenhet az artériák vérátáramlása és nagyfokú reninválasztás, angiotensin II termelés, malignus hypertonia, további vérátáramlás csökkenés circulus vitiosus alakulhat ki. Az SRC-t ischaemiás vesekárosodás mellett gyakran, microangiopathiás haemolyticus anaemia és thrombocytopenia kíséri.

### **2. 1. 2. 1. A bőrt és a mozgásszerveket érintő tünetek**

Mind az lcSSc, mind a dcSSc kezdetének a legelső tünete a kezeket és gyakran a lábakat is érintő Raynaud-szindróma (9,10). Míg lcSSc-ben csak évek, évtizedek múlva (29), dcSSc-ben már egy éven belül sclerodactylia alakul ki. A bőr jellemző megvastagodása lcSSc-ben főként a kezeket és az arcot érinti, dcSSc-ben a négy végtagon kívül az arc, és a törzs elülső felszíne is érintett. Kezdetben a bőr megvastagodott oedemás, majd az oedema jelentősen csökken, a bőr inkább indurálttá válik, végül elvékonyodik, atrophizál, ezáltal ráncolható lesz.

A scleroderma bőrtünetei közé tartoznak még a betegek mintegy kétharmadában jelen levő teleangiectasia és az involvált, sclerodermás bőrön kialakuló, foltos hypo- és/vagy hyperpigmentáció is. Subcutan calcinosis az ízületek körül gyakori, főként lcSSc-ben szokott előfordulni. Az ujjbegyeken jellemzőek az ulcusok, melyek csillag alakú heggel gyógyulnak. A bőr fekélyek és gangraenák különösen az anticentromer antitest pozitív esetekben és súlyos dcSSc-ben gyakoriak (10, 29).

A bőr hisztológiai képére jellemző az irha és a subcutis rétegeinek kiszélesedése. A szövettani metszeteken a mononuclearis, nagyjából T sejt infiltratio, a kisartériák és arteriolák intima proliferációja látszik és már a kezdeti stádiumban is jellemző a fokozott extracelluláris mátrixképződés és kollagén lerakódás. Később extenzív fibrosis uralja a képet, fibroproliferatív vasculopathiával, főként a kisartériák és az arteriolák érintettségével (29). A hámréteg fokozatosan elvékonyodik, a papillák elsimulnak, és a bőrfüggelékek atrophizálódnak.

Generalizált polyarthralgia, mérsékelt izomgyengeség, néhány perces reggeli kézizületi merevség jellemző tünete az SSc-nek, ez akár össze is téveszthető kezdődő rheumatoid arthritisszel (33,34). Sclerodactylia mellett az ujjak mozgása először csak kötöttebb lesz, majd a legtöbb esetben végleges kéz izületi contractura is kialakul. Jellemző a metacarpophalangealis (MCP) ízületek extenziós valamint a proximalis interphalangealis (PIP) és a distalis interphalangealis (DIP) és a csukló ízületek flexiós contracturája, a Volkmann féle contracturához hasonlóan, jelezve a kialakulásában közrejátszó hasonló arteriális keringési zavar fennállását. DcSSc-ben gyakori tünet a tendinitis fennállását kísérő

crepitatio (tendon friction rubs), mely rosszabb prognózist is jelez (34). A contracturák kialakulásának oka leggyakrabban a bőrben, az inakban és az izmokban lejátszódó fokozott immunválasz, majd fibrosis és atrophia. Irodalmi adatok szerint 4,6%-9,2%-ban valódi erosiv polyarthrit is fennáll (33-35). Ilyenkor gyakori a rheumatoid arthritis overlap syndroma és az MCP ízületekben ilyen esetekben flexiós contractura is előfordul. A kézen kívül főként súlyosabb dcSSc-s betegeken előfordul a csuklók, vállak, könyökök, térdek, bokák és a láb kisízületek érintettsége is (36, 37).

Az SSc jellemző tünete a generalizált **izomgyengeség**. DcSSc gyakran kezdődik enyhe proximalis izomfájdalommal, emelkedett creatinin kináz értékkel. Az EMG vizsgálat és a szokásos izombiopszia is negatív eredményt ad jelezve a nem valódi overlap syndroma fennállását (33,34,37).

### **2. 1. 3. Túlélési- és kockázati tényezők vizsgálata szisztémás sclerosisban**

A túlélés vizsgálatának egyik lehetséges módja a **halandósági tábla** („life table”) készítése (38-40). A 0-tól a maximális követési időig terjedő időtartamot szakaszokra osztjuk, és meghatározzuk az egyes szakaszokra jellemző halandóság értékét, amely az abban az időszakban meghalt személyek és az időszak közepén életben levők hányadosa. Ezt az értéket 1-ből kivonva kapjuk az időszakra jellemző túlélési arányt. Annak valószínűsége, hogy egy adott beteg valamely időszak végén életben van, az addigi időszakokra számított túlélési arányok szorzata (38).

A leggyakrabban használt egyváltozós halálozási statisztikai módszer és a **Kaplan–Meier túlélési analízis** (39-41). Ebben az eljárásban a halálozási arányt minden olyan időpontban meghatározzuk, amikor legalább egy halálozás történt. A Kaplan-Meier görbén túlélési valószínűségek a követési idő függvényében vannak ábrázolva. Több csoportra jellemző túlélési idők összehasonlítását ún. log rang-próbával („log rank-test”) végezzük (39). A log rang-próba során először meghatározzuk, hogy az összes csoportra eső aktuális halálozási számból mennyi jutna egyre-egyre, ha a csoportok elméleti halandósága minden időpontban megegyezne. Az így kapott értékek és a tényleges halálozás összehasonlítása khi-négyzet-próbával történik.

Az SSc kórlefolyása betegenként változó, különböző lehet egyidejűleg az egyes szervekben a gyulladás aktivitása és a következményes károsodás mértéke is. Korábbi klinikai tanulmányok szerint a kiterjedtebb bőrérzettség (magasabb Rodnan-féle bőrpontszám) együtt jár több súlyos belszervi manifesztációval, így rosszabb betegség prognózist jelez (42-44).

Egyváltozós analízissel vizsgálva számos tanulmányban rossz prognosztikai jelnek bizonyult a fennálló diffúz (törzset is érintő) bőrérítettség (43,47-52), a férfi nem (42,47,49,51), az idősebb életkor a betegség kezdetén (43,46,48-50,53,54) a szérum anti-topoisomerase pozitívitas (43,48,50) és a belszervek súlyos érintettsége, mint a szív (42,43,44,46-50,53,55), a vese (44,46,47, 49, 50, 53, 54,56), a gasztrointesztinális traktus (44,56) és a tüdő (42,43,44,46-50,54,56).

Szintén rossz kimeneteli jel a tartós anaemia (42,43,46,53,56), a gyorsult vérsejtsüllyedés érték (42,43,46,48,53), az emelkedett C-reaktív protein szint (47), a rendellenes vizelet fajsúly (43,55), a tartós proteinuria scleroderma renalis crisis nélkül (43,45), a pericarditis (46,47,54), a jobb szívfél betegség klinikai tünetei (50), a fennálló hypo-hyperpigmentációs sclerodermás bőrtünet (46), az avascularis területek növekedése a körömágy kapillárisok között (54), a súlyos kéz kisízületi contractura (42) és a csökkent oralis apertura kialakulása, míg kedvező prognosztikai jelnek bizonyult a szérum anticentromer (ACA) pozitívitas (49).

Azokban a vizsgálatokban, ahol a fő cél annak vizsgálata, hogy a túlélés mennyire függ a különböző tényezőktől leggyakrabban a Cox-féle regresszió számítását, más néven a **Cox-féle arányos kockázódmodell** alkalmazzuk (38-40). A kockázód abban különbözik a kockázattól, hogy a bekövetkezett események (például halálesetek) számát annak várt értékéhez, nem pedig a teljes esetszámhoz viszonyítjuk. A Cox-féle modellel többféle demográfiai és prognosztikai tényező elkülönített hatását vizsgálhatjuk, és ugyanakkor ezek hatását az alcsoportok heterogenitása szerint is osztályozhatjuk. Túlélési vizsgálatokban a Cox-féle modell meghatározza mindegyik változónak a relatív hozzájárulását a túléléshez. A többlépcsős („stepwise”) módszer a változók azon csoportját mutatja meg, amelyeknek a legnagyobb prognosztikai ereje van, és annak a sorrendjében.

Amikor a független prognosztikai faktorokat a Cox-féle arányos kockázód számításai modellel vizsgálták akkor az idősebb életkort (46,49), a vese- (46,49,54), a súlyos tüdő- (48,53,56), és a jobb szívfél érintettségét (50), a diffúz scleroderma fennállását (46,49) találták kedvezőtlen prognosztikai jelnek.

A többlépcsős szelekcióval végzett Cox-féle arányos kockázód modellel egyre szélesebb körben alkalmazzák a klinikai-laboratóriumi prognosztikai faktorok meghatározásában. Ezt a módszert használva a tanulmányokban rossz prognosztikai jelnek az idős életkort (48,49), a diffúz bőrérítettségét (46-50), a szív- (46,49,55), a súlyos tüdő- (46,48-50,55), és a veseérítettségét (46,49,50) írták le.

## 2. 1. 4. Betegkövetés módszerei szisztémás sclerosisban

### 2. 1. 4. 1. A betegség aktivitásának és súlyosságának követése

A szisztémás autoimmun betegeket többféle módon célszerű követni (57,58):

- a betegség aktivitását és a károsodást a szervezet egészére nézve és külön- külön az egyes szervekben.
- lehet követni egyes biomarkerek koncentrációjának a változását a szérumban, vagy más testfolyadékban.
- a krónikus betegségben szenvedő beteg főbb panaszainak, főbb problémáinak változását, önellátó képességének, funkcionális statusának romlását, vagy javulását.
- végül követni érdemes a beteg életminőségi mutatóit is.

A betegség aktivitásán a szervezetnek a még spontán, vagy gyógyszeres kezelésre *reverzibilis* elváltozását, a betegség össz-károsodásán („damage”) már az *irreverzibilis* elváltozásokat értjük. A betegség súlyossága pedig összesítve a beteg szervezet érintettségét, a reverzibilis és irreverzibilis károsodást jelenti együttesen (59-60).

Az SSc aktivitásának mérése több ok miatt nem egyszerű. Sok beteg esetében, főként lcSSc-s betegeknél hiányzik az egyértelmű gyulladásra utaló klinikai tünet, a betegség mégis fokozatosan súlyosbodik. Korai szakban SSc-ben a szérumban akut fázis proteinek szintje csak ritkán emelkedett, egyes vizsgálatok szerint pedig maga az akut válaszreakció károsodott. Másrészt a gyulladással járó tünetek, a vasculáris folyamatok és a kötőszöveti fibrosis következményei gyakran nehezen választhatóak szét (57).

A 90-es években Clements és mtsai (60) néhány, az aktív szakban ismerten rosszabbodó, majd stabilizálódó tünet vizsgálatát javasolta az aktivitás meghatározására: a növekedő bőrpontszámot, a bőr gyulladással járó területeinek vizsgálatát, a nyomásra érzékeny ízületek számolását, nagy felbontású computer tomographiás (HRCT) felvételen a tüdőben a tejüvegszerű denzitás növekedést és laboratóriumi aktivitási markereket (a von Willebrand faktor VIII. antigént, a változó cytokin szinteket és más solubilis protein markereket). A Clements javaslat alapján azonban nem állítottak össze az aktivitást meghatározására ajánlott konkrét vizsgálatssorozatot, mert nem lenne alkalmazható az lcSSc-s betegek többségénél, így a pulmonalis hypertoniás esetekben.

1999-ben Bryan és mtsai (61) SSc-s betegek 5 éves követését és túlélését vizsgáló adatai alapján kimutatta, hogy a betegek kezdeti tünetei közül a proteinuria, az alacsony

DLCO érték és a gyorsult véresejsüllyedés fennállása több, mint 80 %-ban előre jelezte a betegek korai halálát, és ezen tünetek hiánya esetén a betegek 5 éves túlélése 93%-os volt.

2001-ben az „Eular Scleroderma Trials and Research” (EUSTAR) európai scleroderma kutatócsoport egy aktivitási indexet szerkesztett (59,62,63) munkacsoportunk részvételével. A kérdőív készítésekor statisztikai módszert alkalmazva a különböző tünetek súlyozottan kaptak pontszámot, így az index 0 - 10 (legkisebb – legmagasabb aktivitás) határok között ad végeredményt. A tesztben a bőrpontszámra, ujjfekélyre, arthritis fennállására, a DLCO értékére, a véresejsüllyedésre és a hypocomplementaemiára kérdeznek rá, valamint a beteg véleményét is pontozzák az elmúlt hónapban történt változások alapján: a bőrérzettség-, a Raynaud-jelenség- és a cardiopulmonalis tüneteiben. Az aktivitási index validálása még nem fejeződött be, napjainkban nemzetközi követéses vizsgálatokat végeznek a változásra való szenzitivitás meghatározása céljából. (57,58) A kezdeti validálási vizsgálatok csak részleges eredményt hoztak, nehézséget jelentett, hogy az egyes munkacsoportoknál sok volt a hiányzó vizsgálati adat, valamint a „sensitivity to change” (a változásra való szenzitivitás) validálása nem történt meg. A kérdőívet újabb csoport még nem validálta, valamint a „sensitivity to change” vizsgálathoz jelenleg nincs megfelelő standard aktivitást vizsgáló módszer. Problémát jelent az is, hogy az lcSSc-ben az EUSTAR aktivitási indexe sem nyújt kellően érzékeny aktivitási mutatót.

2003-ban az SSc-ben bevezetendő új gyógyszerek hatékonyságának értékeléséhez a különböző szervek érintettségét és annak súlyosságát felmérő vizsgálatosorozatot állítottak össze („Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials” /OMERACT/ címmel) (64). Ezek a gyógyszerfejlesztésben alkalmazott állapotfelmérő vizsgálatok azonban nem mutatják megfelelően az egész betegség aktivitásának a változását (57).

Medsgers 2000-ben egy nemzetközi munkacsoporttal megszerkesztette a Scleroderma Súlyossági Index alapváltozatát, amelyet módosításokkal ma is alkalmazunk (65-67). A „Medsgers Disease Severity Scale” (MSS) a beteget az általános állapotának és a különböző szervi károsodásainak megfelelően értékeli, részenként 0-4 pontot adva. Az MSS módosítása során az aktivitást mutató paramétereket kihagyták, így a végső verzióban az MSS csak, mint károsodást értékelő teszt maradt. A skála pontjait nem súlyozták, így összeadva nem, csak a 9 részt külön-külön követve értékelhetjük a beteg statusát és az SSc progresszióját. Ezt a kérdőívet sem validálták, hiányzik a „sensitivity to change” mutatója.

Khanna vezetésével (68) 2007-ben egy nemzetközi munkacsoport újabb vizsgálatosorozatot állított össze a SSc-ben bevezetendő új gyógyszerek hatékonyságának értékeléséhez. A vizsgálatosorozat 11 részből áll, melyek az egyes szerveket érintő

betegségaktivitást és a súlyosságot mérik fel, életminőséget és funkciót felmérő kérdőíveket, műszeres és fizikális orvosi vizsgálatokat tartalmaznak, melyek egyenkénti validálását napjainkban kezdik el.

#### **2. 1. 4. 2. Szérum aktivitási markerek jelentősége**

A kórkép aktivitásának laboratóriumi paraméterei a pathomechanizmus komplexitásának megfelelően lehetnek: az endothelsejtek aktivációjával és az érintett szervek gyulladásával kapcsolatos akut fázis markerek, cytokinek, autoantitestek, valamint a megváltozott kollagén anyagcsere termékei (1).

Az **endothelsejtek aktivációjával összefüggő markerek** közül ismertebbek a von Willebrand faktor (vWf), a thrombomodulin, az angiotenzin konvertáz enzim és az endothelin-1(ET-1). A vWf multimer szerkezetű glicoprotein, mely a megakariocytákban és az endothel sejtekben termelődik (69-71). SSc-s betegekben a vWf propeptidjének szérumszintje korai, interstitialis alveolitis fennállása esetén emelkedett volt. Megnövekedett szérum vWf szintet mértek a 99m Tc DTPA-val detektált csökkent pulmonalis perfúzióval járó esetekben, és pulmonalis hypertoniás SSc-s betegekben is. A vWf és propeptidjének aktivitási markerként való jelentőségét csak kisebb tanulmányokban vizsgálták, és longitudinális vizsgálatokban a szenzitivitás tekintetében nem meggyőzőek az eddigi eredmények (70-72).

A thrombomodulin az endothel sejtek membrán glycoproteinje, mely a véralvadás egyik természetes gátló faktora. Az aktivált és sérült endothelsejtekből fokozottan szabadul fel a thrombomodulin, mely így az érkárosodás mértékének jelzője. SSc-ben pulmonalis hypertonia fennállása esetén emelkedett thrombomodulin szintet mértek. A thrombomodulin szérum koncentrációja emelkedik a sclerodermás bőrérzettség kiterjedésével arányosan is (71,73). Validációs tanulmányt nem végeztek ezzel sem.

A plasma angiotenzin konvertáz enzim (ACE) szintje SSc-ben csökkent és fordítottan arányos a vérsejtsüllyedés értékével. (74).

Az endothel sejtek által elválasztott endothelin-1 jelentős vasoconstrictor faktor. Vasoconstrictor hatása mellett serkenti a simaizom proliferációt, valamint szívizomsejt hypertrophiát okoz. Endotheliális dysfunctioban kimutatták, hogy az ET-1 elválasztása fokozódik (75,76). LcSSc-ben az ET-1 szint arányos a pulmonalis hypertoniával és dcSSc-ben összefüggést mutattak ki a renalis hypertonia és az ET-1 szint között. 2007-ben Schmidt és mtsai (75) az ET-1 vizsgálatot részlegesen validálta SSc-s PAH-ban szenvedő betegeken. A

megbízhatósági vizsgálatban a szenzitivitása 85,7%, a specificitása 66%-os volt. Longitudinális validálási vizsgálatot még nem közöltek.

A **fokozott fibrosisra utaló markereket** illetően számos olyan kollagén anyagcsere faktor ismert, amelyek szintje a sclerodermára jellemző fibrotikus kötőszöveti átalakulás mértékét jelzi (1, 77, 78). Saját tanulmányunkban vizsgáltuk, hogy a III-as típusú kollagén N terminális propeptid szérumkoncentrációja (PIIINP) arányos az SSc bőrtüneteinek kiterjedtségével (79). A PIIINP szint a betegség prognózisát is jelzi, magasabb szérumszint esetén rosszabb a beteg életkilátása, a legmagasabb PIIINP szinteket a rapidan progrediáló halálos kimenetelű esetekben mértük. DcSSc-ben a szérum PIIINP szint magasabb, mint lcSSc-ben. Egy másik tanulmányban I. típusú kollagén kereszt-kapcsolt carboxy-terminális telopeptid (ICTP) szérum koncentrációját találták magasabbnak dcSSc-s betegekben, mint az lcSSc-s betegekben (80). Az ICTP szint korrelációt mutatott a bőrérzettség mértékével (mRSS), az akut fázis fehérjék szérum szintjével és a csökkent pulmonalis funkció mutatóival. Bár több vizsgálatban alkalmazták ezeket a kollagén anyagcserét jellemző mutatókat, teljes validálási vizsgálat nem történt SSc-s betegekkel.

Ami az egyéb markereket illeti, pulmonalis fibrosis esetén a II. típusú alveoláris epithel sejtek hyperplasiája észlelhető (81). Ezek a sejtek több, a fibrosist serkentő cytokint termelnek, pl a TGF $\beta$ -t és a szöveti növekedési faktort (CTGF). A proliferálódó II. típusú alveoláris epithel sejtek fent említett és alább részletezett termékei így az interstitialis tüdőbetegség specifikus markerei lehetnek.

A KL-6 egy mucinszerű glikoprotein, amelyet szintén a II. típusú alveoláris epithel sejtek termelnek és szérum szintje több tanulmány szerint erősen korrelál az interstitialis tüdőbetegség súlyosságával. Emelkedő KL-6 szérum szint mellett HRCT-vel arányosan egyre súlyosabb interstitialis tüdőbetegség mutatható ki, ezzel párhuzamosan csökken a forszírozott vitál kapacitás (82,83).

A II. típusú alveoláris epithel sejtek által termelt surfactant különféle fehérjéket is tartalmaz, melyek közül a surfactant fehérje A és D (SP-A és SP-D) szérumszintjei emelkedettek tüdőérzettséggel járó scleroderma esetén. A Surfactant A és D fehérjék szérum szintjei korrelálnak a betegség aktivitásával, a KL-6 szinttel és a DLCO érték csökkenésével. Egy japán tanulmány szerint a tüdőérzettség megítélésében az SP-D szérum szint szenzitívebb, mint a KL-6 szérum szint (91% , 31%) , a KL-6 szint viszont specifikusabb, mint a SP-D szint. (88 versus 100%) (83,84).

SSc-ben az **akut fázis fehérjék** a betegek jelentős részében nem mutatják a betegség gyulladásos fázisát, azonban a tartósan gyorsult vérseszüllyedés és az emelkedett C-reaktív

protein (CRP) szint a fokozott aktivitás és a kedvezőtlen prognózis biztos jele. Több tanulmány szerint is a Westergren érték szignifikánsan magasabb a dcSSc-s, mint a lcSSc-s betegekénél, magasabb a rosszabb prognózisú idősebb SSc-s férfiaknál, magasabb azoknál, akiknél az SSc kezdetétől 2 éven belül fatális lefolyást írtak le, valamint a súlyos interstitialis alveolitis/pulmonalis fibrosissal járó állapotokban. A tartósan magas CRP szint saját megfigyelésünk szerint is rossz prognózis jele (79,80).

## **2. 1. 4. 3. 1. A bőr és a mozgásszervek károsodásának követése**

### **2. 1. 4. 3. 1. 1. A sclerodermás bőrelváltozás követési módszerei**

Az SSc korai szakának legjellemzőbb tünete a bőr oedemás és fibrotikus elváltozása melyet a bőr megvastagodásaként tapintunk. A bőrvastagodás kiterjedésének mérése alkalmas a betegség aktivitásának megítélésére a korai szakban (85). A bőrvastagodás vizsgálata az egyes testrészek bőrének áttapintásával és a vastagodás mértéke szerint adott 0-3 pont alapján történik. A bőrpontszám mérést széles körben használják a mindennapi klinikai gyakorlatban. Az eredeti **Rodnan-féle bőrpontszám mérés** (86) többféle módosított változata is ismert (34,85,87) A legelterjedtebb a validált, „módosított Rodnan-féle bőrpontszám” (MRSS) (“total skin score”), mely a test 17 régiójában palpato segítségével ítéli meg az egyes testrészek bőrvastagságát (34). Több független vizsgálat megerősítette már a módszer reprodukálhatóságát (51,87,88). A módszer értéke nagyjából a rheumatoid arthritisben a duzzadt, illetve fájdalmas ízületek megítélésére alkalmazott módszerrel egyenértékű. Az MRSS számolása során elkerülhetők azok a testrészek, melyeken a bőrvastagság nem ítéhető meg egyértelműen (a nyak, az emlők, a hát, a comb oldalsó fascia feletti része és a lábujjak). Ez a módszer teljességgel validált, reprodukálható, és érzékeny a változásokra klinikai vizsgálatokban. (34). Fontos, hogy a bőrpontszám a kórjólattal korrelál (44,46). Az MRSS hazai validálása korábban már egy nemzetközi vizsgálat keretében megtörtént (87), ahol korábbi nemzetközi validálásnak megfelelő értékeket tudtunk elérni.

Az SSc késői szakában a bőr oedemája csökken, fokozatosan indurálttá, majd atrophiasá válik, elvékonyodik, de az epidermis számos területen fibrotikusan rögzül a subcutan szövetekhez. A „bőrfeszülés” („**tethering score**”) a bőr elvékonyodását és a bőralatti képletekre való ráfeszülését méri (89). Ez a napi gyakorlatban nem terjedt el, nincs is validálva.

A **magas frekvenciájú (10 - 20 MHz) ultrahanggal** történő vizsgálat során az ultrahanggal mérhető bőrvastagság és a hagyományos MRSS szoros korrelációja mutatható ki



(88,90). A 20 MHz frekvenciájú ultrahanggal végzett bőrvizsgálatok során megfelelően magas interobszerver hitelességet állapítottak meg és egy követéses vizsgálat szerint a módszer alkalmas még az SSc-s bőr változásának kvantitatív monitorozására is (88).

A bőr biomechanikai tulajdonságainak vizsgálatára több noninvasív módszert is kifejlesztettek, de SSc-ben alkalmazásuk napjainkban még széles körben nem terjedt el. A sclerodermás bőr viszko - elaszticitásának vizsgálatára egy szívó kamrával ellátott lézeres detektáló készüléket fejlesztettek ki (91). A bőr keménységét **durométer** (a bőrfelületre meghatározott nyomóerő) segítségével mérték eredményesen (92-95). Mindkét esetben a bőr elmozdulásának mértékét mérik egységnyi szívó-, illetve nyomóerő hatására. A durometria validálása során a hagyományos MRSS módszerhez hasonlítva durométerrel magasabb intraobszerver és hasonló interobszerver reprodukálhatóságot számoltak. A durometriával kalkulált bőrpontszám szignifikánsan korrelált az MRSS-sel és az ultrahanggal mért bőrpontszámmal is (95). A durometriát jelenleg még csak részben validálták kisszámú beteganyagban és csak egy centrumban, és a mérésre legalkalmasabb testrész területeket is pontosítani kell még. Az eddigi eredmények alapján bár a durometria műszert és némi betanulást igényel, de alkalmas módszer lesz a bőrvastagság követésére (58).

A bőrvastagság mérésére jelenleg még nincs két egymástól függetlenül használható, elfogadott módszer. Napjainkban az MRSS, a betegek és a kezelőorvos által VAS és Likert (5 válaszpontról álló) skálán való mérés és durometria módszerek kombinációját tartják legmegfelelőbbnek a bőrvastagság változásának követésére (58,68, 96).

## **2. 1. 4. 3. 1. 2. Az ízületi elváltozások követési módszerei**

Az sclerodermás bőr és a mozgásszervi károsodások különösen dcSSc-ben súlyosan akadályozzák a betegek mindennapi tevékenységeit. Jelenleg a bőrtünetek és a mozgásfunkció kezelése nem megoldott és a terápia követése is nehézkes. A tünetek elsőként a felső végtagok funkcióját érintik, ahol a bőr, az erek, az izmok és az ízületek együtt károsodnak. Az anatómiai és funkció károsodás részletes státusát precízen leírni és követni nagyon körülményes feladat és a felmérések szerint ezt a különböző vizsgálok igen nagy „interobszerver varianciá”-val végzik el. Gyakran azt is nehéz elkülöníteni, hogy az ízület contracturáját arthritis, tendinitis, a bőr érintettsége, a végtag ischaemiája, vagy ezek kombinációja okozza. Éppen ezért SSc-s betegek részére felső végtag funkciót felmérő teszteket dolgoztak ki, melyek közül azonban jelenleg még nincs széles körben elfogadott módszer sem a mindennapos orvosi gyakorlatban, sem a kutatói munkában (34,58).

Az ízületi érintettséget több, a reumatológiában általánosan ismert módszerrel vizsgálják. Az arthralgia szubjektív, vizuális analóg skála (VAS) segítségével mérhető, de SSc-s betegeknél nem alkalmazott módszer. A duzzadt ízületek számolása nehezebb feladat SSc-s betegeken, mint rheumatoid arthritisben, mivel nehéz elkülöníteni az ízületi duzzanatot az oedemás bőr és a tendinitis okozta megvastagodástól, ezért ez sem terjedt el. Klinikai vizsgálatokban a nyomásra érzékeny ízületek megszámlálása bevett módszer, bár SSc-s betegeken még formálisan nem validálták. Az EUSTAR az ízületi érintettség vizsgálatára 2002-ben a DAS-28 számolását javasolta (34), azonban ennek a módszernek validálása SSc-ben még azóta nem történt meg. A maximális öklöképzéskor mért ujjbegy-tenyér távolság is gyakran használt mérési módszer, bár az egyetlen validálási tanulmány (97) során magas interobszerver variációt találtak, így a mérések megbízhatósága kétes. Ugyanebben a tanulmányban a kezujjak maximális terpesztésének mérésénél kisebb interobszerver variációt számoltak, így ennek megbízhatósága lényegesen jobb volt, de az állapot változásra való szenzitivitását még nem tanulmányozták megfelelően (64,97). A szorítóerő mérése és az ízületi contractura változásának követése szintén használatos, de SSc-ben mindkét módszer esetében a változásra való szenzitivitásuk nem volt megfelelő (97,98). DcSSc-ben, a súlyos belszervi tünetek fennállása esetén gyakoribb, hogy az inak felett tapintható dörzszőrej észlelhető. Ennek megszámlálása a betegség követésére nem volt alkalmas, mert nem korrelált más aktivitást jelző mérési eredményekkel, és nem volt érzékeny a kézfunkció károsodásának változására (64, 99,100).

A kézizületi contracturák mértéke SSc-ben a „**Hand anatomic index**”-szel (HAI) jellemezhető (101,102). A HAI érték a terpesztett és zárt kezujjak közötti távolságok különbségét elosztva a metacarpophalangeális (MCP) ízületsor oldalmagasságával számolható ki. SSc-s betegeken végzett vizsgálatban a HAI korrelált a sclerodermás betegek részére módosított Health Assessment Questionnaire-rel, a kéz szorítóerővel és a maximális öklöképzéskor mérhető ujjbegy tenyér távolsággal (102).

Az „**Arthritis Hand Function Test**” (AHFT) (103-105) és a „**Hand Mobility in Scleroderma**” (HAMIS) (106-107) **kézfunkciót vizsgáló eljárásokhoz** némi begyakorlásra és néhány speciális egységesített eszközre van szükség, ami nehezíti a mindennapos alkalmazásukat és e tesztek széleskörű elterjedését. Mindkét tesztben a kézizületek mozgását (az ujjak flexióját, extenzióját abdukcióját, szorítóerejét, stb.) vizsgálják különböző egyszerű kézmozdulatok és eszközök alkalmazásával.

A **Duruöz-féle** (más nevén a **Cochin rheumatoid hand disability scale**) kéz funkciót felmérő tesztet eredetileg 1996-ban francia nyelven írták (108), 18 kérdést és 6 (0-5 pontot

érő) válaszlehetőséget tartalmaz a betegek mindennapos tevékenységeiről. Eredetileg rheumatoid arthritises betegek számára készítették, de már amerikai angol nyelvterületen SSc-s betegek is validálták, jó pszichometriai értéket számoltak és követéses vizsgálatban is alkalmazták (105,109,110).

Az „**UK Scleroderma Functional Score**” (UKFS) (105) egyszerű, 9 felső végtagi funkciót és 2 izomerőt vizsgáló kérdést tartalmaz. E 11 kérdésre a betegek a válaszadásában 4 (0-3) lehetőség súlyossági fok közül választhatnak. A kérdőívet SSc-s betegek sikeresen validálták, azonban angolon kívül más nyelvterületeken még nem adaptálták.

A „**Disabilities of the arm, shoulder, and hand**” (DASH) és a rövidített QuickDASH tesztet a kanadai „Institute for Work & Health” és az „American Academy of Orthopaedic Surgeons” (AAOS) ortopédiai társaság közös munkában készítette az 1990-es években, elősorban ortopédiai és traumatológiai betegek felsővégtagi funkciójának követésére (111). A kérdőívet azóta, többmint 10 országban adaptálták és validálták, és ortopédiai-traumatológiai betegek kivül már rheumatoid arthritises és arthritis psoriaticas betegek esetében is eredményesen alkalmazták. SSc-s betegek a DASH kérdőív alkalmazásáról munkacsoportunk közölt le először klinikai tanulmányt (112).

Jelenleg még nincs nemzetközileg széleskörben elfogadott és validált, sclerodermában alkalmazott felsővégtagi funkciót felmérő kérdőív, a felsorolt tesztek esetében is csak néhány tanulmány jelent meg a szakirodalomban. A sclerodermában alkalmazható felsővégtag funkciót vizsgáló tesztek összehasonlítását érdemes lesz elvégezni, hogy egyenként melyik, milyen célra a legalkalmasabb, melyik ízületi- vagy izom károsodás esetében a legszenzitívebb.

**Összehasonlító röntgen kézfelvételen** a marginális erosiókat és az acroosteolysist vizsgálták. Volt tanulmány, ahol az erosiók fennállása korrelált a nyomásra érzékeny kézizületek számával (113), azonban több tanulmányban az erosiók fennállása nem korrelált az arthritis fennállásával (114,115) vagy az ujjbegy-tenyér távolsággal (116). Tc-pertechnetát scintigraphiat és termographia vizsgálati módszereket SSc ízületi érintettségben eddig csak kisszámú beteganyagban vizsgálták és még az eredményeket nem validálták (117, 118).

### **2. 1. 4. 3. 1. 3. Izomérintettség vizsgálata és követési módszerei**

Enyhe proximális típusú myopathia 10-15%-ban fordul elő SSc-ben (119). DcSSc-ben gyakran fordul elő a kezdeti tünetek között, enyhe szérum kreatinin kináz (CK) emelkedés és myopathiás jellegű EMG eltérés kíséri. Az izombiopszia elsősorban interstitialis fibrosist

mutat, enyhe gyulladásos jelekkel és mérsékelt izomrost degenerációval, melyek corticosteroid terápiára nem reagálnak. A valódi SSc-myositis overlap szindróma lényegesen ritkább, 5%-nál kisebb gyakorisággal fordul elő a sclerodermás betegek között (119). Az autoantitestek közül az anti-PM-Scl és az anti-Ku antitestek SSc-myositis overlap szindrómások között szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő, ahogy a saját betegeink között is észleltük (120, 121).

Jelenleg nem ismert olyan validált, megbízható módszer, mely alkalmas lenne az SSc-s betegek myopathiájának követésére, jelenleg a CK érték alkalmazható leginkább az izomérzékenység aktivitásának követésére. Precíz izomerőt mérő műszerrel még nem írtak le követéses vizsgálatot SSc-s betegeken (64). A diagnosztikában jól alkalmazható EMG és izombiopszia eljárások a „változásra való szenzitivitás” kérdésben szintén nincsenek hitelesítve. A gyulladásos myopathiák esetében már sikeresen validált és alkalmazott T1 és T2 súlyozott MRI vizsgálatot SSc-s betegeken még nem hitelesítették. Hasonlóan a P<sup>31</sup> mágneses magrezonancia spektroszkópia és az In<sup>111</sup>-antimyosin scintigraphia módszerekhez melyeket szintén nem hitelesítettek még enyhe SSc-s myopathiás betegeken (118).

A legújabb betegség aktivitását felmérő vizsgálatosorozat musculoskeletal felmérési részében (68) a nyomásérzékeny ízületek, az ízületek felett tapintható dörzszörejek száma, a szérum CK és aldoláz szintek szerepelnek.

#### **2. 1. 4. 4. 1. Funkcionális és életminőségi mutatókat felmérő tesztek**

A különböző szervi funkciókat felmérő, és az életminőségi mutatókat meghatározó tesztek fontos eszközök a krónikus betegek követésében és a rehabilitációjukban. Ezek lehetnek általánosan alkalmazható, vagy egy-egy betegségre specifikus kérdőívek. Az általános felmérők szokásosan több dimenziósak, melyek az egészség összetevőinek több irányú megközelítését tartalmazzák, szokásosan a fizikális-, a mentális-, szociális funkciók épségére vagy zavarára, valamint distressz tünetekre kérdeznek rá.

Az SSc-s betegek mozgásszervi funkcionális statusának megítélésére jól alkalmazható a reumatológiában széles körben használt önkitöltős „**Health Assessment Questionnaire**” (HAQ) (122,123), amelynek magyar validált változata is létezik (124). SSc-ben a különböző belső szervek érintettsége miatt a HAQ teszt segítségével kiszámítható index (HAQ-DI) a progressziót valamennyi SSc-s betegknél nem képes elég érzékenyen követni úgy, mint rheumatoid arthritises betegek esetében. Steen és Medsger 1997-ben 5 kérdéssel és 5 VAS válasszal egészítették ki az eredeti HAQ-ot (125). Ezek a kérdések a sclerodermás betegek

különböző szervi érintettségéből származó problémákra kérdeznék rá, mint a kezek hidegérzékenysége, a bőrfekélyek, a gyomor-bél panaszok, valamint a légzéssel összefüggő problémák. Az eredeti HAQ-DI és a VAS válaszokból számolt eredményekből egy összesített indexet számoltak a „**scleroderma-HAQ**” (sHAQ) index, mely korrelációt mutatott a betegek bőrpontszámával, a scleroderma okozta cardialis-, renalis érintettséggel, a krepitáló inak számával, a proximalis izmok izomerejével és a kéz-contractura mértékével.

Sclerodermás betegek részére többféle funkciót felmérő kérdőívet is készítettek, melyek alkalmazása azonban széles körben napjainkig nem terjedt el.

A „Systemic Sclerosis Questionnaire”-t (SysSQ) 32 kérdésből áll, Likert skála alkalmazásával általános-, mozgásszervi-, cardiopulmonalis és gastrointestinalis tünetekre kérdezik rá (126). A SysSQ-t 1999-ben német nyelven fejlesztették ki, további más nyelvterületre nem adaptálták, és longitudinális vizsgálat sem készült a kérdőív validálása során. Megalkotói jelenleg a WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) keretében egy betegközponthú, részletesebb kérdőívben dolgoznak (127).

Számos általános életminőséget felmérő kérdőív ismert, azonban a „**36-item Short Form Health Survey**” (SF-36) kérdőívben (110, 128-131) kívül alig alkalmaztak más életminőséget felmérő tesztet SSc-s betegekkel.

Az SF-36 életminőség teszt magyar változatban is validált, 36 kérdésbe tömörítve méri fel a betegek saját egészségi állapotukról alkotott véleményét. 8 életminőségi kérdéscsoportot tartalmaz, úgymint a fizikai funkció (PF), a fizikai szerep (RP), a testi fájdalom (BP), az általános egészség (GH), a vitalitás (VT), a szociális funkció (SF), az érzelmi szerep (RE) és a mentális egészség (MH). Az SF-36 értékelésénél a beteg a válaszai alapján mind a 8 dimenzió esetében 0-100 közötti értéket kap, ahol a 0 jelenti a legrosszabb, a 100 pedig a legjobb életminőségnek megfelelő értéket. SSc-s betegek végzett vizsgálat során a fizikális funkciót felmérő dimenziók (PF és RP) szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, azonban dcSSc-s betegek esetében az MH magasabb volt a kontrollhoz képest (128).

„Sickness Impact Profile” (57) egy fizikális és egy pszicho-szociális részt tartalmazó kérdőív, mely 12 kategóriában 136 kérdéssel igen/nem válaszokkal vizsgálja a betegeket. SSc-s betegekkel jelentősebb tanulmány még nem készült.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) életminőség vizsgáló módszerét (WHOQOL) (132, 133) és annak rövidített változatát (WHOQOL-BREF) (134,135) néhány éve hazánkban is adaptálták és sikeresen validálták. A WHOQOL 100, a WHOQOL-BREF csak 26 kérdésből áll, és a validálásuk során mindkét teszttel hasonlóan jó pszichometriai mutatókat

számoltak, ezért a gyakorlatban inkább az egyszerűbb és rövidebb WHOQOL-BREF terjedt el. SSc-s betegekkel is a WHOQOL-BREF-fel végeztek vizsgálatot egészséges kontroll és több más reumatológiai betegcsoporttal való összehasonlításban (136). SSc-s betegek esetében a kérdőív a fizikális és a pszichológiai egészség dimenziókban gyengébb állapotot mutatott ki az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, míg hasonló volt az eredmény a szociális és a környezethez való kapcsolatok dimenzióinál.

#### **2. 1. 4. 4.2. Szervi érintettség hatásának vizsgálata az életminőségre**

A „St. George's Respiratory Questionnaire” (SGRQ) eredetileg krónikus obstruktív bronchitises betegek részére készült, de más krónikus légúti betegségekben is alkalmazzák (137). A kérdőív 50 kérdésben részben a légúti tünetekre, a betegségaktivitására és a légúti betegségnek beteg életminőségére való kihatására kérdez rá. Az SGRQ kérdőívet sikeresen validálták SSc-s betegeken is, bár még longitudinális vizsgálat nem készült (138).

Hasonló elvek alapján egy amerikai munkacsoport egy olyan életminőséget vizsgáló tesztet szerkesztett (139), melyben SSc-s betegektől gastrointestinalis tüneteikre, ezzel kapcsolatos állapotukra, általános érzelmi állapotukra és szociális funkciójukra kérdez rá.

## **2. 2. Az idiopathiás gyulladáisos myopathiák kimenetelének vizsgálata és követésének módszerei.**

### **2. 2. 1. Az idiopathiás gyulladáisos myopathiák epidemiológiai jellemzői**

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) krónikus, szisztémás autoimmun betegségek, melyek szimmetrikus, proximális vázizom gyengeség kialakulásához vezetnek (140). Másik közös jellemzőjük az érintett izmok szövettani metszetén detektálható főként mononuclearis sejtekből álló gyulladáisos beszűrődés. A klinikai és a hisztopathológiai kép alapján három fő alosztályba soroljuk a betegeket, mint a polymyositis (PM), a dermatomyositis (DM) és a zárványtestes myositis (IBM), de jelentőségük miatt még további alcsoportokat különítünk el, mint a juvenilis dermatomyositist (JDM), a daganathoz társuló myositiseket és az overlap syndromákat (141).

Populációs tanulmányok alapján két észak-amerikai tanulmány (142,143) szerint a DM és PM incidenciája 5,0-6,0 / 1 millió, míg egy svéd vizsgálat (144) szerint 7,6 / 1 millió, egy ausztrál tanulmány (145) szerint pedig 7,4 / 1 millió lakos, ritka betegségnek számít. A prevalencia az irodalmi adatok szerint 5-11 / 100 000 fő között változik (144,145,149). Svéd adatok (146) szerint az IBM incidenciája 2,2 / 1 millió lakos, egy újabb holland tanulmány

(147) szerint pedig 4,9 / 1 millió fő . Az DM és PM-re jellemző az enyhe női dominancia, a nő : férfi arány 1,5 : 1 - 2,2 : 1, míg az IBM a férfiakban háromszor gyakoribb. Az IIM kezdetének időpontja két életkorban mutat nagyobb gyakoriságot: a gyermekkorban 5-9 éves kor között és a felnőtteknél 55 és 69 év között (141, 143,148,149).

Gyulladásos myopathiához 6-45 %-ban különböző malignus daganatos betegségek társulnak, és főként a felnőttkori dermatomyositis paraneoplasiás syndromaként jelentkezhet (150). 50 éven felüli dermatomyositises betegeknél kb. 25% a valószínűsége rosszindulatú daganat kialakulásának (151), és kb. 70%-ban a daganat felfedezése a myositis kezdetét követő egy éven belül történik. Leggyakoribb előforduló daganatfélék az ovarium-, a tüdő-, a nasopharyngealis- és az emlőtumorok.

### 2. 2. 2. Szervi érintettségek idiopathiás gyulladásos myopathiákban

A PM és DM-es betegek harmadánál észleltünk **gastrointestinális** érintettséget (152), és az irodalmi adatok szerint mintegy 20%-ban IBM-ben is előfordul. Csökkent könny- és nyáltermelés a betegek kb. 1/4-ében észlelhető. A felső nyelőcső izomgyengesége miatt a myositis aktív szakában a beteg félrenyelhet, aspirációs pneumonia alakulhat ki, mely súlyos szövődménye a myositiseknek. A nyelőcső alsóbb szakaszának dysmotilitása a sclerodermához hasonló lehet reflux oesophagitis tüneteit okozva. A gyomor és az alsóbb bélszakaszok motilitásának zavara is előfordul a betegek egy kisebb részében. Főként JDM-ben vasculitis nemcsak a bőr- és az izomszövetben, hanem ritkán a belekben is jelentkezhet, ischaemiát, fekélyeket, perforációt okozhat (148).

**Intersticiális tüdőbetegség** a betegek 36%-ánál észleltünk, ha nem számoltuk hozzá az overlap szindrómás betegeket. Az intersticiális tüdőbetegségben szenvedő betegek több mint 50%-ában, RNS szintetázzal - jórészt a hisztidin-tRNS szintetázzal - szemben kialakuló autoantitest (anti-Jo1) mutatható ki, mely súlyos pulmonalis fibrosis kialakulását valószínűsíti. Az intersticiális tüdőbetegség eseteiben a HLA-DR1 és DR5 gyakoribb előfordulását figyelték meg (141,153). Enyhe gyulladásos izomtünetekhez, sőt amyopathiás dermatomyositishoz is társulhat a tüdő elváltozás. A betegség kezdetén klinikailag tünetmentes alveolitisz is jelen lehet DM/PM-ben (154, 155). Intersticiális tüdőbetegség jelenléte kedvezőtlenül befolyásolja a kórkép prognózisát.

IIM-ban a leggyakoribb **cardialis** manifesztációk közé a pangásos szívelégtelenség, a különböző aritmiák, vezetési zavarok- akár komplett szívblokk- és az akut myokardiális infarktus (AMI) tartoznak. Míg klinikailag nyilvánvaló szívér érintettség myositisben viszonylag

ritka, szubklinikai manifesztációk már jóval gyakoribbak; utóbbiak főleg EKG-vel detektálható arrythmiák (156, 157). A cardialis komplikációk a halál egyik leggyakoribb okát képezik myositisben (156), ennek ellenére ezek– főleg korai stádiumban való- kezelésére ma még nem fordítanak kellő hangsúlyt.

### 2. 2. 2. 1. A bőrt és a mozgásszerveket érintő tünetek

DM-ben a beteg bőrén enyhe vasculitisnek megfelelő elváltozások jelennek meg. Jellemzően az arcon, a nyakon és a ruhakivágásnak megfelelően erythema észlelhető. A szemhéjon az ún. heliotrop rash jelenik meg. Az ízületek feszítő felszíne felett vörös oedemás macula a Gottron-jel, az MCP és PIP sor felett gyakran hyperaemiás Gottron-papula tapintható. Nem ritka a körömágyak körüli bevézések és a körömágyak hyperkeratosisa. Ritkán előfordul a bőrön a DM-mel összefüggésben hyper- és hypopigmentáció, poikiloderma atrophicans vasculare, teleangiectasiák és subcutan calcinosis is (140, 141). Raynaud-szindróma az IIM-es betegek mintegy harmadában jelentkezik, és enyhébb tünetekkel jár, mint SSc-ben (140).

**DM-ben és PM-ben** az izomgyengeség legtöbbször általános tünetek kíséretében, rossz közérzettel, hőemelkedéssel, izomlázszerű fájdalmakkal kezdődik. A beteg nehéznek érzi a végtagjait, nehezen tud felmenni a lépcsőn, felkelni a székről, vagy nem tudja tartósan felemelni a karját és a tárgyakat. Elsősorban a proximális végtagizmok, a nyaki flexorok gyengülnek, jellemzően érintettek a légzési segédizmok, a törzs- és a hasizmok is. A distalis végtagizmok, a szem és az arc mimikai izmai megkíméltek. Polymyositisben az esetek felében a tünetek fájdalom nélkül, alattomosan, fokozatosan kezdődnek, ezért gyakran a diagnózis hónapokat késik (158). Enyhe, szimmetrikus, nem erosiv polyarthrit is az esetek felében előfordul, a kéz kisízületek, a csuklók, a vállak és a térdék érintettségével (160).

**JDM-ben** 30-70 %-os gyakorisággal már a betegség észlelésekor heterotop calcificatio mutatható ki a subcutisban és az izmokban, és a kalcium lerakódása később még fokozódik (148). Jellemző a dermatogen, vagy myogen eredetű ízületi contracturák gyors kialakulása is. Leggyakrabban a csukló, az MCP és PIP ízületekben jön létre extenziós, és a térdízületben flexiós contractura.

A **zárványtestes myositisben** (159) a végtagok lassan fokozódó proximális gyengesége mellett jellemző a distalis érintettség is. Atrophia az alkarizmok, főként a kézujj extensorok, flexorok, vagy mindkét izomcsoport területén alakul ki. Típusosan a m. quadriceps femoris kifejezetten gyengült, majd később a lábszárizomzat is gyengülni kezd.



Lassan progrediálva, a légzőizmokat is érintve 4-6 év alatt súlyos általános izomgyengeség alakul ki.

A gyulladós myopathia tünetei kialakulhatnak **más kötőszöveti betegségek lefolyása során** is kb 15-35%-ban (161). Leggyakrabban a szisztémás sclerosishoz és a szisztémás lupus erythematosushoz társulnak gyulladós izomtünetek, de előfordul kevert kötőszöveti betegségben is. Rheumatoid arthritis, Sjögren szindróma, polyarteritis nodosa esetén fellépő szimmetrikus vázizom gyengeség és fájdalom esetén is fennállhat társuló myositis, mely ebben a formában általában enyhébb fokú és jobb prognózisú.

### 2. 2. 3. Túlélési- és kockázati tényezők vizsgálata

Az elmúlt évtizedekben az IIM-es betegek túlélése lényegesen javult (160-169). A halálozás elsősorban a betegség kezdetét követő első évben jelentős, és ebben a fő prognosztikai faktor az idős kor. A malignus tumorról való társulás is erősen rontja a túlélést. Az egyidejű rosszindulatú daganattal kezdődő izomgyulladás 50 éves kor felett DM esetében több, mint 25%-ban fordul elő, míg PM-ben 10-15 %-ban. A túlélést egyéb tünetek, kialakuló szervi érintettségek és ezzel járó tényezők is jelentősen befolyásolják, mint a tartós dysphonia, interstitiális tüdőbetegség (170-177), cardialis érintettség (178), dysphagia (169), lesóványodás (168). A túlélés rosszabb az afrikából származó amerikaiak között (164), valamint az anti-Jo1 autoantitest pozitivitás esetén, és ha a megfelelő terápia megkezdése késik (161).

Az elmúlt években egy új klasszifikációt vezettek be, mely a myositis specifikus antitestek (MSA) jelenlétén alapult (179). Az MSA-k közé tartozó autoantitestek leggyakrabban előforduló csoportja a cytoplasmában lévő aminoacyl-transfer RNS szintetázok ellen irányul, ide tartozik a leggyakrabban, 15-30%-ban észlelt anti-Jo1 autoantitest is (180). Egy másik anticyplosmatikus antitest csoport a „signal recognition particle” (SRP) ellen irányul (181), előfordulását csak kevesebb, mint 5%-nak írják le (179). A következő csoport antitestjei a sejtmagban lévő protein complex helicase-ATPase Mi-2 ellen irányulnak (182-185) 5-10%-ban mutathatók ki, végül a nukleoláris protein komplexek ellen termelődő anti-PM-Scl antitestek mintegy 8 %-ban fordulnak elő az IIM-es betegekben. Az autoantitestek előfordulási aránya eltérhet a különböző földrajzi régiók betegei között a különböző populációk genetikai háttere és az eltérő környezeti hatások miatt (186). Az MSA-k jelenlétének megfelelően változó klinikai képet és kimenetelt írtak le korábbi vizsgálatok (180,181,187-189).

## 2. 2. 4. A betegkövetés módszerei

### 2. 2. 4. 1. A betegség aktivitásának és súlyosságának követése

A betegség aktivitásának változását lespecifikusabban az izom erejének és az izomműködés állóképességének („endurance”) a változása mutatja (190). A hétköznapi gyakorlatban elég megbízhatóan követhetjük a beteg proximális izmainak állapotát bizonyos feladatok maximális ismételtetésével. A nyaki-, vállövi izmokat úgy vizsgálhatjuk, hogy a beteg egy magasabban levő polcra egy könyvet hányszor tud feltenni, vagy a medenceövi- és combizmokat úgy, hogy a beteg hányszor tud felállni.

A nemzetközi tanulmányokban az 5 pontos manuális **izomerő vizsgálat** (MMT) széles körben elterjedt, de az újabb tanulmányok már inkább a JDM-es betegeken már sikeresen validált és csak 8 izomcsoportot felmérő 0-10 pontos skálát (MMT-8) alkalmazzák (191-193). Ez a 0-10 ponton mérő skála szenzitívebb eredményt ad a 0-5 ponton mérőnél, és kihagyják a nehezen mérhető, inkább pontatlan eredményt adó izmokon való vizsgálatokat is. Még pontosabb izomerőmérést tesz lehetővé a dinamométer (194), a sphygmomanométer (195,196), vagy az electromyométer (197), de a műszeres izommérés mindig körülményesebb a műszerigény miatt, és nem lehet minden testmozgást műszerrel jól mérhető helyzetbe hozni. Az izomműködés erejét és az állóképességét is vizsgálják az MMT-t kiegészítő **funkcionális vizsgálati eljárások**. A gyermekek részére módosított HAQ (CHAQ) validált eszköz a betegség aktivitásának megítélésére. A CHAQ megegyezési hitelességét moderált-jónak ( $r_s=0,4 - 0,74$ ), megbízhatóságát kitűnőnek (SRM: 0,87) találták egy nagyobb multicentrikus tanulmányban (198). Az eredeti, felnőtt reumatológiai betegek részére készített HAQ kérdőívet IIM-es betegek funkcionális felmérésére (199-200) és követésére (194) is alkalmazták már, jó szenzitivitást mutatott a változásra, de még kifejezetten validálási tanulmány myositises betegekkal nem készült.

A másik jól alkalmazható funkciót felmérő teszt a myositises gyermekek részére összeállított **„Childhood Myositis Assessment Scale” (CMAS)** (201-203). A CMAS-ben egyszerű eszközökkel különböző mozgásokat végeztetnek a betegekkal és mérik a gyakorlatok elvégzéséhez szükséges időt is. A tesztet JDM-ben szenvedő gyermekeken és egy nagyobb kontrol csoporton is sikeresen validálták.

Elsősorban az izmok **állóképességét**, méri fel a „Myositis Functional Index” (204), melynek ma a módosított és lényegesen egyszerűsített változatát a **„Myositis Functional**

**Index-2"-t (FI-2)** alkalmazzák (205). A vizsgálat során a betegek összesen 11 mozgásfeladatot kell metronóm segítségével, megadott ütemben, maximum 3-3 percig ismételnie, majd ún. „Borg-CR-10”, 0-10-ig terjedő skálákon meg kell határozni, hogy az egyes feladatok mennyire voltak megerőltetőek. Az FI-2-t PM-es és DM-es betegeken részben sikeresen validálták, de longitudinális vizsgálatban még nem igazolták a teszt szenzitivitását (205).

Az „International Myositis and Clinical Studies Group” (IMACS) nevű kutatócsoport 2004-ben egy újabb myositis aktivitást és károsodást felmérő módszert szerkesztett (206-209), mely három fő részből áll. Az első rész a „**Myositis Intention to Treat Index**” (MITAX) a különböző szervi érintettségeknek megfelelően méri fel a beteg állapotát és a betegség aktivitását. Az egyes szervrendszerek kérdésében az orvosnak arról kell dönteni, hogy mennyire szükséges a beteget aktívan kezelnie. „A” kategóriába sorolandó az adott szerv érintettsége, ha az olyan súlyos aktivitást mutat, hogy a beteget az egész betegségre ható gyógyszerrel, pl. nagy dózisú corticosteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel, vagy intravénás immunglobulinnal szükséges kezelni. „B” kategóriába sorolják a szervi manifesztációt, ha az „A”-nál kisebb aktivitást mutat, emiatt mérsékeltebb steroid és/vagy immunszuppresszív kezelés szükséges. A „C” kategória az adott szerv esetében fennálló „B”-nél is mérsékeltebb betegségaktivitást jelent, melyet tüneti kezeléssel elég kezelni, míg a „D” kategória az adott szervben egy már lezajlott, korábbi aktív állapotra utal, amely jelenleg már nem aktív, tehát kezelést nem igényel. Az „E” kategória egy adott szervrendszerre nézve azt mutatja, hogy sohasem volt aktív manifesztáció a myositis során.

A második része a **myositis aktivitását felmérő** módszernek a „**MYOACT**” amely szervrendszerenként minősíti a betegség aktivitását egy-egy 10 cm-es VAS segítségével. Minél több szervet érint a betegség, az orvos annál több VAS-t tölt ki, így pl. a myositissel kapcsolatosan, a bőr-, a cardialis-, a pulmonalis-, stb., vagy az általános tünetek tekintetében.

A harmadik rész már a károsodást méri fel: a „**Myositis Damage Index**” (MYODAM). A MYODAM két részből áll, az első 11 féle szervi érintettségre kérdez rá, hogy van-e károsodás, vagy nincs. A második részben az orvos felméri az egyes szervek károsodásának mértékét VAS segítségével, valamint egy össz - károsodás - VAS értéket is bejelöl.

A MITAX, a MYOACT és az MYODAM kérdőívekről csak kisszámú esettanulmányokat írtak (207-209), validálási tanulmányt pedig még nem közöltek.

Bár az **MRI** drága és nem könnyen elérhető vizsgálat, mégis egyre növekvő mértékben használják a myositis aktivitás, kiterjedés, és károsodás felmérésére IIM-ben (191). Az MRI STIR és T2 súlyozott mérésekkel zsírszupressziós technikával alkalmas az izom, a bőr és a subcutan szövetek víztartalmának megjelenítésére, ami az aktív gyulladást jelzi ezekben a szövetekben. Az MRI jó face és content validitását írták le, magas volt a diszkriminatív hitelessége is és a STIR és T2 súlyozott felvételeken érzékenyen jelezte a gyulladás változását (210,211).

A **kvantitatív P-31 mágneses magrezonancia in vivo spektroszkópia** vizsgálat alkalmasnak látszik a DM aktivitásának követésére, megbízható szenzitivitást mutatott az aktivitás változására és a diszkriminatív validitása is megfelelőnek látszik (212,213).

A combizmok **MRI T1 súlyozott felvételein** az IIM okozta károsodás is jól összehasonlítható az izmok megváltozott méretaránya, zsíros infiltrációja, fibrosisa, a subcutan atrophia, vagy a kalcifikáció alapján (191, 214,215).

#### **2. 2. 4. 2. Laboratóriumi aktivitási markerek vizsgálata**

Sem a kézi-, sem a műszeres izomerő vizsgálat, nem képes eldönteni, hogy az izomerő csökkenése az aktív gyulladás, a hosszú inaktivitás miatti izomkárosodás, vagy gyógyszer mellékhatás következménye. Ezért még ma is nélkülözhetetlen a szérum enzimek (kreatinin-kináz (CK) , laktát dehidrogenáz (LDH), aldoláz, aszpartát-aminotranszferáz (GOT), alanin-aminotranszferáz (GPT) közül valamelyik laboratóriumi követése, mely ma is az egyik legfontosabb mutatója a myositis aktivitásának a klinikai gyakorlatban (191,216). A szérum **enzimszinteket** minden gyógyszervizsgálat esetében mérik és követik a betegség alakulása során, bár teljességében nem történt meg a validálásuk a myositis aktivitásának változására, és az enzimszintek nem is korrelálnak minden esetben a klinikai javulás mértékével, az izomerőt és a fizikai funkciót alapul véve. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy az egyes enzimszintek a különböző myositis alcsoportokban különbözően követik a myositis aktivitását. Így JDM-ben az LDH korrelál legjobban a globális betegség aktivitással, és az LDH és a GOT együtt mutatja legjobban a gyulladással fokozódását (217) . A felnőttek esetében a CK jobb aktivitás jelzőnek bizonyult az LDH-nál, főként a polymyositises esetekben (216). A troponint és más myocytá komponenseket kis esetszámon vizsgáltak és jó összefüggést találtak a myositis aktivitásával, de még nem validálták az alkalmazhatóságukat. **Vizeletből** vizsgálható, az izomműködéssel összefüggő **metabolitok**  $^1\text{H}$  mágneses magrezonancia in vitro spektroszkópiával kimutatható emelkedett koncentrációja szignifikáns pozitív korrelációt

mutatott DM-es, PM-es és JDM-es betegek betegségaktivitásával (218,219). A vizelet kreatin, cholin, betain, glycin és trimethylamin oxid metabolitok koncentrációját a vizelet kreatinin koncentrációjához viszonyítva vizsgálták a reggeli első vizeletből. Az egészséges kontrolok vizeletéből ezek a metabolitok alacsonyabb koncentrációban ( $p < 0,01$ ) voltak kimutathatóak (Mann-Whitney U teszt).

### **2. 2. 4. 3. Izombiopszia vizsgálat**

Az **izombiopszia** ma is fontos a diagnosztikában. A laboratóriumi és műszeres vizsgálatok nem tudják helyettesíteni a hisztológiai vizsgálatot, pl. kizárni az izom dystrophiákat és metabolikus myopathiákat. Egy amerikai tanulmányban (220) 72 korai, még kezeletlen JDM-es beteg izombiopszia lelete és kórtörténete alapján prediktív jeleket találtak a betegség krónikus lefolyására. Ez alapján egy pontozási rendszert is összeállítottak, mely még további nagyobb vizsgálatokat igényel. Nagyobb érzékenységet lehetne elérni a biopsziás vizsgálatokból, ha a kimetszések MRI vezérelve történének nagy betegség aktivitású izomból.

### **1. 2. 4. 4. Funkcionális és életminőségi mutatókat felmérő tesztek**

A myositis okozta károsodás vizsgálatára a már korábban említett indexek közül a HAQ és CHAQ kérdőíveket (194, 198-200) több tanulmányban alkalmazták és validálták, melyek a funkció károsodásán keresztül képet adnak a betegség okozta károsodás mértékéről is.

A „**Myositis Activities Profile**” (MAP) kérdőívet (221,222) felnőtt PM és DM betegek segítségével fejlesztették ki, az általuk fontossági és nehézségi fok alapján rangsorolt mindennapi tevékenységek, feladatok közül. Többszörös belső konzisztencia analízist követően a kérdőív ma 31 kérdést tartalmaz. A végleges kérdőív kitöltésekor a beteg nemcsak a funkció nehézségét rangsorolja, hanem azt is, hogy az adott tevékenység elvégzése mennyire fontos a számára. A MAP korrelált a Myositis Funkcionális Index-szel ( $r_s: 0,55$ ) a HAQ-DI-vel ( $r_s: 0,70$ ) és mérsékelten a CPK-val ( $r_s: 0,17$ ), a reprodukálhatósága is „megfelelő” volt. Longitudinális vizsgálat során még nem írták le a változásra való szenzitivitását (222). A MAP inkább a funkció károsodás felmérésére és a „Funkciók Nemzetközi Osztályozása” (ICF) szerint definiált „tevékenység akadályozottság” („activity limitation”) és a „részvétel korlátozottság” („participation restriction”) mértékének meghatározására szolgál (223).

Myositiszes betegek esetében a társadalomban való „részvétel korlátozottságának” meghatározására alkalmas még a korábban más reumatológiai betegek részére szerkesztett „**McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire**” (MACTAR) (222,224,225). A MACTAR 6 kategóriában kérdez, úgymint általános egészség, fizikai, mentális és szociális funkció, életminőség, mindennapos tevékenységek és az utolsó részben a betegek ki kell választania azokat a konkrét aktivitásokat, melyekben leginkább fejlődni szeretne a rehabilitációja során. A MACTAR jelenleg myositiszes betegeken csak részben validált, és még kevés országban adaptált kérdőív.

Az IMACS napjainkban a szisztémás lupus erythematosus károsodási indexéhez (SLICC/ACR) hasonló teszt kidolgozását végzi és javasolja az egyes szervrendszerek károsodásának VAS-kon történő értékelését (MYODAM) (206).

A reumatológiai betegek **életminőségével foglalkozó (HR-QOL) tanulmányokban** legtöbbször a már sikeresen validált **SF-36** általános életminőséget vizsgáló kérdőívet alkalmazzák, és az IMACS is ennek az alkalmazását javasolja (222). IIM-es betegekkal HR-QOL validálási tanulmányt még nem írtak le.

Összességében is kevés a myositiszes betegek életminőségével foglalkozó klinikai tanulmány. Debrecenben végeztek egy jelentősebb felmérést (200) SF-36 kérdőívvel hazai beteganyagban, ahol összehasonlították a különböző alcsoportok és az egészséges kontrollok életminőség dimenzióit. Valamennyi SF-36 dimenzió értéke az egészséges kontrolcsoporthoz viszonyítva az IIM-es betegeknél szignifikánsan károsodott állapotot jelzett, de nem volt lényeges különbség az IIM alcsoportok eredményei között. SF-36-ot ezen kívül néhány kisebb külföldi vizsgálatban alkalmazták a fizioterápia hatásának felmérésére (226-228).

IIM-es betegeken még a „**Nottingham Health Profile**” (NHP) kérdőívvel készítettek egy jelentősebb HR-QOL pilot vizsgálatot, de nem validálási tanulmányt. A NHP általános élet-minőség-kérdőívet az Egyesült Királyságban fejlesztették ki az 1980-as évek elején (229,230). Az egészségi állapot hat meghatározóját öleli fel: energia, fájdalom, fizikai mobilitás, alvás, szociális elszigeteltség, érzelmi reakció. A 38 állítást dichotomikus (igen-nem) választással jelöli meg a beteg aszerint, hogy saját egészségi állapotára vonatkozóan igaznak érzi-e az adott állítást. Bár az NHP teszt magyarországi adaptációja is megtörtént (230), nemzetközileg széles körben nem terjedt el, csak kevés nyelvre fordították le.

Az IMACS a gyermekek részére is szükségesnek tart egy betegség specifikus HR-QOL teszt létrehozását (222), akár a HAQ/CHAQ a mintájára az SF-36 módosításával.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

**3.1.** Egy- és többváltozós statisztikai módszerek segítségével vizsgálni kívántuk nagyszámú hazai gondozott szisztémás sclerosisos (SSc) betegeink túlélési mutatóit és a betegség kockázati tényezőit. Célunk volt, hogy összehasonlítsuk a korábbi hazai, SSc-vel összefüggő halálokokat az utolsó 10 év adataival és a nemzetközi szakirodalmi adatokkal.

**3. 2. 1.** Célul tűztük ki, hogy elvégezzük az ortopédiában-, a traumatológiában és a reumatológiában nemzetközileg széles körben elterjedt, felső végtagi funkciót felmérő „Disabilities of the arm, shoulder, and hand” (DASH) teszt hazai, nyelvi adaptációját és megvizsgáljuk annak alkalmazhatóságát SSc-s betegek körében.

**3. 2. 2.** Célunk volt, a mozgásképeséget felmérő önkitöltős „Health Assessment Questionnaire” SSc-s betegek követésére módosított változatát (sHAQ) szintén adaptáljuk a hazai viszonyokhoz és elvégezzük a pszichometriai vizsgálatot gondozott SSc-s betegeink körében.

**3.3.** Célkitűzésünk volt az is, hogy polymyositises és dermatomyositises betegeket az aktív gyulladást követően, korán, 2-3 héttel a gyulladást jelző laboratóriumi értékek stabilizációja után, még a corticosteroid és esetenként cytostatikum terápia mellett, megfelelő betegkövetéssel 3 hetes gyógytornakezelésben részesítsünk, és lemérjük ennek hatását az izomstátuszra, a légzésfunkcióra és a funkcionális állapotára.

## 4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### 4.1. Halálokok és betegségkimeneteli tényezők vizsgálata szisztémás sclerosisban

1983 - 2005 között 366 SSc-s beteg klinikai adatait dolgoztuk fel. A nő/férfi arány 315 / 51 volt. A betegek átlagéletkora ( $\pm$ SD)  $56.8 \pm 12.2$  év, a medián követési idő 6 (3-12) év (alsó-felső kvartilis), az átlagos betegségtartam  $13.5 \pm 10.8$  év volt. 1995-ig a betegeket a Debreceni Tudományegyetem III. számú Belgyógyászati Klinikáján választották be a vizsgálatba, majd két vizsgáló a Pécsi Tudományegyetemen Immunológiai és Reumatológiai Klinikáján folytatta a kutatást és a betegek beválasztását is.

Azok a betegek kerültek be a vizsgálatba, akiknél a követési idő már legalább 6 hónap volt, vagy a 6 hónap észlelési időn belül meghaltak. 38 beteg gondozása, legalább 6 hónapi gondozást követően valami miatt megszakadt, és 27 beteget a megfelelő klinikai adatok hiányában kihagytunk a tanulmányunkból. A sclerodermás bőrtünetek kiterjedtségének mértékétől függően és a klinikai adatok alapján két alcsoportra osztottuk a betegeket hasonlóan a korábbi tanulmányokhoz (46,79).

A Debrecenben beválasztott 171 beteg közül 23-an 1995 után Pécsre jártak gondozásra, 20 beteg sem Debrecenbe, sem Pécsre nem járt. 1995 augusztusát követően Pécssett 194 beteg került be a vizsgálatba.

Az SSc alapbetegséggel csak gyenge összefüggést mutató halálokokat is jeleztük. Az SSc-vel semmilyen kapcsolatban sem lévő halálokokat a SSc-vel nem összefüggő halálokokként különvettük.

A vizsgálatba történt beválasztás során a következő adatokat rögzítettük: a beteg nemét, életkorát a betegsége kezdetén, a betegség időtartamát, a sclerodermás bőrtünetek kiterjedtségét, a hypo-hyperpigmentáció, a calcinosis, a teleangiectasia, a kézcontractura tünetek jelenlétét, Raynaud-jelenség fennállását. Azotaemia és/vagy malignus hypertonia tünetek esetében a betegeknél scleroderma renalis crisis fennállását véleményeztük. Cardialis érintettséget állapítottunk meg pericarditis, ingerületvezetési zavar, az EKG-n észlelhető myocardialis ischaemia, valamint visszatérő arrhythmia eseteiben. Az oesophagus alsó harmadának dysmotilitását, szűkületét, vagy tágulatát nyelési röntgenvizsgálattal mutattuk ki. Az SSc mérsékelt fokú tüdő manifesztációját mellkasröntgennel kimutatható basilaris tüdőfibrosis fennállása esetén, és/vagy spirometriával a forszírozott vitálkapacitás érték (FVC) 50-80%-nál diagnosztizáltuk. Súlyos tüdőérintettséget a mellkas röntgenen látható diffúz tüdőfibrosis eseteiben és/vagy 50 %-nál kisebb FVC esetén értékeltünk. Paraneoplasias szindróma



fennállását akkor mondtuk ki, amikor 4 éven belül malignus daganatot diagnosztizáltunk az SSc kezdetétől számítva.

Az anticentromer antitesteket Hep-2 sejteken indirekt immunfluoreszcens módszerrel, az anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antitesteket Elisa-Kit vizsgálattal mutattuk ki. Anaemia fennállását jeleztük kisebb, mint 33%-os haematokrit érték esetében. Gyorsult vérsejtsüllyedést állapítottunk meg nagyobb, mint 40 mm/h Westegren (We) érték esetében.

**4. 2. 1. A „Disabilities of the arm, shoulder, and hand” (DASH) kérdőív hazai adaptációja** 2005. december és 2006. június között a Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Reumatológiai klinikáján 128 SSc-s gondozott beteg, 116 nő és 12 férfi beteg vett részt a DASH validálási vizsgálatban. Átlagéletkoruk  $55,7 \pm 11,7$  ( $\pm$ SD) év volt, az átlagos betegség időtartam  $10,8 \pm 8,1$  év volt. A betegeket az általánosan elfogadott klasszifikációnak megfelelően (10) két csoportra osztottuk. Az lcSSc csoportba 87, míg a dcSSc csoportba 41 beteg került. Valamennyi beteg a vizsgálatban való részvételébe beleegyezett és a DASH kérdőív validálási vizsgálatot jóváhagyta a helyi Regionális Etikai Bizottság.

A DASH kérdőív (231, 232, **1. függelék**) egy 30 kérdést tartalmazó fő részből a DASH – általános mozgásképesség felmérő (DASH-Ált) és két választható, nem kötelező részből áll. A DASH-Ált részben 21 kérdés különböző tevékenységekre kérdez rá, és a válaszban a beteg megjelöli, hogy milyen nehézséget jelent a tevékenységet elvégeznie. Ezt követően 5 kérdés foglalkozik a különböző fizikai aktivitás mellett jelentkező felső végtag fájdalom, zsibbadás, gyengeség és merevség tünetekkel. Végül 4 kérdés a beteg felső végtagi tünetei, valamint a pszichés és a szociális problémáinak összefüggéseire kérdez rá.

A két nem kötelező rész: az egyik munkavégzéssel (DASH-M) és a másik sport és hangszeres játékkal kapcsolatos (DASH-SM) 4 - 4 kérdést tartalmaz.

A válaszokat a betegek 1 - 5 pontos skálán jelölik be, ahol az egy pontot érő válasz jelenti a nehézség nélkül végzett tevékenységet, vagy a tünetmentességet és az 5 pontot érő válasz pedig a nagyon súlyos tüneteket, vagy a tevékenység elvégzésének képtelenségét jelzi.

A végső számítások után a DASH index 0-tól (a legjobb) 100-ig (a legrosszabb állapot) terjed.

Ha a beteg a válaszok több mint 10%-át üresen hagyja, akkor az a része a kérdőívnek nem értékelhető.

A QuickDASH kérdőív (233, **2. függelék**) a DASH rövidített változata, a DASH-Ált részének kérdései közül csak 11-et tartalmaz. Emellett a QuickDASH kérdőív változatlanul tartalmazza a két nem kötelező részt a DASH-M-t és a DASH-SM-et.

A DASH és a QuickDASH kérdőívek angolról magyar nyelvre fordítását és a magyar kultúrához adaptált kérdőív validálását a nemzetközileg elterjedt ún. „oda-vissza fordítási módszerrel” végeztük el (234): röviden: az első lépésben egy orvoskolléga és két, nem az egészségügyben dolgozó („nem informált”) nyelvtanár fordította le a kérdéseket angolról magyarra. Ezt követően egy szakértői csoport: két orvos, egy diplomás gyógytornász, egy nyelvész és két felkért sclerodermás beteg közösen megalkotta a kérdőív első magyar változatát, melyet ezután két független „nem informált” angol anyanyelvű, de hosszú ideje Magyarországon élő segítő visszafordított angol nyelvre. Összehasonlítva az újra angolra fordított kérdéseket és az eredeti angol DASH tesztben nem volt lényeges jelentésbeli különbség. Ezután a korábbi szakértői csoport bevonásával elkészült a DASH végleges változata.

#### **4. 2. 2. DASH kérdőív pszichometriai vizsgálata 128 szisztémás sclerosisos betegen**

**Szakmai hitelességi elemzés** (validálás, „pszichometriai” statisztikai értékelés): Munkánkban a reumatológiai kórképekre kidolgozott, ún. „OMERACT filter” néven közzétett módszertani ajánlást („igazságérték”, „diszkriminatív hitelesség vizsgálat”, „alkalmazhatóság”) követtük (235).

##### **Igazságérték („truth”)**

**Megegyezési hitelesség** („concurrent/ convergent/ criterion validity”):

A DASH és a QuickDASH validálásához viszonyítási alapként hasonló jellegű, már validált önkitöltős tesztet (234), valamint a betegek kórtörténeti, és fizikális vizsgálatának értékeiket használtuk. Valamennyi SSc-s beteggel a DASH mellett egy időben kitöltöttünk egy (SF-36) életminőség kérdőívet (128), valamint az sHAQ tesztet (125).

A külső standardként használt SF-36 különböző dimenzióinak értékszámai és a DASH közötti kapcsolat meghatározásával (Spearman-féle korrelációs együttható) vizsgáltuk a megegyezési megbízhatóságot. A legszorosabb kapcsolatot a fizikai funkció és a fizikai szerep dimenziók esetében vártuk. Nem számítottunk szoros kapcsolatra a DASH érték és az SF36 pszichoszociális (SF, MH) dimenziói között.

Valamennyi beteg bőr vastagságát a test 17 régiójában történt áttapintással felmértük, és kiszámoltuk a módosított Rodnan-féle bőrpontszámot (MRSS), majd további fizikális vizsgálattal az ízületi contracturákat és az izomerő statust is meghatároztuk. A kézizületi contracturák mértékét, részben a maximális ökölképzéskor mért ujjbegy-tenyér távolsággal,

részben a HAI-val jellemeztük (102). A különböző klinikai állapotokhoz tartozó paraméterek és a DASH közötti kapcsolatokat kerestünk.

**Szerkezeti hitelesség** (strukturális validitás, „construct validity”)

A szerkezeti megbízhatóság igazolása főkomponens elemzéssel történt. A vizsgált különböző kérdésekre feltett válaszok egy skálára helyezhetőségét kerestük (unidimenzionalitás), a kérdésekkel mért információnak egy főkomponensbe tömörülését vártuk.

**Diszkriminatív hitelesség** („discriminant validity”):

A DASH és a QuickDASH értéknek azt a képességét vizsgáltuk, hogy mennyire képes a betegség súlyosságának a mértékét, és a meglévő szervi tünetek súlyosságát megmutatni. Mann-Whitney U próbával vizsgáltuk, hogy a különböző szervi manifesztációk jelenlétével vagy hiányával jellemezhető (súlyosabb és kevésbé súlyos állapotú) SSc-s betegcsoportok esetében mennyire mutatnak eltérést a DASH és a QuickDASH indexek. A dcSSc-s és az lcSSc-s betegek összehasonlítása mellett kórrajzi adatokból kigyűjtöttük a tüdő fél éven belül vizsgált forszírozott vitálkapacitás (FVC) és a szénmonoxid diffúziós kapacitás (DLCO) értékeit. Az SSc-s betegek mintegy harmadára jellemző a pulmonalis hypertonia (PAH), melynek fennállása esetén gyakran nem mutatható ki tüdőfibrosis, és normális FVC érték mellett jelentősen csökkent DLCO érték jellemző (FVC /DLCO hányados nagyobb, mint 1,6). Secunder pulmonalis hypertonia azonban tüdőfibrosis mellett is kialakul, ezekben az esetekben az FVC érték is csökkent.

**Megbízhatóság** („reliability”) – **belső konzisztencia** („internal consistency”), **reprodukálhatóság** („test-retest reliability”) és a **szélső értékek arányának vizsgálata** („floor and ceiling effect”)

A kérdőív egyes kérdéseire adott válaszok belső konzisztenciájának a vizsgálatát a Cronbach-alfa mutató számolásával értékeltük, a domének egyenkénti kihagyásakor az adatok konzisztenciájának a jelentős növekedésére nem számítottunk (234, 236).

A reprodukálhatóságot egymás után két alkalommal, átlagosan két hét elteltével ismételtlen kitöltött DASH és QuickDASH kérdőív eredményéből intraklassz korrelációs koefficiens (ICC) kiszámításával határoztuk meg. Feltételeztük, hogy a kérdőívek ismételt kitöltésének ideje alatt a betegek állapota változatlan maradt (234,236).

**Változásra való szenzitivitás** („sensitivity to change”) vizsgálata

12 hónapos követéses vizsgálat céljából 2006. december és 2007. március között 76 beteg (67 nő, 9 férfi, az átlagéletkoruk  $56.6 \pm 11.6$  év volt, 50 lcSSC-vel és 26 dcSSc-vel gondozott) ismételtlen kitöltötte a kérdőíveket a fizikális vizsgálat mellett. A kezdeti és az egy éves HAQ indexek különbségeit összehasonlítottuk a kezdeti és egy éves DASH indexek különbségeivel,

úgy, hogy megvizsgáltuk, hogy az egyes tesztek 12 hónapos eredményváltozásai javulást, változatlan állapotot, vagy rosszabbodást jeleznek-e. Így meghatároztuk a kérdőív pontszámok változásának érzékenységét, melyet a „standardized response mean” (SRM), a tesztpontszám különbségek átlagának és szórásának a hányadosával jellemeztünk. Az ún. „effect size” (ES) a tesztpontszám különbségek átlaga és az első mérés szórás hányadosának az értéke. A „responsiveness statistic” (RS) a tesztpontszám különbségek átlagának és a változatlan állapotban maradt betegek tesztpontszám különbségei szórásának a hányadosa.

#### **Alkalmazhatóság („feasibility”)**

**Próbatesztek:** A kérdőív alkalmazhatóságának és érthetőségének megítélése céljából DASH-végző verzió kérdőívet 20 egymás után következő betegnek (17 nő és 3 férfi, az átlagéletkoruk  $56.0 \pm 8.7$  év) adtunk önálló kitöltés céljából.

### **4. 2 . 3. A szisztémás sclerosisos betegek számára készült módosított Health Assessment Questionnaire (sHAQ) kérdőív hazai adaptációja és validálása**

Az sHAQ Magyarországra történő nyelvi adaptációját és pszichometriai vizsgálatát a DASH és QuickDASH kérdőívek validálásával együtt végeztük el az **1. táblázatban** bemutatott gondozott SSc-s betegeinken. Az eredeti HAQ magyarországi adaptációját 1998-ban Rojkovich és mtsai, munkacsoportunk részvételével elvégezte (124), így jelen munkánkban ezt a validált változatot használtuk fel.

#### **Nyelvi és kulturális adaptáció**

Az eredeti HAQ-ban nem szereplő kiegészítő 5 VAS kérdés és válasz angolról magyar nyelvre fordítását a DASH nyelvi adaptációjánál már részletezett ún. „oda-vissza fordítási módszerrel” végeztük el (234)

#### **Szakmai hitelességi elemzés**

Az sHAQ pszichometriai értékelését a DASH kérdőív validálási módszerénél részletezett ún. „OMERACT filter” ajánlás szerint végeztük el (235).

#### **A sclerodermás betegek részére módosított HAQ**

Az eredeti „Health Assessment Questionnaire” (HAQ) (122) 8 kérdéscsoportban összesen 20 kérdést tartalmaz. A kérdéscsoportok a betegek önellátására, mindennapos tevékenységeire vonatkoznak, úgymint öltözködés és testápolás, felállás, étkezés, járás, tisztálkodás, a felső végtag használata, a kéz használata és a házimunka. A betegeknek minden egyes kérdés után meg kell jelölniük, hogy milyen nehézséggel képesek az adott tevékenységeket elvégezni, és ennek megfelelően kapnak pontokat: ha nehézség nélkül, akkor

0, ha kis nehézséggel, akkor 1, ha nagyobb nehézséggel, akkor 2, ha egyáltalán nem képesek rá, akkor 3 pontot kapnak. Az egyes kérdéscsoportoknál a HAQ a tevékenységekben segítő személyekre és különböző segédeszközök alkalmazására is rákérdez. Az összegzésnél az egyes kérdéscsoporton belül a legmagasabb pontot érő válasz értékét kell figyelembe venni, de ha a beteg az adott kérdéscsoportnál segédeszköz vagy segítő személy részvételét is jelezte, akkor arra a kérdéscsoportra a beteg legalább 2 pontot kap, még akkor is, ha emellett csak kisebb pontokat érő válaszokat adott. A HAQ-DI a 8 kérdéskör értékének a számtani átlaga, 0 és 3 közé eső szám.

**Az sHAQ kérdőív** (125) a fentiek mellett további 5 kérdést tesz fel a betegeknek, hogy mennyire akadályozták a mindennapos tevékenységeiket az elmúlt héten 1. a Raynaud-jelenséggel- (Raynaud-VAS), 2. az ujjakon lévő sebekkel- (bőrfekély-VAS), 3. A gyomor-bélrendszerrel- (GI-VAS), 4. és a tüdővel kapcsolatos problémáik (pulmonalis-VAS), végül, 5. hogy a scleroderma betegséggel kapcsolatos összes probléma (SSc-össz-VAS) mennyire akadályozta a mindennapos tevékenységüket a múlt héten (**3. függelék**). Minden egyes kérdésre egy-egy 15 cm-es vízszintes VAS vonalon kis függőleges jel berajzolásával kell válaszolni arányosan a két végpont, a “Nem akadályoztak” és “Nagyon súlyosan akadályoztak” között. A 15 cm-es VAS értékét egyenként úgy adjuk meg, hogy arányosan átszámoljuk egy 0 és 3 közé eső értékre: azaz a kezdőponttól cm-ben mért értéket megszorozzuk 0,2-del.

Az sHAQ indexet végül úgy kapjuk meg, hogy az eredeti HAQ 8 kérdéskör pontértékeit és a fenti módon átalakított 5 VAS érték számtani átlagát vesszük. (Az sHAQ teljes kitöltése esetén:  $sHAQ \text{ index} = (8 \text{ HAQ domén érték} + 5 \text{ VAS érték}) \text{ osztva } 13\text{-mal}$ . Az sHAQ értékébe tehát nincs beleszámolva a fájdalom-VAS értéke!)

A sHAQ index értéke a legjobb státuszt jelző 0-tól a legrosszabb funkcionális állapotot jelentő 3-ig terjedhet.

#### **4. 3. Fizioterápia alkalmazása polymyositis/dermatomyositis betegek aktív gyulladásos szakot követően.**

**Betegek:** A klinikai tanulmány során 12 DM és 9 PM miatt kezelt beteg (16 nő és 5 férfi) vizsgálatát végeztük. Valamennyi résztvevő beteg a kivizsgálás alapján megfelelt a Peter és Bohan által gyulladásos myopathiák esetére vonatkozó nemzetközi diagnosztikai kritériumoknak (141), ezt az elvégzett izombiopsziák eredményei is megerősítették.

A betegek a vizsgálatba és a fizioterápiás kezelésbe írásbeli beleegyezésüket adták. Az átlagos betegségtartam  $46 \pm 45$  hónap volt.

A betegeket 2 csoportra osztottuk: Az első, „korai rehabilitációs” csoportba 10 beteg került, 6 DM és 4 PM miatt kapta a kezelést. Átlagéletkoruk  $50,6 \pm 14,2$  év volt, és ezek a betegek 2-3 héttel az aktív szak lezajlása után kerültek a Szigetvári Kórház Mozgásszervi Rehabilitációs Osztályára. Valamennyi beteg szérum CK értéke legalább 2 hétig stabil szintet mutatott állandó gyógyszerelése mellett, az izomfájdalma és az izomgyengesége nem fokozódott. Ezen túlmenően szakorvosi vizsgálattal a betegekről kimondható volt, hogy túljutottak a betegség aktív szakán.

A másik, „krónikus állapotú betegek” 11 fős csoportja, 6 DM-es és 5 PM-es betegből állt, átlagéletkoruk:  $44,1 \pm 14,6$  év volt. Olyan betegek voltak, akiknek DM, vagy PM betegsége már legalább 3 hónapja nem mutatott gyulladási aktivitást.

**Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok:** A fizikális vizsgálaton kívül hetenként véresejtszüllyedést, CRP-t és CK szintet mértünk. Az izomfájdalom és a fáradtságérzés változás meghatározása céljából hetente 10 pontos skálából álló kérdőívet töltöttünk ki a betegekkal. Az önellátás és a mozgásképeség változását a HAQ és a “Functional Independence Measure” FIM tesztekkel értékeltük (236).

**Izomerő vizsgálat:** Az izomerőt egy Modus M393 típusú dinamométer segítségével mértük, melyhez egy széles szalagból laza hurkot rögzítettünk. A térdextensorok (m. quadriceps) izomerejét a beteg ülő helyzetében mértük, a térd 90 fokos hajlított helyzetében. A hurkot a beteg bokájára helyeztük és felszólítottuk a beteget, hogy amennyire csak képes, próbálja előre nyújtani a lábát. Miközben a beteg a bandázst a kezében tartotta, hasonló technikával mértük a váll abduktorok izomerejét a törzzsel párhuzamos kar, és nyújtott könyök mellett, és az alkar flexorok izomerejét 90 fokig behajlított könyökkel. A kézujj flexorok szorítóerejét Aesculap AD 141 dynamométer segítségével mértük meg.

A légzőizmok izomerejének változására a spirometria eredményekből következtettünk. Piston PDD 301 típusú spirométerrel meghatároztuk a forszírozott vitálkapacitást (FVC), a forszírozott középáramlási sebességet ( $FEF_{(25-75\%)}$ ) és az 1 secundum alatti forszírozott kilégzési volumen FVC-hez való arányát ( $FEV_1/FVC$ ).

**A gyógyszeres és fizioterápia:** A vizsgálat ideje alatt 4 „korai rehabilitációs” csoportban lévő betegnél változtattunk a gyógyszeres kezelésben, ezeknél a betegeknél hetenként csökkenthető volt a methylprednisolon adag napi 4 mg/nap mennyiséggel. Az induló gyógyszeres kezelés  $15,3 \pm 16,6$  mg/nap methylprednisolon, emellett 5 betegnél 100 mg/nap azathioprin volt. Négy beteg 7,5 mg/hét methotrexate, valamint 5 beteg 4 hetenként a corticosteroid mellett 800 mg cyclophosphamide kezelésben részesült.

A torna naponta kb. 40 percig tartott, emellett másnaponként masszázst, 15 perces, 37-38 fokos iszapkezelést és szénsavas kádfürdőt alkalmaztunk. Reggelente meleg iszap és óvatos masszázskézeléssel lazítottuk a váll- és a nyakizmokat, valamint oldottuk az ízületek merevségét a gyógytornára való előkészítés céljából. A torna légzést támogató gyógytornával kezdődött, majd a törzs és a végtagok ízületeit átmozgató nyújtással, később izotóniás, valamint kis ellenállással végzett gyakorlatokkal folytatódott. A gyengébb izomcsoportokat függesztőrács (Pannonia 2000) segítségével a gravitációs erő csökkentése mellett tornáztattuk. Hetente megszámláltuk, hogy az egyes mozgásgyakorlatokat a beteg maximálisan hányszor képes megismételni, a napi torna során ennek 65-70 százalékával gyakoroltattunk. Az egyes gyakorlatsorozatok között 3 perces pihenőket tartottunk, és minden gyakorlatsorozatot addig végeztettünk, amíg a beteg nem jelezte, hogy elfáradt. A beteg izomerejétől függően, a jobb állapotú betegeknél a függesztőrács rendszere segítségével 500 grammos ellenállást is alkalmaztunk az egyes gyakorlatok során.

A **légzést támogató gyógytorna** során a betegeket megtanítottuk a hasukra tett kézzel a rekeszi, a mellkasra tett kézzel pedig a bordaközi légzéstechnikára.

#### **4. 5. Statisztikai módszerek**

Az **SSc halálainak vizsgálata során** a betegek túlélési valószínűségi adatait Kaplan-Meier görbék segítségével ábrázoltuk, a különböző túlélési adatok összehasonlítása log rank próbával történt. Egyváltozós analízissel szignifikánsan nagyobb halálozási kockázatot jelentő tényezőket többváltozós Cox féle regressziós számításokkal vizsgáltuk. Ez utóbbi többváltozós regressziós analízishez a betegek életkora, neme és a gondozási centrum (Pécs-Debrecen) tényezőket is hozzávettük. Többlépcsős szelekcióval végzett Cox-féle arányos kockázati számításokkal meghatároztuk a legfontosabb előrejelző kockázati faktorokat (minimal predictive variables) (38).

A **DASH és az sHAQ kérdőív hazai adaptációja és hitelességének vizsgálata során** a válaszártékek eloszlását Shapiro-Wilks teszt alkalmazásával vizsgáltuk. Sem a DASH-sal, sem az sHAQ-kal összefüggésben lévő mérések nem mutattak folytonos eloszlást, ezért nonparametrikus módszerekkel számoltunk. Meghatároztuk az egyes tesztek pontszámátlagait és a  $\pm$  szórásértékeket, valamint leíró statisztika során a medián és a kvartilis értékeket is feltüntettük.

A belső konzisztencia állandóságát Cronbach alfa koefficiens, míg a reprodukálhatóság vizsgálatát ICC kiszámításával határoztuk meg. Az ICC értéke 0,4 – 0,6 „méréselt”, 0,6 – 0,8 „jó”, és 0,8 felett „kitűnő” reprodukálhatósági értéket jelent (236).

A strukturális validitás vizsgálata során a magyar DASH és sHAQ kérdőívek egydimenzionalitásának igazolását ortogonális (varimax) rotációval végzett főkomponens elemzéssel végeztük el (236).

A megegyezési (concurrent) hitelesség számítása Spearman féle korrelációs koefficiens (Rho) meghatározásával történt. A DASH és a QuickDASH rész tesztek esetében is meghatároztuk az összefüggések szorosságát (rho) egyenként a HAQ-DI, az sHAQ, a HAI, az MRSS, és külön-külön az SF-36 teszt 8 dimenzió kiszámolt értékeivel (234).

A DASH részek és az sHAQ diszkriminatív képességét a különböző betegcsoportok esetében Mann-Whitney U teszt alkalmazásával végeztük.

Az sHAQ diszkriminatív hitelességének vizsgálata során megvizsgáltuk a HAQ-DI és a SHAQ értékeket a betegek szervi tüneteinek számától függően egy szempontos variancia analízissel (ANOVA).

Az 1 éves követéses vizsgálat során a DASH indexek változásának szenzitivitását a HAQ-DI változását véve alapul hasonlítottuk össze. A betegeket 3 csoportba soroltuk: az első csoportba kerültek azok, akiknek a mozgásfunkciójuk romlott (emelkedett HAQ-DI érték alapján) a másodikba, akik állapota nem változott (változatlan HAQ-DI), a harmadikba pedig azok, akik javultak (csökkent HAQ-DI érték). Mindhárom csoportban DASH pontszámok kezdeti és a 12 hónapi követés utáni értékeit párosított T próbával vizsgáltuk a változás szignifikancia szintje irányában. Valamennyi csoportban meghatároztuk az SRM, az ES és az RS értékeket a DASH, a QuickDASH és az SF-36 dimenziókra vonatkoztatva is. Az SRM és az ES bizonyossági (confidence) intervallumát azok 20 000-szeresre random felgerjesztett értékek standard deviációinak becsléséből határoztuk meg.

**A PM-es és DM-es betegek esetében fizioterápia hatásának vizsgálata során** először az izomerő és a légzésfunkciós értékek változásának a százalékos arányát határoztuk meg, majd az egy mintás T-próbával statisztikailag vizsgáltuk. A HAQ, a FIM és a VAS kérdőívek értékeinek változását nonparametrikus Wilcoxon tesztekkel (Wilcoxon signed rank test) elemeztük.

A statisztikai analízisekhez a Windows SPSS 15. verzióját használtuk.



## 5. EREDMÉNYEK

### 5. 1. 1. Szisztémás sclerosissal összefüggő halálozás leggyakrabban cardialis, pulmonalis, renalis érintettség és a sclerodermával egyidejűleg kialakult malignus daganat következtében történt.

A vizsgálatban résztvevő összes beteg demográfiai és klinikai adatait a következő (42.) oldalon található **1. táblázatban** mutatjuk be.

#### Halálokok

93 beteg halt meg a 22 éves követési periódus során, ebből 86 halálok (**2. táblázat**) tekinthető az SSc következményének. 8 esetben több, mint egy szerv elégtelensége okozta a beteg halálát. 65%-ban (56 eset) a halál oka tüdő és/vagy a szív elégtelenség következménye volt. Interstitialis tüdőérintettség volt a halálok 20 esetében, pulmonalis hypertonia 7 esetben, cardialis érintettség 26 esetben, cardio-respiratorikus elégtelenség 3 esetben (itt nem lehetett pontosan tisztázni az okot, de valószínű, hogy pulmonalis hypertoniás esetek).

Scleroderma renalis crisis okozott halált 16 betegnél - 6 esetben közepes dózisú corticosteroid kezelés, 2 esetben gastrointestinalis vérzés és 2 esetben magas lázzal járó fertőzés – csökkent a renalis véráramlás – következményeként alakult ki a renális manifesztáció.

Daganattal társult SSc 12 esetben (14%) okozott halált. A GI traktus sclerodermás érintettsége 8 esetben szerepelt halálökként: malabsorptio, dysmotilitás és 4 esetben görögdinnyeszerű érmalformatio miatt kialakult fatális vérzés következményeként. Két esetben a halál oka súlyos infekció volt.

**1. táblázat****366 Szisztémás sclerosisos beteg demográfiai és klinikai adatai**

	<b>Debrecenben kezelt betegek</b>	<b>Pécsett kezelt betegek</b>	<b>Összes beteg</b>
Vizsgált betegek száma	194 <sup>1</sup>	172	<b>366</b>
Nők	169 (87.1%)	146 (84.9%)	<b>315 (86.1%)</b>
Életkor <sup>2</sup>	41.5 (33-52.9)	46 (38-54)	<b>44 (35-53)</b>
Betegség tartam (év) <sup>3</sup>	15 (10-22.3)	7 (4-13)	<b>12 (5-19)</b>
Követési idő (év, medián)	11 (7-16)	4 (2-5)	<b>6 (3-12)</b>
Diffúz cutan SSc	53 (27.3%)	48 (27.9%)	<b>101 (27.6%)</b>
Limitált cutan SSc	141 (72.7%)	124 (72.1%)	<b>265 (72.4%)</b>
Anti-Scl-70 antitest	68 (35.1%)	66 (38.4%)	<b>134 (36.6%)</b>
Anticentromer antitest	29 (14.9%)	19 (11%)	<b>48 (13.1%)</b>
Bibasilaris tüdő fibrosis <sup>4</sup>	72 (37.1%)	15 (8.7%)	<b>87 (23.8%)</b>
Diffúz tüdő fibrosis <sup>5</sup>	47 (24.2%)	70 (40.7%)	<b>117 (32%)</b>
FVC 50-80% <sup>6</sup>	80 (41.2%)	120 (69.8%)	<b>200 (54.6%)</b>
FVC<50% <sup>7</sup>	20 (10.3%)	3 (1.7%)	<b>23 (6.3%)</b>
Cardialis érintettség	61 (31.4%)	60 (34.9%)	<b>121 (33.1%)</b>
Oesophagealis érintettség	88 (45.4%)	88 (51.2%)	<b>176 (48.1%)</b>
Oesophagealis dilatáció/strictura	49 (25.2%)	14 (8.1%)	<b>63 (17.2%)</b>
Scleroderma renalis crisis	12 (6.2%)	8 (4.6%)	<b>20 (5.5%)</b>
Sicca tünet Schirmer teszttel	69 (35.6%)	48 (27.9%)	<b>117 (32%)</b>
Myositis	32 (16.5%)	18 (10.5%)	<b>50 (13.7%)</b>
Subcutan calcinosis	22 (11.3%)	17 (9.9%)	<b>39 (10.7%)</b>
Hypo/hyperpigmentáció	79 (40.7%)	56 (32.6%)	<b>135 (36.9%)</b>
Teleangiectasia	134 (69.1%)	80 (46.5%)	<b>214 (58.5%)</b>
Haematocrit<33%	21 (10.7%)	40 (22.9%)	<b>61 (16.7%)</b>
Korai malignus tumor <sup>8</sup>	6 (3.1%)	10 (5.8%)	<b>16 (4.4%)</b>
We >40 mm/hr	36 (18.6%)	29 (16.9%)	<b>65 (17.8%)</b>
Malabsorptio	4 (2.1%)	9 (5.2%)	<b>13 (3.6%)</b>

<sup>1</sup> A Debrecenben gondozásba vett, de 1995 után Pécsre járó betegeket is ide soroltuk be.

<sup>2</sup> Életkor a szisztémás sclerososis (SSc) kezdetekor (median, alsó-felső kvartilisok években megadva), <sup>3</sup>Betegségtartam (median, alsó-felső kvartilisok években megadva), <sup>4</sup>Mellkas röntgennel igazolt kétoldali basalis tüdőfibrosis esetek száma, <sup>5</sup>Mellkas röntgennel igazolt kétoldali diffúz tüdőfibrosis esetek száma, <sup>6</sup>Spirometriával 50-80 %-os forszírozott vitálkapacitású (FVC) betegek száma, <sup>7</sup>Spirometriával kisebb, mint 50 %-os FVC-ú betegek száma, <sup>8</sup> SSc kezdetétől számított 4 éven belül felfedezett malignus daganatos esetek száma.

## **2. táblázat**

### **Halálokok 86 szisztémás sclerosis (SSc) miatt kezelt beteg esetében<sup>1</sup>**

Renalis		16
Pulmonalis (interstitialis fibrosis)		22
Cardialis		25
Cardio-respiratoricus <sup>2</sup>	3	
Pulmonalis hypertonia		7
Malignus daganat <sup>3</sup>		13
Infekció		2
Gastrointestinalis szövődmény <sup>4</sup>		8

<sup>1</sup>*Bizonyos esetekben több mint egy halálokok van meghatározva*

<sup>2</sup>*A tiszta szétválasztás nem mindig volt lehetséges. Ebbe a kategóriába néhány pulmonalis hypertoniás eset is bekerülhetett.*

<sup>3</sup>*12 betegnél az SSc kezdetétől számítva 4 éven belül fedezték fel a malignus daganat jelenlétét – ezekben az esetekben az SSc, mint paraneoplasziás szindrómaként jelentkezhetett.*

<sup>4</sup>*Súlyos malabsorptio, dysmotilitás, görögdinnye gyomorból történő vérzés (4 esetben) és malabsorptio, intestinalis pseudoobstructio (4 eset).*

### **Túlélési adatok egyváltozós analízissel**

A halálozási adatok feldolgozása során a Kaplan-Meier módszerrel számított kumulatív ötéves túlélés 84 %, és a tízéves túlélés 72,6 % volt. A túlélési adatok az egyes szervi érintettségeknek és klinikai tünetek szerinti, log rank teszttel kiszámolt összehasonlítását **3. táblázatban** mutatjuk be. Az **1., a 2. és a 3. ábrán** Kaplan-Meier féle túlélési görbékkel ábrázoljuk a legfontosabb kockázati tényezőket. A dcSSc-s betegcsoport öt- és tízéves túlélése 67% és 48,6%, míg az lcSSc-s betegek esetében ez 90,5% és 81,8% volt (p<0.001). A férfi betegek öt és 10 éves túlélése 78,3% és 66 %, míg a nők körében 84,9% és 73,6% volt (NS). A halálozást tekintve a legnagyobb kockázati tényező a betegek cardialis és renalis érintettségének kombinációja volt, amely esetekben az ötéves túlélés 14%-os volt (az adatok nincsenek a táblázatokban).

### **5. 1. 2. A gastrointestinalis teleangiectasiák miatti fatális vérzés és a pulmonalis hypertonia (PAH) okozta halálozások az elmúlt 20 évben növekvő gyakoriságot mutatnak.**

Hazánkban „görögdinnye” gyomrot SSc-s betegeknél csak az utóbbi 10 évben diagnosztizáltak, a PAH gyakorisága a diagnosztika fejlődésével fokozatosan emelkedett.

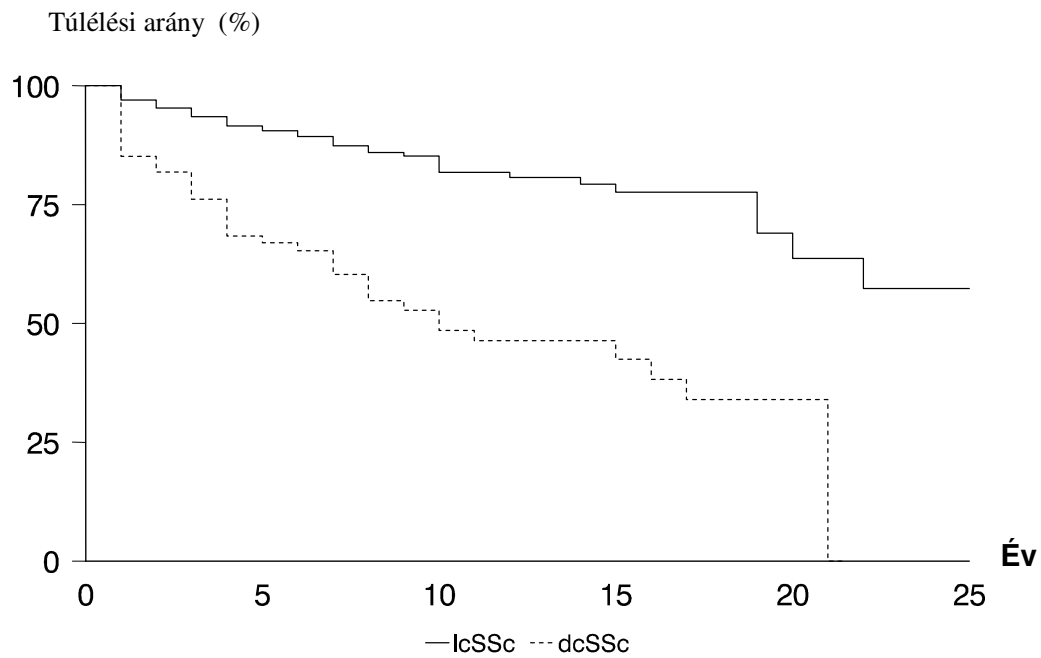
**3. táblázat**

**366 szisztémás sclerosisos beteg prognosztikai faktorainak meghatározása egyváltozós túlélési analysisssel (Kaplan-Meier módszer szerint). A különböző betegcsoportok túlélési adatainak összehasonlítása log rank próbával történt.**

	5 éves túlélés (%)		10 éves túlélés (%)		Log rank teszt
	Szervi érintettség fennállása	hiánya	Szervi érintettség fennállása	hiánya	
Teleangiectasia	85.54	81.75	72.45	73.75	NS
<b>Pigmentációs zavar</b>	<b>77.00</b>	<b>87.91</b>	<b>66.50</b>	<b>75.94</b>	<b>P&lt;0.05</b>
<b>Emelkedett vérszejtsülyedés</b>	<b>55.26</b>	<b>90.52</b>	<b>32.40</b>	<b>82.49</b>	<b>P&lt;0.0001</b>
Oesophagealis dilatáció	83.96	84.25	65.35	79.42	NS
Oesophagealis strictura	83.96	84.07	63.34	75.66	NS
Sicca tünet (Schirmer teszttel)	88.13	82.21	75.54	71.42	NS
Myositis	78.31	84.99	66.14	73.68	NS
<b>Scleroderma renalis crisis</b>	<b>45.00</b>	<b>86.47</b>	<b>24.11</b>	<b>75.77</b>	<b>P&lt;0.0001</b>
Calcinosis	90.32	83.24	70.74	72.75	NS
<b>Cardialis érintettség</b>	<b>72.71</b>	<b>89.27</b>	<b>53.90</b>	<b>81.11</b>	<b>P&lt;0.0002</b>
Pulmonalis manifestatio	82.78	88.01	69.46	81.86	NS
Basalis fibrosis (mellkas rtg)	84.80	-	73.00	-	-
Diffúz fibrosis (mellkas rtg)	84.12	-	62.87	-	-
<b>FVC&lt;50%</b>	<b>59.66</b>	<b>85.93</b>	<b>50.48</b>	<b>74.40</b>	<b>P&lt;0.003</b>
Ízületi contracturák	77.66	88.22	64.80	77.73	NS
<b>Hematocrit&lt;33%</b>	<b>63.28</b>	<b>88.05</b>	<b>31.50</b>	<b>78.16</b>	<b>P&lt;0.0001</b>
<b>Malabsorptio</b>	<b>58.61</b>	<b>84.82</b>	<b>0.00</b>	<b>74.16</b>	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Anti-topoisomerase I antitest</b>	<b>77.58</b>	<b>87.72</b>	<b>63.35</b>	<b>78.17</b>	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Anticentromer antitest</b>	<b>95.49</b>	<b>82.16</b>	<b>88.55</b>	<b>69.94</b>	<b>P&lt;0.02</b>
<b>Korai malignus tumor</b>	<b>35.16</b>	<b>86.38</b>	<b>17.58</b>	<b>75.38</b>	<b>P&lt;0.0001</b>

*FVC: Forszírozott vitálkapacitás, NS: nem szignifikáns változás*

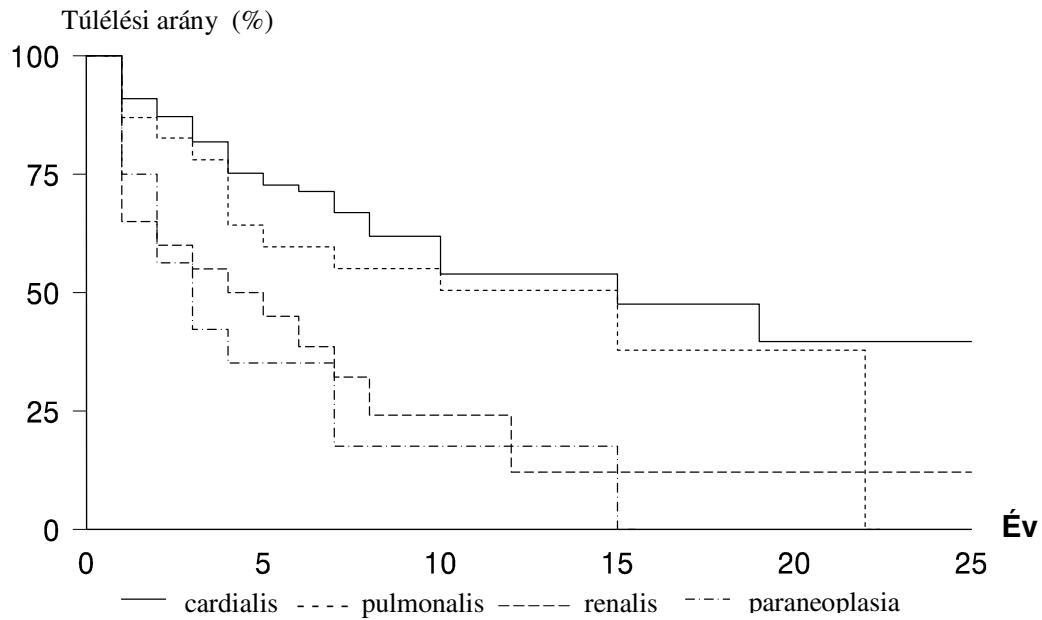
**1. ábra**  
**101 diffúz- és 265 limitált cutan szisztémás sclerosisos beteg Kaplan-Meier féle túlélési görbéje**



*A dcSSc rosszabb kimenetelt mutat ( $p < 0.001$ , log rank teszt)*  
*lcSSc: limitált cutan szisztémás sclerosis, dcSSc: diffúz cutan szisztémás sclerosis*

**2. ábra**

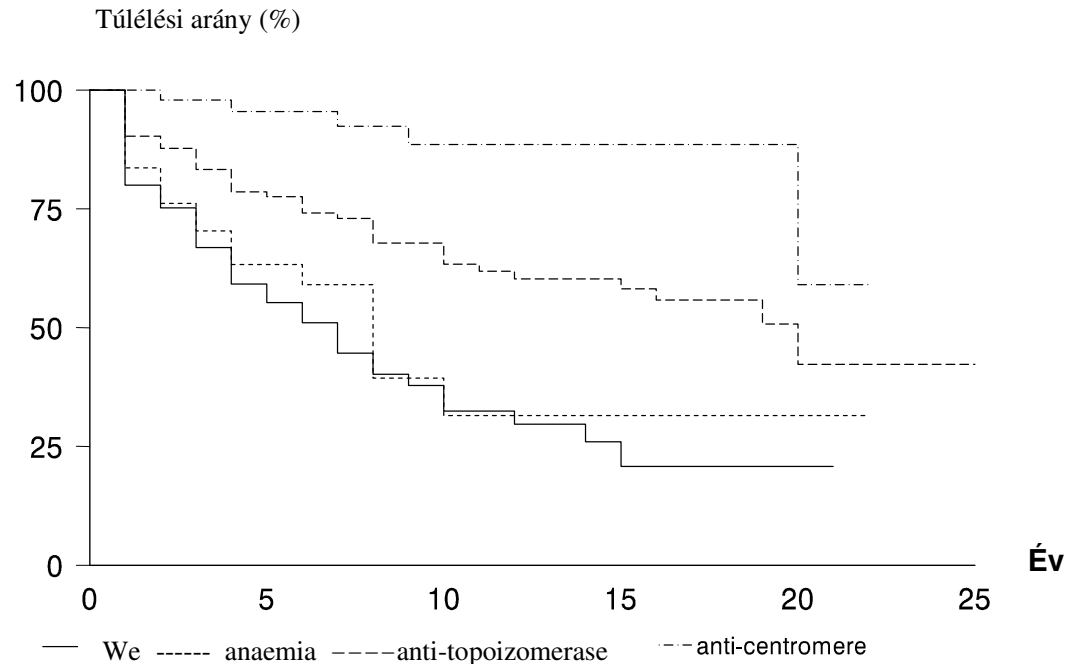
**366 szisztémás sclerosisos beteg Kaplan-Meier-féle túlélési görbéje cardialis, súlyos pulmonalis, renalis manifesztáció és malignus tumor korai megjelenése esetén**



*Cardialis érintettség: n=121, súlyos pulmonalis manifesztáció: ( FVC<50%) n =23 , renalis érintettség: scleroderma renalis crisis n=20, paraneoplasia: SSc és malignus daganat egyidejű fennállása n=16.*

**3. ábra**

**366 szisztémás sclerosisos beteg Kaplan-Meier féle túlélési görbéje tartós gyorsult vérsejtsüllyedés, anaemia, anti-topoizomerase I és anticentromer antitest pozitívitás esetén**



*We: gyorsult vérsejtsüllyedés (>40 mm/h) n=65, anaemia: (haematokrit < 33%) n=61, anti-topoisomerase: anti-topoisomerase I autoantitest pozitívitás n=134, anti-centromere: anticentromer autoantitest pozitívitás n=48.*

**5. 1. 3.** Többváltozós analízissel meghatározva a legerősebb független rossz prognosztikai tényezők a veseérintettség, az SSc kezdetén felfedezett malignus daganat, a tartósan gyorsult vérsejtsüllyedés, a diffúz bőrérntettség, és az idősebb életkor a szisztémás sclerosis kezdetén voltak.

**Többváltozós analízis**

A diffúz SSc, a betegek életkora a betegségük kezdetén, a veseérintettség, a gyorsult vérsejtsüllyedés, és a paraneoplasias szindróma fennállása (malignus daganat egyidejű jelenléte) a vizsgálat során független prognosztikai tényezők voltak. A többlépcsős szelekcióval végzett Cox-féle arányos kockázat vizsgálat ugyanezeket - a dcSSc-t, az SSc kezdetén a betegek életkorát, a veseérintettséget, a gyorsult vérsejtsüllyedést, és a malignus

daganat egyidejű fennállását (paraneoplasziás szindróma) – határozta meg a rossz prognózis legfőbb kockázati tényező csoportjának **(4. táblázat)**. ("minimum set of prognostic factors of poor survival")

#### **4. táblázat**

**Többlépcsős szelekciós Cox-féle arányos kockázati számítási modell 366 szisztémás sclerosisban (SSc) szenvedő beteg túlélési adatai alapján.**

*A. Szignifikáns prognosztikai faktorok meghatározása a beteg nemének, korának, a szisztémás sclerosis kezdeti életkorának, a gondozási helyének, mint rizikó tényezőknek a hozzáadásával, egyváltozós analízissel.*

<b>Változók</b>	<b>Relatív kockázati érték</b>	<b>95% konfidencia intervallum</b>	<b>Szignifikancia szint</b>
Gondozás helye	0.70	0.40 - 1.12	NS
Férfi nem	1.04	0.54 - 1.99	NS
<b>Életkor az SSc kezdetén</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>&lt;0.0300</b>
<b>dcSSc</b>	<b>2.00</b>	<b>1.17 - 3.45</b>	<b>&lt;0.0200</b>
<b>Korai malignus tumor</b>	<b>2.74</b>	<b>1.35 - 5.58</b>	<b>&lt;0.0060</b>
<b>Gyorsult vérséjtsüllyedés</b>	<b>2.56</b>	<b>1.52 - 4.32</b>	<b>&lt;0.0005</b>
Anaemia	1.79	0.99 - 3.26	NS
Anti-topoizomerase	1.51	0.91 - 2.49	NS
Anticentromer antitest	0.85	0.33 - 2.21	NS
Cardialis manifesztáció	1.30	0.79 - 2.11	NS
FVC<50%	1.54	0.80 - 2.96	NS
<b>Renalis manifesztáció</b>	<b>3.07</b>	<b>1.59 - 5.93</b>	<b>&lt;0.0010</b>
Malabsorptio	1.58	0.62 - 4.01	NS

*B. Szelekciót követő többváltozós analízis, mely meghatározza a legerősebb független prognosztikai faktorokat és a betegek férfi/nő kockázati érték arányát*

<b>Változók</b>	<b>Relatív kockázati érték</b>	<b>95% konfidencia intervallum</b>	<b>Szignifikancia szint</b>
Férfi nem	1.13	0.61 - 2.10	NS
<b>Gyorsult vérséjtsüllyedés</b>	<b>3.00</b>	<b>1.83 - 4.93</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Renalis érintettség</b>	<b>3.38</b>	<b>1.87 - 6.10</b>	<b>&lt;0.0005</b>
<b>dcSSc</b>	<b>2.37</b>	<b>1.49 - 3.78</b>	<b>&lt;0.0005</b>
<b>Korai malignus tumor</b>	<b>3.20</b>	<b>1.62 - 6.32</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Életkor az SSc kezdetén</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>&lt;0.01</b>

*dcSSc: diffúz cutan szisztémás sclerosis FVC: Forszírozott vitálkapacitás, NS: nem szignifikáns prognosztikai tényező*



#### **5. 1. 4. A szisztémás sclerosissal egyidejűleg kialakult malignus daganatok leggyakrabban lymphomák, leukemiák, emlő-, tüdő- és colo-rectalis carcinomák voltak.**

A 366 SSc-s betegből 16 esetben diagnosztizáltunk korán, az SSc kezdetétől 4 éven belül felfedezett malignus daganatot: 5 hematológiai-, 4 emlő-, 3 tüdő-, 3 colo-rectalis-, 1 ovarium daganatot és 1 melanoma malignumot. A 16 beteg (3 férfi, 13 nő; 6 dcSSc-s, 10 lcSSc-s) életkora az SSc kezdetén 57,5 (50 - 68) év (median, alsó-felső kvartilisok) szignifikánsan magasabb volt, mint a nem korai tumorosoké (t-teszt). A korai tumoros betegek klinikai adataiban egyéb szignifikáns különbséget a nem tumoros betegekkel Fischer próbával elemezve nem találtunk.

#### **5. 2. 1. Disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) kérdőív magyarországi adaptációja a nemzetközileg standardizált, ún. „oda-vissza” fordítási módszerrel sikeres volt.**

A <http://www.dash.iwh.on.ca> honlapon megtalálható az eredeti angol és a magyar nyelvű DASH és QuickDASH verzió. A DASH hazai adaptációja során 2 kérdés esetében történt kisebb változtatás: a 18. kérdésnél a golfozás mellett (mivel a golfozás nem elterjedt Magyarországon) hasonló mozgású tevékenységet kerestünk és a „szőnyegporolást” alkalmaztuk, mely hazánkban egy jól ismert aktivitás. Hasonlóan a frisbee játék nem ismert hazánkban, ezért emellett a strandlabdázást használtuk.

#### **Alkalmazhatóság (Feasibility)**

**Próbatesztek:** 20 egymást követő SSc-s beteg a tesztet 7 és 14 perc közötti időtartam alatt töltötte ki, átlagosan 9 perc 15 s  $\pm$  1 perc 48 s alatt. A betegek a DASH kérdőívet 100%-osan érthetőnek tartották, és további változtatást már nem javasoltak.

#### **Pszichometriai értékelés 128 SSc-s beteg közreműködésével**

A betegek demográfiai és klinikai adatait az **5.**, a kérdőíves felmérések eredményeit a **6. táblázat** tartalmazza. 128 beteg eredményesen töltötte ki a DASH-Ált tesztet, de a betegek 26.5%-a nem válaszolt a 21. kérdésre, amely a szexuális életükről kérdezett. A nem válaszolók (34 fő) átlagéletkora (58,2  $\pm$  12 év), nem volt szignifikánsan (t-teszttel) magasabb a válaszolók átlagéletkoránál (54,9  $\pm$  11 év), akik valamennyi kérdésre válaszoltak. A választható DASH-M részt 48 (37,5%) SSc-s beteg töltötte ki, a 87 lcSSC-s beteg közül 34-en (39,1%) és a 41 dcSSc-s beteg közül 14 beteg (34,1%). Azoknak a betegeknek, akik kitöltötték a DASH-M részt is, a DASH-Ált pontszámuk lényegesen magasabb volt ( $p < 0,05$ ,

by Mann-Whitney U test) mint akik nem töltötték ki a DASH-M-t. A nem kötelező DASH-SM kérdőívet csak 8 beteg (6,3 %) töltötte ki.

### **5. táblázat**

#### **128 Szisztémás sclerosisos beteg demográfiai és klinikai adatai:**

	<b>lcSSc</b>	<b>dcSSc</b>
Vizsgált betegek száma:	87	36
Nő/férfi	82/5	29/7
Átlagéletkor:	58.5±10.2év	54.1±13.7
Átlagos betegségtartam:	11.7 ± 7.9 év	10.8± 8.3
ANA pozitív betegek:	71 (82 %)	33 (92 %)
Anti-Scl-70 pozitivitás:	22 (25 %)	28 ( 78 %)
Anticentromer pozitivitás:	20 (23 %)	1 ( 3 %)
Raynaud- szindróma:	87 (100 %)	36 (100 %)
Jelenlevő aktív ujjfekély:	15 (17 %)	7 (19 %)
Oesophageális érintettség:	47 (54 %)	26 (72 %)
Pulmonalis érintettséget jelző légzésfunkciós értékek		
(FVC<80% és DLCO<70%):	74 (85 %)	32 (89 %)
(DLCO<60% és DLCO/va<60%):	31 (36 %)	22 (61 %)
Pulmonalis hypertoniát jelző spirometria (FVC/DLCO > 1.6):	39 (45 %)	22 (61 %)
Cardialis érintettséget jelző lelet:	57 (66 %)	25 (69 %)
Vese érintettség:	3 (3 %)	2 (6 %)

*lcSSc: limitált cutan szisztémás sclerosis, dcSSc: diffúz cutan szisztémás sclerosis, ANA: antinukleáris antitest, FVC: tüdő forszírozott vitálkapacitás, DLCO: szénmonoxid diffúziós kapacitás, DLCO/VA: alveoláris térfogatra számított DLCO.*

**6. táblázat**

**128 szisztémás sclerosisos beteg Disabilities of the arm, shoulder, and hand questionnaire (DASH), rövidített DASH (QuickDASH), HAQ-DI, SSc-HAQ, 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), és a Kéz anatómiai index (HAI)**

<b>Kérdőívek</b>	<b>No.</b>	<b>Medián (*)</b>	<b>Szélő értékek</b>	<b>Padló - plafon értékek**</b>
DASH-Ált	128	31.3 (15.8;59.95)	0 - 88.3	1 ( 0.8%) – 0
QuickDASH-Ált	128	34.0 (20.4;52.2)	0 - 88.6	3 ( 2.3%) – 0
DASH-M	48	25.0 (12.5;50.0)	0 - 87.5	10 (20.8%) – 0
DASH-SM	8	34.4 (12.5;75)	0 - 93.8	2 (25.0%) – 0
HAQ-DI	128	1.0 (0.38;1.63)	0 - 2.63	20 (15.6%) – 0
SSc-HAQ	128	0.95 (0.43;1.42)	0 - 2.54	3 ( 2.8%) – 0
Rodnan	128	2.67 (1.33;4.33)	0 - 27	16 (12.5%) – 0
SF-36 PF	127	50.0 (30.0;65.0)	0 -100	4 ( 3.0%) – 1 (0.8%)
SF-36 RP	128	0.0 (0.0;50.0)	0 -100	70 (54.7%) – 20 (15.6%)
SF-36 BP	128	41.0 (41.0;62.0)	0 -100	7 (5.5%) – 12 ( 9.4%)
SF-36 GH	127	30.0 (20.0;47.0)	0 - 87	8 (6.3%) – 0
SF-36 VT	127	45.0 (35.0;50.0)	0 - 95	1 (0.8%) – 0
SF-36 SF	128	75.0 (50.0;93.8)	0 -100	4 (3.1%) – 32 (25.0%)
SF-36 RE	127	33.3 (0.0;100.0)	0 -100	51 (40.2%) – 46 (36.2%)
SF-36 MH	128	48.0 (40.0;68)	0 -100	2 (1.6%) – 1 (0.8%)
Fájdalom-VAS	128	30.0 (5.0-50.0)	0 -100	26 (20.3%) – 4 (3.1%)
HAI a jobb kézen	126	13 (1.5;3.0)	0.04-12.25	– **

\* Medián értékek mellé zárójelben a kvartilis értékeket tüntettük fel.

\*\* Padló – plafon értékek: a kérdőívvel a minimum és a maximum értékeket elérő betegek száma (és a százalékos aránya).

\*\*\*Elméletileg a HAI-nak nem határozható meg minimum és maximum értéke.

*DASH-Ált, QuickDASH-Ált: DASH- és QuickDASH általános mozgásképességet felmérő részek, DASH-M, QuickDASH-M: a munkavégzéssel, DASH-SM és QuickDASH-SM: sport és előadó művészettel kapcsolatos részek, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, sHAQ index: scleroderma-HAQ pontszám, SF-36: „Short Form Health Survey Hungarian Version I” életminőséget felmérő kérdőív. PF: Fizikai funkció, RP: Fizikai szerep, BP: Testi fájdalom, GH: Általános egészség, VT: Vitalitás, SF: Szociális funkció, RE: Érzelmi szerep, MH: Mentális egészség.*

## 5. 2. 2. A DASH és a rövidebb QuickDASH kérdőívek hiteles és a követésre szenzitív, funkciót felmérő kérdőívek szisztémás sclerosisban

### Igazságérték

**Megegyezési hitelesség** vizsgálat eredményeit a **7. táblázat**ban foglaltuk össze. A DASH és QuickDASH Általános és „Munka”- választható részek pontszámértékei szoros korrelációt mutattak a HAQ és az sHAQ indexekkel, az SF-36 Fizikai Funkció dimenziójával, és az sHAQ a betegek sclerodermával kapcsolatos összes problémáira kérdező VAS válaszártékével. A DASH-Ált és QuickDASH-Ált indexek közepesen szoros, szignifikáns összefüggéseket mutattak a Kéz anatómiai index-szel, a Medsger féle súlyossági skála ízületi-ín és muscularis indexével.

A **strukturális validitás** vizsgálata során valamennyi DASH és QuickDASH részek esetében az unidimenzionalitás volt igazolható.

### Megbízhatóság – belső konzisztencia, szélső értékek és reprodukálhatóság

A 30 kérdésből álló DASH-Ált **Cronbach alfa értéke** 0,969 volt, az ismételt kalkulációk során 1-1 válaszártékot kihagyva 0,967-0,969 is magas értékeket mutatott. A QuickDASH kérdőív esetében hasonló számítással az alfa koefficiens 0,899 és a válaszártékek kihagyásával 0,884-0,902 volt. A DASH-M és a DASH-SM alfa értékei kellően magas belső konzisztenciát mutattak: 0,942 és 0,968.

A **szélső értékek vizsgálatánál** a DASH-Ált index csak egy, a QuickDASH-Ált index pedig három SSc-s betegnél jelzett legjobb (0-ás) értéket és nem mutatott egy betegnél sem legrosszabb (100-as) értéket. A DASH-M és DASH-SM részek esetében 20,8% és 25%-ban észleltünk legjobb (0-ás) értékeket.

A rövid időn belül végzett **ismételt tesztelesek** során a DASH-Ált és a QuickDASH-Ált kérdőív közepes - jó reprodukálhatóságot mutattak: ICC érték a DASH-Ált esetében 0,89 (95% CI 0,82-0,93), A QuickDASH-nál 0,87 (95% CI 0,79-0,92) volt. A DASH-M (n=9) és a DASH-SM (n=6) csak a második és a harmadik mérések voltak analizálhatóak: 0,65 (95% CI 0,28-0,89) és 0,88 (95% CI 0,43-0,98).

## 7. táblázat

**Megegyezési hitelesség (convergent validity) vizsgálat 128 szisztémás sclerosisos beteg kérdőíves felmérése és klinikai adatai alapján.**

Kérdőív	No.	Spearman's correlation coefficients			
		DASH-Ált	DASH-M	QuickDASH-Ált	HAQ-DI
DASH-Ált	128	-	0.74	0.98	0.86
DASH-M	48	0.74	-	0.74	0.61
DASH-SM	8	0.71	0.71	0.71	0.64
QuickDASH-Ált	128	0.98	0.74	-	0.83
SF-36 Fizikai funkció	128	-0.77	-0.66	-0.73	-0.69
SF-36 Fizikai szerep	128	-0.42	-0.59	-0.43	-0.31
SF-36 Érzelmi szerep	128	-0.27	-0.33	-0.26	-0.18
SF-36 Mentális egészség	128	-0.17	-0.31	-0.17	-0.16
Raynaud –VAS	128	0.39	0.41	0.40	0.34
Bőr fekély –VAS	128	0.34	0.36	0.35	0.30
Össz probléma-VAS	128	0.68	0.64	0.68	0.56
SHAQ index	128	0.88	0.70	0.86	0.94
Fájdalom-VAS (HAQ)	128	0.21	0.05	0.21	0.16
HAI a jobb kézen	128	-0.37	-0.19	-0.38	-0.35
MSS Ízületek/ínak	128	0.23	0.12	0.27	0.27
MSS Izomerő	128	0.37	0.42	0.40	0.29

*DASH: Disabilities of the arm, shoulder, and hand kérdőív, DASH-Ált, QuickDASH-Ált: DASH- és QuickDASH általános mozgásképeséget felmérő részek, DASH-M, QuickDASH-M: munkavégzéssel, DASH-SM és QuickDASH-SM: sport és előadóművészettel kapcsolatos részek, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, SHAQ index: scleroderma-HAQ pontszám, SF-36: „Short Form Health Survey Hungarian Version I” életminőséget felmérő kérdőív, HAI: Kéz anatómiai index, MSS: Medsger-féle Súlyossági Skála*

### Diszkriminatív hitelesség

Nem volt szignifikáns különbség az lcSSc-s és a dcSSc-s betegcsoportok teszteredmény átlagai között, sem a DASH tesztek, sem a HAQ-DI, sem az sHAQ, sem a HAI sem az SF-36 dimenzió, sem a Rodnan bőrpontszám eredmények esetében. Ellenben, szignifikáns magasabb értéket mutattak a DASH-Ált és a QuickDASH-Ált valamint a DASH-M tesztek átlageredményei a kéz- vagy a vállcontracturával járó betegek esetében, mint a contractura nélküli betegcsoportoknál, a szimmetrikus polyarthritises, polyarthralgiás betegcsoportok

esetében, mint a polyarthralgia nélkülieknél, valamint a proximális izomgyengeséget mutató betegek esetében, mint a proximális izomgyengeséget nem mutatóknál (**8. táblázat**).

### **8. táblázat**

**Diszkriminatív hitelesség vizsgálat („discriminant validity”): 128 szisztémás sclerosisos beteg DASH kérdőív rész értékeinek összehasonlítása különböző szervi tünetek fennállása ill. hiánya alapján**

Kérdőív	N	Medián (kvartilisek)	N	Medián (kvartilisek)	p-érték*
<b>Súlyos kézizületi contractura</b>					
		<b>nincs</b>		<b>van</b>	
		(ujjbegy tenyér távolság < 0.9 cm)		(ujjbegy tenyér távolság > 0.9 cm)	
DASH-Ált	87	29.1 (14.1-45.8)	41	40.0 (23.0-62.0)	< <b>0.05</b>
Quick-DASH-Ált	87	34.0 (18.1-50.0)	41	47.7 (28.3-64.8)	< <b>0.01</b>
DASH-M	37	25.0 (0.0-50)	11	25.0 (12.5-62.5)	NS
DASH-SM	4	15.6 (NA)	4	75.0 (NA)	NS
<b>Vállizületi contractura</b>					
		<b>nincs</b>		<b>van</b>	
DASH-Ált	107	29.1 (14.1-45.6)	21	48.3 (36.2-70.7)	< <b>0.001</b>
Quick-DASH-Ált	107	34.0 (18.1-50)	21	54.5 (34.0-71.6)	< <b>0.01</b>
DASH-M	47	25.0 (12.6-50)	1	NA	-
DASH-SM	8	34.4 (6.3-75)	0	NA	-
<b>Arthritis / arthralgia</b>					
		<b>nincs</b>		<b>van</b>	
DASH-Ált	82	27.1 (11.7-34.6)	46	45.7 (30.1-59.6)	< <b>0.001</b>
Quick-DASH-Ált	82	27.2 (15.9-38.6)	46	50.0 (34.0-62.5)	< <b>0.001</b>
DASH-M	32	25.0 (0.0-40.6)	16	46.9 (25.0-50.0)	< <b>0.05</b>
DASH-SM	7	31.2 (0.0-75)	1	NA	-

\*: Mann-Whitney U teszt

NA: Kevés adat miatt nem értékelhető, DASH: Disabilities of the arm, shoulder, and hand kérdőív, DASH-Ált, QuickDASH-Ált: DASH- és QuickDASH általános mozgásképességet felmérő részek, DASH-M, QuickDASH-M: munkavégzéssel, DASH-SM és QuickDASH-SM: sport és előadóművészettel kapcsolatos részek.

### **A DASH indexek „sensitivity to change” értékei**

A HAQ-DI változását alapul véve a betegek a DASH, a QuickDASH tesztek és az SF-36 dimenziók eredményeit 3 csoportba osztottuk – az átlagértékek láthatóak az **9. táblázat**ban. A DASH- és a QuickDASH-Ált indexek „sensitivity to change” számításánál a HAQ-DI-hez hasonlóan mutatták a rosszabbodó állapotú betegek változását, de nem mutattak a HAQ-DI-vel javuló betegek esetében szignifikáns javulást (pontszámcsökkenést). A „sensitivity to change”, a SRM, EF és az RS értékek szintén az **9. táblázat**ban megtalálhatóak.

### **5.2.3. Az SHAQ a legszorosabb összefüggéseket a mozgásszervek károsodását jellemző változókkal mutatta, a szervi érintettségek számának növekedésével pedig egyre rosszabb állapotot fejezett ki.**

#### **Alkalmazhatóság**

Az sHAQ kérdőív Magyarországra történő adaptálását 20 SSc-s beteg (18 nő, 2 férfi, az átlag életkoruk  $55.8 \pm 8.7$  év volt) bevonásával **próbatesztekkel** kezdtük. A kérdőív kitöltését követően valamennyi beteget megkérdeztük a teszt érthetőségéről. A betegek a kérdéseket egyértelműnek tartották és nem javasoltak újabb módosítást a kérdések szövegében, így véglegesítettük a magyar nyelvű sHAQ-ot (**3. függelék**).

A vizsgálatban résztvevő betegek demográfiai és klinikai adatait, az sHAQ kérdőív részletezett eredményeit a **10. táblázat**ban mutatjuk be.

#### **Igazságérték vizsgálat**

A **megegyezési validálás** során az SF-36 kérdőív értékelésénél a legszorosabb korrelációt (**11. táblázat**) a fizikai funkciót felmérő dimenziók esetében, míg a leggyengébb korrelációt az érzelmi szerep és a mentális egészség dimenziók esetében találtuk. A klinikai adatok közül is a mozgásszervi és fizikai funkciót felmérő értékekkel (térd extensorok MMT, járásteszt, HAI) mutatott az sHAQ index szorosabb összefüggést, míg nem mutatott korrelációt az MRSS-sel, az FVC-vel, vagy a DLCO-val. A VAS felméréseket külön értékelve azonban szignifikáns összefüggéseket találunk a tüdő-VAS és az FVC és DLCO értékek között.

**9. táblázat**

**76 szisztémás sclerosisos beteg Disabilities of the arm, shoulder, and hand questionnaire (DASH) kérdőív és Short form Health Survey (SF-36) életminőség tesztek változásra való szenzitivitás (sensitivity to change) vizsgálata a Health Assessment Questionnaire Disability Index 1 éves változása alapján.**

<b>Kérdőív</b>	<b>Roszbabb HAQ-DI értékek (n=35) 95% CI</b>		<b>Változatlan HAQ-DI értékek (n=13) 95% CI</b>		<b>Javuló HAQ-DI értékek (n=29) 95% CI</b>	
<b>DASH-Általános rész</b>						
Kezdeti átlag (SD)	32.7 (21.6)		25.4 (28.0)		37.0 (17.6)	
Átlag változás (1év)	7.8 (12.3)***	(3.6 - 12.0)	-1.5 (4.6)	(-4.4 - 1.5)	-3.3 (13.5)	(-8.4 - 1.9)
SRM	0.64	(0.58 - 0.69)	-0.32	(-0.51 - -0.13)	-0.24	(-0.32 - -0.17)
ES	0.36	(0.32 - 0.40)	-0.05	(-0.09 - -0.02)	-0.19	(-0.25 - -0.13)
RS	0.28				-0.12	
<b>DASH-Munka rész</b>						
Kezdeti átlag (SD)	39.6 (23.6)		10.9 (15.6)		25.0 (24.5)	
Átlag változás (1év)	3.1 (3.6) n=4	(-8.9 - 2.6)	2.5 (5.6) n=5	(-4.4 - 9.4)	0 (17.7) n=5	(-21.9 - 21.9)
SRM	-0.87	NÉ	0.45	NÉ	0.00	NÉ
ES	-0.13	NÉ	0.16	NÉ	0.00	NÉ
RS	-0.20				0.00	
<b>QuickDASH-Általános rész</b>						
Kezdeti átlag (SD)	36.2 (21.6)		28.6 (29.8)		39.3 (17.9)	
Átlag változás (1év)	7.5 (12.1)***	(3.3 - 11.7)	-1.7 (5.7)	(-5.3 - 2.0)	-3.9 (14.4)	(-9.4 - 1.5)
SRM	0.62	(0.56 - 0.68)	-0.29	(-0.48 - -0.11)	-0.27	(-0.35 - -0.20)
ES	0.35	(0.31 - 0.39)	-0.06	(-0.10 - -0.01)	-0.22	(-0.28 - -0.16)
RS	0.25				-0.13	
<b>SF-36- Fizikai funkció</b>						
Kezdeti átlag (SD)	48.1 (24.9)		56.3 (30.9)		48.1 (20.5)	
Átlag változás (1év)	0.86 (23.5)	(-7.2 - 8.9)	3.8 (16.8)	(-6.9 - 14.4)	-0.5 (23.0)	(-9.3 - 8.2)
SRM	0.04	(-0.02 - 0.10)	0.22	(0.03 - 0.42)	-0.02	(-0.10 - 0.05)
ES	0.03	(-0.02 - 0.09)	0.12	(0.02 - 0.22)	-0.02	(-0.11 - 0.06)
RS	0.03				-0.02	
<b>SF-36-Fizikai szerep</b>						
Kezdeti átlag (SD)	30.0 (40.6)		58.3 (45.6)		29.3 (37.8)	
Átlag változás (1év)	6.43 (33.4)	(-15.9 - 17.3)	-6.3 (45.4)	(-35.1 - 22.6)	6.9 (45.2)	(-10.3 - 24.1)
SRM	0.19	(0.13 - 0.26)	-0.14	(-0.36 - 0.08)	0.15	(0.08 - 0.23)
ES	0.16	(0.11 - 0.21)	-0.14	(-0.35 - 0.08)	0.18	(0.09 - 0.28)
RS	0.14				0.15	

SRM: standardized response mean, ES: effect size, RS: responsiveness statistic, SD: szórás, Átlag változás (1 év): \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$  a változás statisztikailag párosított T teszttel vizsgálva. A megbízhatóság becslésére a konfidencia intervallumok (CI) számolása bootstrap módszerrel történt. NÉ: hiányos adatok miatt statisztikailag nem értékelhető.



**10. táblázat****123 Szisztémás sclerosisos beteg kérdőíves eredményei**

<b>Kérdőívek (ponthatárok)</b>	<b>lcSSc n=87</b>	<b>dcSSc n=41</b>
<b>HAQ -DI (0-3)*</b>	<b>0.95±0.73</b>	<b>1.26±0.79</b>
Raynaud-VAS (0-3)	1.07±0.82	1.22±0.95
bőrfekély-VAS (0-3)*	0.46±0.81	0.72±0.83
gyomor-bél-VAS (0-3)	0.50±0.70	0.53±0.72
pulmonalis-VAS (0-3)*	0.67±0.73	1.01±1.06
SSc-össz-VAS (0-3)	0.90±0.73	1.11±0.86
<b>sHAQ index (0-3)*</b>	<b>0.86±0.61</b>	<b>1.13±0.69</b>
fájdalom-VAS (0-100)	32.1±23.5	29.5±27.9

\*  $p < 0.05$  Mann Whitney U próbával szignifikáns különbséget jelez a két SSc alcsoport eredményei között.

A **strukturális validitás** vizsgálata főkomponens elemzéssel igazolta a HAQ-DI és a VAS által vizsgált tulajdonságok egy dimenziós jellegét. Az első faktor sajátértéke (a hat mért változóban lévő hat egységnyi információnak a látens paraméter által tartalmazott része) 3.37 volt, amely látens változó a kérdésekre adott válaszokban lévő teljes variancia 56%-át tartalmazta. A VAS és a HAQ-DI mérések kifejezetten egy dimenziós jellegét mutatja, hogy a lehetséges következő látens változó sajátértéke lényegesen kisebb (0.85) volt. A látens változóval a mért változók ( $r=0.6$  és nagyobb) lineáris korrelációt mutattak.

**11. táblázat**

**Megegyezési hitelesség (convergent validity) vizsgálat 123 szisztémás sclerosisos beteg kérdőíves felmérése és klinikai adatai alapján**

	VAS Raynaud	VAS ujjfehély	VAS gyomor-bél	VAS tüdő	VAS SSC-össz	VAS fájdalom	HAQ- DI	SHAQ
FVC	0.10	-0.07	<b>0.19 **</b>	<b>-0.20 **</b>	0.02	0.14	-0.03	-0.02
DLCO	-0.03	-0.17	-0.004	<b>-0.23 **</b>	0.02	0.04	-0.17	-0.16
MMT	<b>-0,33 ***</b>	-0.13	<b>-0.28 **</b>	<b>-0.27 **</b>	<b>-0.43 ***</b>	<b>-0.43 ***</b>	<b>-0.40 ***</b>	<b>-0.43 ***</b>
Járásh.	<b>0.28 ***</b>	0.17	<b>0.27 **</b>	<b>0.23 **</b>	<b>0.38 ***</b>	<b>0.42 ***</b>	<b>0.52 ***</b>	<b>0.53 ***</b>
HAI-jk	-0.16	<b>-0.27 *</b>	-0.09	-0.10	<b>-0.20 **</b>	<b>-0.19 *</b>	<b>-0.26 **</b>	<b>-0.26 **</b>
Eustar Activity	<b>0.27 **</b>	<b>0.22 *</b>	0.16	<b>0.29 ***</b>	<b>0.40 ***</b>	<b>0.20 *</b>	<b>0.21 *</b>	<b>0.29 ***</b>
SSc Severity	<b>0.31 ***</b>	<b>0.39 ***</b>	<b>0.21 *</b>	<b>0.31 ***</b>	<b>0.33 ***</b>	<b>0.25 **</b>	<b>0.43 ***</b>	<b>0.45 ***</b>
<b>SF-36 dimenziók:</b>								
PF	<b>-0.47 ***</b>	<b>-0.26 **</b>	<b>-0.41 ***</b>	<b>-0.55 ***</b>	<b>-0.64 ***</b>	<b>-0.56 ***</b>	<b>-0.72 ***</b>	<b>-0.76 ***</b>
RP	<b>-0.41 ***</b>	-0.17	<b>-0.35 ***</b>	<b>-0.48 ***</b>	<b>-0.61 ***</b>	<b>-0.55 ***</b>	<b>-0.58 ***</b>	<b>-0.63 ***</b>
BP	<b>-0.39 ***</b>	<b>-0.20 *</b>	<b>-0.36 ***</b>	<b>-0.46 ***</b>	<b>-0.61 ***</b>	<b>-0.77 ***</b>	<b>-0.53 ***</b>	<b>-0.59 ***</b>
GH	<b>-0.50 ***</b>	<b>-0.32 ***</b>	<b>-0.34 ***</b>	<b>-0.50 ***</b>	<b>-0.64 ***</b>	<b>-0.56 ***</b>	<b>-0.54 ***</b>	<b>-0.63 ***</b>
VT	<b>-0.44 ***</b>	<b>-0.21 *</b>	<b>-0.43 ***</b>	<b>-0.48 ***</b>	<b>-0.62 ***</b>	<b>-0.60 ***</b>	<b>-0.55 ***</b>	<b>-0.62 ***</b>
SF	<b>-0.47 ***</b>	<b>-0.29 ***</b>	<b>-0.44 ***</b>	<b>-0.57 ***</b>	<b>-0.62 ***</b>	<b>-0.56 ***</b>	<b>-0.53 ***</b>	<b>-0.62 ***</b>
RE	<b>-0.36 ***</b>	<b>-0.23 *</b>	<b>-0.31 ***</b>	<b>-0.45 ***</b>	<b>-0.51 ***</b>	<b>-0.48 ***</b>	<b>-0.44 ***</b>	<b>-0.51 ***</b>
MH	<b>-0.33 ***</b>	-0.14	<b>-0.26 **</b>	<b>-0.36 ***</b>	<b>-0.43 ***</b>	<b>-0.49 ***</b>	<b>-0.39 ***</b>	<b>-0.44 ***</b>

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, sHAQ index: scleroderma- HAQ pontszám, VAS: vizuális analóg skála, SSc: szisztémás sclerosis, SSC-össz-VAS: a beteg scleroderma betegséggel kapcsolatos összes problémát jelölő VAS, MMT: manuális izomerőt értékelő teszt-jobb térd extensorok, Járásh.:Járáshossz (m/10 sec), HAI-jk: Hand Anatomic Index-jobb kéz, EUSTAR: Eular Scleroderma Trials and Research SSc Activity Score, SF-36: „Short Form Health Survey Hungarian Version I” életminőséget felmérő kérdőív, PF: Fizikai funkció, RP: Fizikai szerep, BP: Testi fájdalom, GH: Általános egészség, VT: Vitalitás, SF: Szociális funkció, RE: Érzelmi szerep, MH: Mentális egészség FVC: tüdő feszítéskor vitálkapacitás, DLCO: szénmonoxid diffúziós kapacitás, DLCO/VA: alveoláris térfogatra számított DLCO.

\*= $p < 0.05$  \*\*= $p < 0.01$  \*\*\*= $p < 0.001$  Spearman féle korreláció.

A korrelációs együtthatók előjele a kapcsolat irányát jelenti, tehát egyenes irányú összefüggés esetében pozitív, fordított irányú összefüggés esetében negatív.

A szignifikáns kapcsolatok esetében a jobb klinikai állapothoz jobb statust jelentő HAQ-DI és SHAQ érték társult, kivéve <sup>a</sup>, ahol fordított irányú a kapcsolat volt észlelhető.

### **Diszkriminatív hitelesség**

A dcSSc-s betegcsoportban az sHAQ és a HAQ-DI-k magasabb (rosszabb) értékeket mutattak (**12. táblázat**), mint az lcSSc-s betegcsoportban ( $p < 0,05$ ). Bőrfekélyek fennállása, jelentős térdextenzor gyengeség, vagy kéz-contractura esetén a HAQ-DI és az sHAQ magasabb (rosszabb állapotot jelentő) értékeket mutatott (**12. táblázat**).

A betegek által bejelölt VAS értékek összhangban voltak az adott szervi elváltozás fennállásával. Így pulmonalis érintettség (DCLO $<60\%$  és/vagy DLCO/va $<60\%$ ) esetében a betegek jelentősen magasabb pulmonalis VAS értéket jeleztek, mint a tüdőérintettség nélküli betegek. Hasonlóan, a kimutatott nyelőcső elváltozás, vagy ujjfekélyek fennállása esetében szignifikánsan magasabb GI-VAS, ill. bőrfekély-VAS értékeket jeleztek a betegek.

A HAQ-DI és a SHAQ értéke a szervi érintettségek számának a növekedésével egyre rosszabb állapotot fejezett ki (ANOVA,  $p < 0.001$ ) (**4. ábra**).

A **reprodukálhatóság** tekintetében magas ICC-t számítottunk mind a HAQ-DI (0.96), mind az sHAQ (0.91) esetében. Az egyes VAS értékeket tekintve kisebb, de jó reprodukálhatóságot jelentő ICC-t kaptunk (Raynaud-VAS ICC=0.74, bőrfekély-VAS ICC=0.79, gyomor-bél-VAS ICC=0.79, pulmonalis-VAS ICC: 0.88, SSc-össz-VAS ICC=0.83). Az sHAQ **belső konzisztenciája** nem változott Magyarországra történő adaptációját követően (Cronbach alfa: 0.91). Az egyes domainek kihagyásakor az alfa mutató jelentős változást nem mutatott (0.90-0.91).

**Szélső értékek aránya a HAQ-DI** esetében a legjobb funkcionális állapotot jelentő (0) értékét az lcSSc-s betegek között 10 betegnél, a dcSSc-s betegeknél 2 esetben számoltunk, míg legrosszabb funkcionális állapotot jelentő (3-as) értéket csak 1 dcSSc-s betegnél mértünk (padló és plafon effektus). Az sHAQ index esetében viszont csak 1 lcSSc beteg ért el maximálisan jó (0-s) értéket, a dcSSc-s betegek között nem volt 0-s érték és egyetlen SSc-s betegnél sem számítottunk 3-as (leggyengébb) értéket.

**12. táblázat**

**Diszkriminatív hitelesség vizsgálat (discriminant validity): 123 szisztémás sclerosisos beteg HAQ-DI és az sHAQ értékeinek összehasonlítása különböző szervi tünetek fennállása ill. hiánya alapján**

**Súlyos pulmonalis érintettség**

	<b>Nincs</b> (DLCO > 60% és DLCO/va > 60%)		<b>Van</b> (DLCO < 60% és/vagy DLCO/va < 60%)		
HAQ-DI	112	1.03 ± 0.75	11	1.19 ± 0.86	<b>p &lt; 0.05*</b>
sHAQ	112	0.93 ± 0.63	11	1.07 ± 0.77	NS

**Súlyos pulmonalis hypertoniára utaló légzésfunkciós jel**

	<b>Nincs</b> (FVC/DLCO < 1.6)		<b>Van</b> (FVC/DLCO > 1.6)		
HAQ-DI	62	0.90 ± 0.74	61	1.18 ± 0.76	<b>p &lt; 0.05</b>
sHAQ	62	0.83 ± 0.63	61	1.04 ± 0.64	NS

**A betegek kimutatott cardialis érintettsége**

	<b>Nincs</b>		<b>Van</b>		
HAQ-DI	41	0.85 ± 0.73	82	1.14 ± 0.76	<b>p &lt; 0.05</b>
sHAQ	41	0.79 ± 0.62	82	1.02 ± 0.64	NS

**Súlyos proximális izomgyengeség**

	<b>Nincs</b> (m. quadriceps MMT > 3)		<b>Van</b> (m. quadriceps MMT ≤ 3)		
HAQ-DI	101	0.97 ± 0.75	19	1.41 ± 0.73	<b>p &lt; 0.05</b>
sHAQ	101	0.87 ± 0.63	19	1.32 ± 0.60	<b>p &lt; 0.01</b>

**Súlyos kézizületi contractura**

	<b>Nincs</b> (ujjbegy tenyér távolság < 0.9 cm)		<b>Van</b> (ujjbegy tenyér távolság > 0.9 cm)		
HAQ-DI	90	0.93 ± 0.69	33	1.35 ± 0.85	<b>p &lt; 0.05</b>
sHAQ	90	0.84 ± 0.56	33	1.22 ± 0.76	<b>p &lt; 0.05</b>

**A vizsgálatkor a betegek bőrfekélye vagy gangrenája**

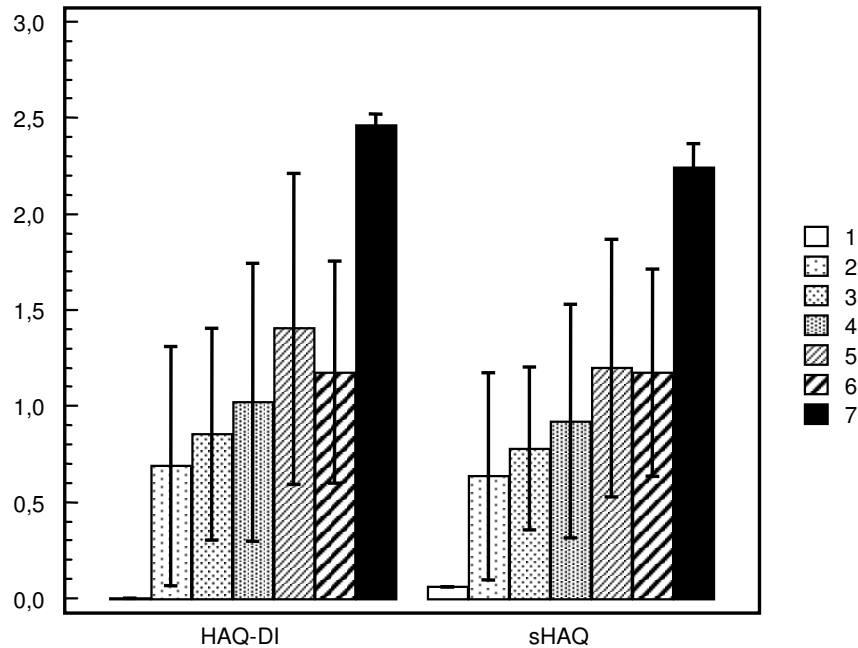
	<b>Nincs</b>		<b>Van</b>		
HAQ-DI	101	0.98 ± 0.76	22	1.33 ± 0.69	<b>p &lt; 0.05</b>
sHAQ	101	0.87 ± 0.63	22	1.26 ± 0.58	<b>p &lt; 0.01</b>

*HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, sHAQ index: scleroderma- HAQ pontszám, SSc: szisztémás sclerosis, MMT: manuális izomerőt értékelő teszt, FVC: tüdő forszírozott vitálkapacitás, DLCO: szénmonoxid diffúziós kapacitás, DLCO/VA: alveoláris térfogatra számított DLCO.*

*\*Mann-WhitneyU próba*

**4. ábra**

**Diszkriminatív hitelesség (discriminant validity) 123 szisztémás sclerosisos (SSc) beteg klinikai adatai alapján: A HAQ és az sHAQ pontszámok értékei (átlag $\pm$ SD) a betegeknél fennálló súlyos szervi érintettségek számának megfelelően**



A betegek ahhoz a csoporthoz tartoznak, ahány (1-7 féle) szervi érintettséggel, tünettel rendelkeznek a következő kilenc féle szervi érintettség közül: Raynaud-szindróma, ujj fekély vagy gangrena, nyelőcső érintettség (nyelési próba és/vagy gastroscopia kóros), veseérintettség SSc miatt, mért izomgyengeség (*m.quadriceps* erő), kéz-contractura, pulmonalis hypertoniára utaló légzésfunkciós érték ( $FVC/DLCO > 1,6$ ), tüdőérintettségre utaló DLCO érték ( $DLCO < 60\%$  és  $DLCO/va < 60\%$ ), cardialis manifesztáció.

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, sHAQ index: scleroderma- HAQ pontszám, FVC: tüdő forszírozott vitálkapacitás, DLCO: szénmonoxid diffúziós kapacitás, DLCO/VA: alveoláris térfogatra számított DLCO.

**5. 4. 1. A laboratóriumi aktivitást jelző paraméterek stabilizálódása után, 2-3 héttel a dermatomyositis, vagy polymyositis aktív tüneteit követően az ellenőrzött fizioterápia biztonságos és izomerő fokozódást, megnövekedett vitálkapacitást, valamint funkcionális javulást eredményez.**

A 3 hetes fizioterápiát követően valamennyi PM-es és DM-es beteg izombetegsége inaktív stádiumban maradt, a szérum CK értékek sem emelkedtek. (**13. táblázat**) Egyik beteg sem számolt be jelentős izomfájdalomról, de a VAS kérdőívén a betegek szignifikáns fáradtságérzés csökkenést jeleztek. Nem volt különbség a jobb és a bal oldalon mért izomerő változásokban.

A “korai rehabilitációs” csoportban a váll abductor izmok ereje  $34 \pm 27$  %-kal ( $p < 0.05$ ) növekedett, míg a másik két izomcsoport (a könyök flexorok és a térd extensorok) izomereje nem mutatott jelentős változást. Összességében a proximális izomcsoportok izomereje nem szignifikáns mértékben  $17 \pm 31$  %-kal javult. (**13. táblázat**).

A “krónikus állapotú betegek” csoportjában a proximális izmok (a váll abductorok, a könyök flexorok és a térd extensorok) izomereje  $46 \pm 34$  %-kal ( $p < 0.05$ ) javult és szintén erősödtek  $37 \pm 29$  %-kal ( $p < 0.05$ ) a distalis izmok (a kéz flexorok) is. (**13. táblázat**) Szignifikáns,  $17 \pm 21$  %-os ( $p < 0,05$ ) FVC növekedést mértünk a korai rehabilitációs csoportban, míg a  $FEF_{(25-75\%)}$  és a  $FEV_1/FVC$  paraméterek nem mutattak jelentős változást a 3 hetes kezelés végén.

**5.4.2. A funkcióváltozás követésére a HAQ érzékenyebb és jobban alkalmazható eszköznek bizonyult, mint a FIM**

A korai rehabilitációs csoport betegei közül többen lényegesen javultak az önellátásukban. Akik nem tudtak felülni és felállni a kezelés elején, azok a vizsgálati idő végére képessé váltak erre. Ez a funkciójavulás egyben mutatja azt is, hogy a betegek törzs és hasizomereje is növekedett. A masszázs és a meleg fürdőkezelés csökkentette az izmok rigiditását, és javította az ízületek flexibilitását. A HAQ funkciót felmérő index majdnem mindenkinél javulást mutatott mindkét csoportban ( $p < 0,05$ ), míg a FIM score nem mutatott szignifikáns változást egyik csoportban sem.

**13. táblázat**

**21 dermatomyositises vagy polymyositises beteg izomerejének, légzésfunkciós és laboratóriumi értékeinek, fájdalom- és fáradtságérzésének, valamint mozgásképeségének átlagolt adatai a 3 hetes fizioterápia előtt és után.**

	Korai rehabilitációs csoport (n=10)			Krónikus állapotú betegek (n=11)		
	Fizioterápia előtt	Fizioterápia után	változás (%)	Fizioterápia előtt	Fizioterápia után	változás (%)
<b>Izomerő (N)<sup>a</sup></b>						
Térd extensorok	168 ±47	179 ±52	7 ±30	141 ±48	188 ±41	38 ±21*
Váll abductorok	48 ±31	61 ±34	34 ±27*	53 ±26	81 ±30	47 ±35*
Könyök flexorok	85 ±56	99 ±43	15 ±35	77 ±20	118 ±44	49 ±37*
Kéz flexorok	144 ±45	181 ±64	37 ±23*	142 ±62	169 ±75	37 ±29*
<b>Spirometria</b>						
FVC (l)	2.9 ±0.7	3.4 ±0.7	17 ±22*	3.5 ±1.1	3.6 ±1.0	3.5 ±6.5
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	78 ±10	76 ±7	-1.7 ±12	81 ±7	83 ±8	1.9 ±5.6
FEF <sub>(25-75%)</sub> (l/s)	2.7 ±1.3	2.7 ±1.2	3.6 ±30	3.4 ±1.4	3.6 ±1.6	4.7 ±12
<b>Funkciót felmérő tesztek</b>						
HAQ	1.17 ±1.0	0.91 ±0.9*		1.04 ±0.8	0.87 ±0.7*	
FIM	113 ±19	120 ±9		125 ±1.5	125 ±1.2	
<b>Fájdalom-,fáradtságérzés</b>						
Fájdalom - VAS	34 ±27	23 ±24	-10 ±15	29 ±24	18 ±16	-11 ±10
Fáradtság -VAS	66 ±24	55 ±25	-11 ±17*	51 ±21	20 ±14	-30 ±21*
<b>Laboratóriumi eredmények</b>						
CK (U/l)	164 ±302	158 ±323		121 ±220	122 ±226	
We (mm/h)	14 ±7	15 ±8		16 ±11	14 ±9	
CRP (mg/l)	3.2 ±2.0	2.3 ±2.0		2.0 ±3.3	1.5 ±1.0	

Változás (%) az átlagértékek változása, <sup>a</sup> = a jobb és a bal végtagok izomerejének aritmetikai átlaga. \* =  $p < 0.05$  statisztikailag szignifikáns.

FVC = Tüdő forszírozott vitálkapacitás, FEF<sub>(25-75%)</sub>: forszírozott kilégzési áramlás, FEV<sub>1</sub>/FVC = 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen százalékos aránya az FVC-hez viszonyítva,

HAQ = Health Assessment Questionnaire, FIM = Functional Independence Measure, VAS = vizuális analóg skála, We = vérsejtsüllyedés, CRP = C-reaktív protein, CK = szérum kreatinin foszfokináz (normál érték: <165 IU/l).

## 6. MEGBESZÉLÉS

A **366 SSc-s betegen, általunk végzett túlélési analízis** szerint az SSc-vel egyidejűleg kimutatott rosszindulatú daganatok fennállása szintén fontos, a túlélés szempontjából rossz prognosztikai jel. Az egyváltozós vizsgálat eredményei egyéb irányban lényegében megegyeznek a korábbi nagyobb SSc-s betegekén végzett hasonló vizsgálat eredményeivel (42-56). A Cox-féle arányos kockázat modellel a klinikánkon már korábban egy kisebb, helyi betegcsoport adatai alapján meghatároztuk a prognózis szempontjából legfontosabb tényezőket, melyek a kardialis-, a vese-, a diffúz jellegű bőrérzékenység, az SSc kezdetekor az idősebb életkor és a tartósan gyorsult vérsenküllyedés voltak **2-4 táblázatok, 2. ábra**).

Jelen tanulmányunkban a daganatok egyidejű kialakulása, a görögdinnye gyomorból történő fatális vérzések és a pulmonalis hipertonia miatti halálesetek kiemelt jelentőséggel bírnak. A nemzetközi jelentősebb tanulmányok szerint az SSc-vel egy időben 2.6-11.3%-ban alakul ki malignus daganat, és ezen belül az SSc kezdete körül, 4 éven belül 1.5-4.5%-ban (238-241). A most kiszámolt **4.4%-os korai malignomás esetarány** a korábbi tanulmányokban leírt paraneoplasiás szindrómák előfordulási arányával megegyezik (**14. táblázat**). A korai daganat megjelenése néhány SSc-s túlélési vizsgálatban szintén a rossz prognosztikai tényezők közt szerepel. A korai daganatokat külön megemlítő tanulmányok szerint leggyakoribb az emlő-, a haematológiai és a tüdődaganat előfordulása. Emiatt fontos az SSc kezdeti éveiben célirányosan daganatok irányában szűrővizsgálatokat végezni, és főként az 50 éves kor felett kezdődő SSc-s esetekben.

A gastrointestinalis halálokok közül a **görögdinnye gyomorból történő elvérzés** növekvő előfordulást mutat (**2. táblázat**) (242,243). A nyolc gastrointestinalis halálesetből háromnál volt okozati tényező a gyomor kiterjedt érmalformatioja, a görögdinnye gyomor. Hazánkban görögdinnye gyomrot SSc-s betegekénél csak az utóbbi 10 évben diagnosztizáltak, ennek okát elsősorban a megnövekedett túlélési időben és a hazai egyre jobb diagnosztikai feltételeknek tulajdonítjuk. Mindezeknek köszönhetően valószínű, hogy a hasonló halálesetek aránya a jövőben még emelkedni fog.

A **pulmonalis hipertoniás esetek** diagnosztizálása eszközök és ismeretek hiányában a vizsgálati periódus kezdetén nem volt megfelelő. Az utóbbi években viszont már hét betegénél halálként pulmonalis hipertóniát állapítottunk meg, mely mutatja e **súlyos szövődmény kiemelkedő jelentőségét**.



**14. táblázat****Klinikai tanulmányok a korai malignus betegségek előfordulása szisztémás sclerosisban témakörben**

Szerzők	A vizsgált SSc-s betegek száma	SSc és malignóma együttes előfordulása	Az SSc kezdetétől 4 éven belül felfedezett daganatos betegek száma	A 4 éven belül felfedezett leggyakoribb daganatok
Duncan SC és mtsai <sup>24</sup>	2141	66	50 (2.3%)	13 emlő 7 lymphoma-leukemia 4 tüdő
Roumm AD és Medsger TA <sup>25</sup>	680	25	10 (1.5%)	5 emlő
Abu-Shakra M és mtsai <sup>26</sup>	248	18	6*	3 emlő
Rosenthal AK és mtsai <sup>27</sup>	917	88	41 (4.5%)	7 lymphoma-leukemia 6 tüdő 5 emlő
Czirják és mtsai	366		16** (4.4%)	5 lymphoma-leukemia 4 emlő 3 tüdő 3 colon-rectum

\* Scleroderma betegség kezdetétől 1 éven belül felfedezett malignus daganatok

\*\* A követés során 16 betegből 12 malignus tumor miatt meghalt.

A **DASH és a QuickDASH kérdőív hazai adaptációja** egy nemzetközileg elfogadott módszer szerint történt. Hasonlóan a DASH más országban történt kulturális adaptációjához (244-247) nálunk is az eredeti kérdőív 18. és 19., a szabadidő eltöltésével kapcsolatos kérdéseket kellett módosítani a hazai viszonyokhoz.

A hazai betegeknek a DASH magyar változatának **kitöltése hasonlóan rövid időbe telt**, mint más nyelvű DASH kitöltése más országokban (245-247) ez jelzi a magyarra adaptált kérdőív jól érthetőségét. Az SSc-s betegek közül senki nem hagyott ki 3-nál több kérdést DASH-Ált kérdőív kitöltésekor.

A Medline adatbázisa szerint SSc-s betegekkel korábban még nem végeztek felmérést DASH teszttel, pedig **SSc-ben a felső végtagok ízület- és izomérintettsége jelentős**. Az

SSc-s betegek DASH-Ált kérdőív átlageredménye hasonló volt rheumatoid arthritises betegek teszteredményével (249-251) de gyengébb volt, mint arthritis psoriatica-s betegek által kitöltött DASH-Ált tesztek átlagértéke (252).

A betegek válaszai alapján a DASH teszt hazai adaptációja során a megbízhatósága, **belső konzisztenciája** nem csökkent, jó eredményt mutatott, mint más validálási vizsgálatok esetében (245-248). A DASH **reprodukálhatósága is jó** értékeket mutatott a megismételt tesztek értékei alapján korábbi tanulmányokhoz hasonlóan (245-249).

Betegeknek csak kevesebb, mint a fele töltötte ki a nem kötelező DASH-M és DASH-SM rész tesztkérdéseit, hasonlóan a japán és olasz validálási vizsgálatokban (245,247, 248). Ez jól mutatja, hogy a **SSc-os betegek korán munkaképtelenné válnak** és sem sportot, sem hangszeres játékot nem tudnak végezni a rokkantságuk miatt. Azok a betegek, akik a DASH-M részt is kitöltötték szignifikánsan jobb (alacsonyabb) pontszámot értek el a DASH-Ált teszttel, mint azok, akik a DASH-M-t nem töltötték ki.

A DASH-Ált és QuickDASH-Ált indexek a **szélső értékek** („padló és plafon effektus”) tekintetében igen kedvező képet mutatnak, ami alapján megállapítható, hogy a tesztek képesek követni az SSc-s betegeknek mind a javulás, mind a rosszabbodás finomabb változásait. Magasabb DASH és a QuickDASH indexeket számoltunk viszont a felső végtagi szimmetrikus polyarthritist, vagy polyarthralgia fennállása esetén.

Hasonlóan, szignifikánsan magasabb DASH- és a QuickDASH-Ált pontszámokat kalkuláltunk a kézcontracturás betegeknek a szabad kézmozgású betegekhez képest, bár a HAI csak mérsékelt korrelációt (Spearman) mutatott a DASH- és a QuickDASH-Ált pontszámokkal. 2-nél alacsonyabb HAI (súlyos kézcontractura) mellett a DASH- és a QuickDASH-Ált indexek szignifikánsan magasabbak voltak, mint 2-nél magasabb HAI (enyhe kézcontractura) eseteiben. Ehhez hasonlóan a vállízületi contracturás betegeknek is magasabbak voltak a DASH- és QuickDASH-Ált pontszámok, mint a szabad vállmozgású betegek eseteiben. A tesztek eredményei jól mutatják, hogy **a kéz, és a vállízületi contracturák a betegeknek súlyos akadályozottságot jelentenek** a mindennapi tevékenységeikben (**9. táblázat**).

A DASH-, a QuickDASH-Ált és a DASH-M indexek valamennyi SF-36 dimenziókkal korrelációt mutattak. Más validálási tanulmányokkal egyezően a legszorosabb összefüggést a Fizikai funkciókkal és a testi fájdalom dimenziókkal mutatta és csak gyenge összefüggést jelzett a mentális egészséggel (246). A DASH- és a QuickDASH-Ált hasonló korrelációkat mutatott az SF-36 dimenziók eredményeivel, mint a HAQ-DI.

**DASH- és a QuickDASH-Ált indexekkel a HAQ-DI mutatta a legszorosabb összefüggést**, minthogy a DASH is egy hasonló jellegű funkciót felmérő kérdőív, de ezen felül a felső végtagok funkciójának pontosabb felmérésére is alkalmas. A DASH\_Ált index szoros korrelációja a HAQ-DI-vel és az SF-36 fizikai funkció dimenziókkal jelzi, hogy az SSc-s betegek mozgáskorlátozottságát a mindennapi tevékenységeikben nagyjából a felső végtag funkciókárosodásai okozzák.

A DASH- és a QuickDASH-Ált indexekkel **az sHAQ kérdőív** mind az 5 VAS válaszáértéke külön is szignifikáns korrelációt jelzett, közülük a **legszorosabb összefüggést a betegek elmúlt heti SSc-vel kapcsolatos összes problémáira adott válasza mutatta**. Ez is azt jelzi, hogy a felső végtag károsodás nagyon fontos problémát jelent az SSc-s betegeknek. Valamennyi VAS válasz hasonlóan, vagy szorosabban korrelált a DASH-Ált és a QuickDASH-Ált eredményekkel, mint a HAQ-DI-vel.

A DASH- és a QuickDASH-Ált indexek „**sensitivity to change**” számításánál a HAQ-DI-t alapul véve vizsgáltuk, így e kérdőívek a HAQ-DI-vel párhuzamosan **mutatták a rosszabbodó állapotú betegek változását**, de nem mutattak a HAQ-DI-vel javuló betegek esetében szignifikáns javulást (**5. táblázat**). Ennek több oka lehet, pl. a SSc-s betegek javulásában más, nem csak a felső végtagok funkciójával összefüggő tényezők játszottak szerepet, vagy a betegek rehabilitációja során a napi tevékenységeket könnyítő tornagyakorlatokat, vagy segédeszközöket alkalmaztak. A DASH kérdőív részek szenzitivitásának további vizsgálata szükséges még a jövőben, más tényezőket is, vagy kérdőíveket alapul véve longitudinális vizsgálatokban.

A validálási vizsgálat eredményei alapján a DASH hazai adaptációja eredményesnek tekinthető. Főként a DASH-Ált és a QuickDASH-Ált, de a DASH-M részek is képesek differenciálni és követni az SSc-s betegek felső végtagi funkcióinak károsodását. A gyenge pontja a DASH validálásának a DASH-SM rész vizsgálata volt, mert e nem kötelező részt, csak nagyon kevés beteg töltötte ki.

A DASH-Ált és a QuickDASH-Ált kérdőívek a HAQ-DI-hez hasonlóan szignifikáns korrelációt mutattak az SF-36 dimenziókkal és az sHAQ valamennyi VAS kérdésével. A DASH és a QuickDASH kérdőívek a HAQ-hoz hasonlóan hiteles és szenzitív funkciót felmérő kérdőívek, melyek alkalmazása különösen a felső végtagot érintő funkciókárosodások felmérésekor és követésekor javasolt. A **rövidebb és egyszerűbb QuickDASH** egyező korrelációkat mutatott az eredeti DASH kérdőívvel, egyformán hiteles és szenzitív, ezért ennek alkalmazását **előnyösebbnek** tartjuk a mindennapi gyakorlatban. Vizsgálatunk

eredményei alapján hangsúlyozzuk, hogy a felső végtagok károsodása az egyik legfőbb oka az SSc-s betegek mindennapi életben való akadályozottságának.

Az **sHAQ Magyarországra történő adaptációját** is a nemzetközileg elfogadott módszer alapján végeztük (233-235). Az eredeti HAQ-hoz illesztett 5 VAS-felmérés nyelvi fordítása egyszerű volt, így hamar elkészült kérdőív végleges változata. A próbainterjúk során a betegek a kérdéseket és a válaszokat **jól érthetőnek tartották**, további módosítást már nem javasoltak. A betegek - hasonlóan a korábbi tanulmányokhoz (123,253) - átlagban kevesebb, mint 10 perc alatt töltötték ki a kérdőívet.

A **szélső értékeket** vizsgálva a sHAQ index a HAQ-DI-nél is lényegesen kevesebbszer, összesen csak 1 beteg esetében adott szélső (legjobb) értéket, így megállapítható, hogy az sHAQ képes követni az SSc-s betegeknél mind a javulás, mind a rosszabbodás finom változásait.

Tanulmányunkban a **strukturális validitás** vizsgálat főkomponens elemzéssel a HAQ-DI és a VAS által vizsgált tulajdonságok **egy dimenziós jellegét** mutatta ki, míg egy másik, francia tanulmányban (253) ugyanezt kétdimenziósnek írták le.

**Megbízhatóság** szempontjából az sHAQ **belső konzisztenciája nem változott** a Magyarországra történő adaptációt követően. A **reprodukálhatóság** tekintetében más tanulmányokhoz hasonlóan (123,253) **magas intraclass korrelációs együtthatót** számítottunk mind a HAQ-DI, mind az sHAQ esetében (l. eredmények).

A **megegyezési validálás** során mind a HAQ-DI és az sHAQ index elsősorban a **mozgásszervi funkciót felmérő értékekkel** mutatott **szoros összefüggést**, míg a pulmonalis-, cardialis- és a bőrállapot mutatóival csak gyenge összefüggést jelzett. A VAS felméréseket külön, egyenként értékelve azonban szignifikáns összefüggéseket találtunk a VAS-érték és az adott szervi érintettséget jellemző értékek között.

A **diszkriminatív hitelesség** vizsgálat során megállapítottuk, hogy az olyan betegek esetében ahol az **SSc több szervrendszert érintett, az sHAQ index rosszabb értéket** mutatott, mint akiknél kevesebb szervi manifesztáció volt észlelhető. Mindezek mellett a betegek által bejelölt VAS értékek összhangban voltak az adott szervi elváltozás súlyosságával.

Ezek az összefüggések azt mutatják, hogy az sHAQ index jól jelzi, ha a betegség egyre több szerv patológiai elváltozását okozza, de főként akkor mutat rosszabb értékeket, ha a mozgásszervek is jelentősen károsodtak. A **VAS-felméréseket külön-külön is követni kell**, mert azok külön-külön megfelelő és gyors tájékoztatást nyújtanak a vascularis tünetek

változásáról, a bőr-, a tüdő-, a nyelőcső és a gyomor állapotáról valamint a betegség általános alakulásáról.

**Bár az idiopathiás gyulladós myositisek egyes alcsoportjai patomechanizmusában** különböznek, fizioterápiájuk alapelveiben lényegében megegyezik (254). Az idiopathiás myositisekben gyulladós tünetekkel járó aktív szakaszok és gyulladásmentes ún. inaktív szakaszok, remissziók váltják egymást. Hazai vizsgálat (148) szerint a JDM és a DM kórlefordítása az eseteknek több, mint felében monofázisos, mintegy egyharmadában policiklusos, néhány százalékban krónikus-, illetve fulmináns lefordítású lehet. IIM-ben az aktív gyulladós izomtűnetek fennállása idején, illetve remisszióban a teendők élesen eltérnek egymástól (158). Aktív shubban a túlerőltetett gyógytorna, fizioterápia veszélyes, mert növelheti a gyulladásban lévő izmok necrosisát. Remisszióban viszont megfelelő mozgásterápia nélkül a hosszantartó **inaktivitás következtében ízületi contracturák alakulhatnak ki**, és a **corticosteroid terápia miatt fokozódik az izomatrófia**, ami a beteg állapotát és a rehabilitáció lehetőségeit jelentősen rontják. A betegség aktív szakában izomnecrosis miatt az izomrostok száma valamelyest véglegesen megfogyatkozik, ezért a megmaradt rostok a fiziológiás mozgásfunkciók elérése érdekében remisszióban rendszeres mozgásterápiára, edzésre szorulnak. Korábbi tanulmányokban (227, 255-258) legalább 3-6 hónappal az aktív szak lezajlása után kezdték a fizioterápiát, amikor a corticosteroid kezelés és az inaktivitás szövődményeként már jelentős izomatrophia és contracturák alakultak ki. 2002-ben végzett tanulmányunkat (194) megelőző két vizsgálatban (227,259) már közvetlenül az aktív szak után alkalmaztak óvatos fizioterápiát, az egyikben csak izometriás gyakorlatokat, a másikban otthon végezhető 15 perces ellenállásos tornát egy azt követő 15 perces gyaloglással kiegészítve. A 12 beteg közül 1 esetében észlelték az aktív myositises tünetek kiújulását.

Fontos kérdés tehát a **fizioterápia megkezdésének időzítése**, a **szükséges terhelés megállapítása** és a **követés módszerének megválasztása** egyrészt a biztonság, másrészt a javulás-romlás mértékének megítélésére.

Tanulmányunk alapján, mivel nem történt aktív betegség kiújulás a korai rehabilitációs csoportban a fizioterápia ideje alatt, azt gondoljuk, hogy **2-3 héttel az aktív myositisre utaló tünetek megszűnését követően**, amikor az adott kezelés mellett a CK-érték nem emelkedik, az izomerő nem gyengül, valamint a We és a CRP értékek normál értéket mutatnak, nincs különösebb kockázata egy óvatos, fokozatosan bevezetett gyógytorna terápiának.

A biztonságosság szempontjából a **betegség aktivitásának követése** fontos. Eddig valamennyi ismert myositis fizioterápiájával foglalkozó vizsgálatban (227, 255-258) követték a

szérum CK értéket, ezen kívül egyes tanulmányokban ismételt izombiopsziát (227,228), vagy MRI vizsgálatot (227,228) is végeztek. Mint már fentebb megemlítettük JDM-ben az LDH-nak és GOT-nak a CK-nál nagyobb szenzitivitását észlelték az aktivitás követésekor (217). Néhány vizsgálatban, hozzánk hasonlóan a betegek fáradtság-, vagy fájdalomérzését is követték VAS értékekkel (263,264), valamint az izomerő változását kézi-, vagy műszeres vizsgálattal. Az izmok állóképességének követése a nagy inter-rater variabilitást mutató MMT vizsgálatnál hatékonyabb módszernek látszik az aktivitás megítélésében. Tanulmányunkban mi is végeztünk hetenként állóképesség vizsgálatot, ennek segítségével határoztuk meg a következő hét tornagyakorlatainál alkalmazott terhelést. Napjainkban az állóképesség vizsgálatára kifejlesztett FI-2 teszt validált, megbízható módszer az aktivitás követésére (265). Az IMACS által javasolt MITAX és MYOACT szenzitivitását még nem vizsgálták követéses tanulmányban.

A **fizioterápia hatékonyságának követése** szempontjából IIM-ben egyrészt az izomerő, az állóképesség, a fáradtságérzés, valamint a légzésfunkciós értékek változását mérjük, másrészt bizonyos „tevékenységek akadályozottságának” változását funkcionális tesztekkel, valamint a „részvétel korlátozottságának” változását életminőségi mutatókkal.

Tanulmányunkban, a **betegek izomereje** valamennyi régióban valamelyest növekedett, ezen belül a korai rehabilitációs csoportban a váll abductorok és a kéz flexorok, a krónikus csoportban pedig valamennyi mért izomcsoport ereje szignifikáns mértékben fokozódott, hasonlóan a korábbi és később végzett vizsgálatokban (254-265) tapasztaltakhoz.

Ezen felül a korai rehabilitációs csoportban az izomműködéssel összefüggő FVC lényeges javulást mutatott, míg a  $FEF_{25-75\%}$  és a  $FEV_1/FVC$  értékek, melyek függetlenek a légzési segédizmok erejétől nem változtak. Ez a vitálkapacitással összefüggő javulás nagyon biztató volt és valószínű ezzel függött össze a szignifikánsan csökkent fáradtság érzést jelző VAS eredmény is.

A **funkciót felmérő indexek** közül a HAQ hasonlóan más tanulmányokhoz (255-257) megfelelően jelezte a betegek javulását. A korai rehabilitációs csoport esetében a javulás mértéke nagyobb volt, mint a krónikus csoportban. A FIM nem volt elég érzékeny mutató a kis funkcióváltozások esetében az önellátó betegek körében, a HAQ viszont jól alkalmazható volt mind az önellátó, mind a segítségre szoruló betegek körében. Napjainkban, a nemzetközi tanulmányokban a leggyakrabban alkalmazott HAQ-on kívül a physiotherapia hatékonyságának követésére is elsősorban az FI-2 myositisre szabott tesztet és a MAP vizsgálatot javasolják (141,221,222). Az életminőséget vizsgáló tesztek közül az SF-36 alkalmazása a legelterjedtebb (221,226,227).

Mindezek alapján megállapítható, hogy a myositises betegek korai rehabilitációja és a krónikus betegek fizioterápiája a fent leírt követés és módszer mellett biztonságos és jó hatású, az izmok ereje fokozódik és a betegek funkcionális állapota javul.

## 7. ÚJ EREDMÉNYEINK

5. 1. 1. Hazánkban eddig egyedülállóan nagy SSc-s betegcsoport túlélési adatainak vizsgálatával megállapítottuk, hogy a legnagyobb kockázatot a veseérintettség, az SSc kezdetén felfedezett malignus daganat, a tartósan gyorsult véresejtsüllyedés, a diffúz bőrérzettség, és az idősebb életkor jelenti. A világon elsőként rámutattunk arra, hogy a cardialis, pulmonalis és renalis manifesztációk mellett jelentős arányban észlelhető a betegség kezdetén fellépő malignus daganat, mint halálok.

5. 1. 2. Igazoltuk azt, hogy a „görögdinnye gyomor” érmalformatióból történt fatális vérzés és a pulmonalis arterialis hypertonia okozta halálozások növekvő gyakoriságot mutatnak. Ennek oka egyrészt a betegek hosszabb túlélése, másrészt a pulmonalis hypertonia a szakmai ismeretek és a diagnosztika fejlődésével mind több esetben kimutatottá vált.

5. 2. 1. Hazánkban elsőként alkalmaztuk a „Disabilities of the arm, shoulder, and hand” (DASH) kérdőívet és sikeresen elvégeztük annak hazai nyelvi és kulturális adaptációját a nemzetközileg standardizált, ún. „oda-vissza fordítási módszer”-rel.

5. 2. 2. Validáltuk a DASH és a rövidebb QuickDASH kérdőíveket, a világon elsőként szisztémás sclerosisos betegeken. Megállapítottuk, hogy mind a DASH, mind a QuickDASH funkciót hitelesen felmérő kérdőív szisztémás sclerososisban. Mindkét kérdőív kellő érzékenységgel mutatta a szisztémás sclerososis szövődményeként létrejött felső végtagi funkciókárosodást. Követésez vizsgálatban igazoltuk, hogy a DASH és a QuickDASH kérdőívek a HAQ kérdőívhez hasonlóan szenzitíven mutatják az SSc-s betegek funkcionális állapotának rosszabbodását (változását).

5. 2. 3. Hazánkban elsőként adaptáltuk és validáltuk a szisztémás sclerosisos betegek számára készült módosított Health Assessment Questionnaire-t (sHAQ). A kérdőív validálása során megállapítottuk, hogy a sHAQ a legszorosabb összefüggéseket a mozgásszervek károsodását jellemző változókkal mutatta, a szervi érintettségek számának növekedésével pedig egyre rosszabb állapotot fejezett ki.

5. 2. 4. A DASH és az sHAQ közös vizsgálata során kiemeltük annak jelentőségét, hogy a DASH indexek szoros összefüggést mutatnak az sHAQ indexszel és az SF-36 életminőséget felmérő kérdőív fizikai funkciót jellemző értékeivel. Mindez azt mutatja, hogy az SSc-s betegek teljes funkciókárosodásáért nagy részben a felső végtagok funkciókárosodása a felelős.

5. 3. 1. Igazoltuk, hogy polymyositisben és dermatomyositisben a laboratóriumi gyulladásoz aktivitást jelző értékek stabilizálódása után, már 2-3 héttel a dermatomyositis, vagy polymyositis aktív tüneteit követően a betegek számára az ellenőrzött fizioterápia biztonságos és izomerő fokozódást, megnövekedett vitálkapacitást, valamint funkcionális javulást eredményez.

5. 3. 2. Megállapítottuk, hogy a funkcióváltás mértékének követésére a HAQ érzékenyebb és jobban alkalmazható eszköznek bizonyult, mint a Functional Independence Measure (FIM).

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk célja a SSc-s és az IIM-es betegek klinikai követése során összegyűjtött adatok alapján e betegségek legfontosabb kockázati és prognosztikai tényezőinek meghatározása és a betegek gondozásában jól alkalmazható új mérési módszerek kifejlesztése, adaptálása.

**366 SSc-s betegen meghatároztuk a prognózis legfontosabb tényezőit**, melyek a cardialis-, a vese-, a diffúz jellegű bőrérzékenység, az SSc kezdetekor az idősebb életkor és a tartósan gyorsult vérsejtsüllyedés voltak. Jelen vizsgálat szerint az SSc-vel egyidejűleg kimutatott rosszindulatú daganatok fennállása szintén fontos, a túlélés szempontjából rossz prognosztikai jel. A korai, az SSc kezdetétől 4 éven belül felfedezett daganatokat külön megemlítő korábbi tanulmányok és a saját, hazai eredményeink szerint leggyakoribb az emlő-, a haematológiai- és a tüdődaganatok előfordulása. Emiatt fontos az SSc kezdeti éveiben célirányosan daganatok irányában szűrővizsgálatokat végezni, főként az 50 éves kor felett kezdődő SSc eseteiben.

A **„Disabilities of the arm, shoulder, and hand” (DASH) kérdőív hazai adaptációját** és validálási vizsgálatát 128 SSc-s beteg közreműködésével végeztük. SSc-ben a contracturák a betegség kezdeti szakában a felső végtagokat érintik, ezen belül is leginkább a kezujjakat. A kéz kisízületekben kialakuló contracturák oldódásának, vagy progressziójának szögmérővel történő követése a gyakorlatban nem megoldható, emiatt már többféle kézfunkciót felmérő vizsgálóeljárást dolgoztak ki. Az önkitöltős funkciót felmérő tesztek előnye, hogy alkalmazásuk nem igényel speciális eszközöket és szakmai gyakorlatot, viszont a nemzetközi kérdőívek alkalmazásához azok nyelvi és kulturális adaptációja szükséges. A DASH és a rövidebb QuickDASH kérdőív az orthopaediában-, a traumatológiában és a reumatológiában széles körben elterjedt felső végtag funkciót felmérő teszt. Az SSc-s betegeinken végzett validálási vizsgálat eredményei alapján a DASH és a QuickDASH hazai adaptációja eredményesnek tekinthető. A DASH kérdőív részek képesek differenciálni és követni az SSc-s betegek felső végtag funkcióinak károsodását. Munkánk során kimutattuk, hogy a DASH és a QuickDASH kérdőívek a reumatológiában ismert Health Assessment Questionnaire (HAQ)-hoz hasonlóan **a funkciót hitelesen és szenzitíven felmérő kérdőívek**, melyek alkalmazása különösen a felső végtagot érintő funkciókárosodások felmérésekor és követésekor javasolt. A **rövidebb és egyszerűbb QuickDASH** egyező korrelációkat mutatott az eredeti DASH



kérdőívvel, egyformán hiteles és szenzitív, ezért ennek alkalmazását **előnyösebbnek** tartjuk a mindennapi gyakorlatban. Vizsgálatunk eredményei alapján hangsúlyozzuk, hogy a felső végtagok károsodása az egyik legfőbb oka az SSc-s betegek mindennapi életben való akadályozottságának.

További célunk volt, a mozgásképeséget felmérő önkitöltős **„Health Assessment Questionnaire” (HAQ) SSc-s betegek követésére módosított változatát (sHAQ) szintén Magyarországra adaptáljuk** és elvégezzük a pszichometriai vizsgálatot 123 gondozott SSc-s betegünk körében. A kibővített önkitöltős sHAQ a mozgásszerveken kívül a bőr-, a tüdő-, a nyelőcső és a gyomor állapotáról, valamint a betegség általános alakulásáról is megkérdezi az SSc-s betegeket. Eredményeink alapján az sHAQ kérdőív Magyarországra történő adaptációja sikeres volt. Az sHAQ index súlyosabbnak jelezte a beteg állapotát több szervrendszer érintettsége esetén, valamint szignifikáns korrelációt mutatott az SF-36 kérdőív fizikai funkciót felmérő dimenziók és a HAQ-DI értékeivel. Számításaink szerint azonban az **sHAQ index értékének a legszorosabb összefüggése a mozgásszervek károsodásával kapcsolatos mutatókkal volt** és nem volt igazolható kapcsolat a bőr- a szív- és a tüdő állapotát jellemző többi klinikai paraméterrel. **Az sHAQ VAS-felmérések értékeit külön, egyenként is követni kell**, mert azok megfelelő és gyors tájékoztatást nyújtanak a vascularis tünetek változásáról, a bőr-, a tüdő-, a nyelőcső és a gyomor állapotáról, valamint a betegség általános alakulásáról.

Vizsgáltuk **PM-es és DM-es betegekben az aktív gyulladáshoz vezetően végzett fizioterápia hatását**. Gyulladáshoz vezető myopathiás betegekben az aktív szakban a nem megfelelően alkalmazott torna, fizioterápia a gyulladáshoz vezető izmok necrosisát okozhatja. Remisszióban viszont mozgásterápia nélkül az inaktivitás és a corticosteroid terápia miatt fokozódik az izomatrófia és ízületi contracturák is kialakulhatnak. A korábbi években csak a betegség késői remisszió szakában kezdték a fizioterápiát, amikor az izomzat jelentős része már necrotisált és a beteg véglegesen mozgáskorlátozottá vált.

PM és DM-es betegeket közvetlenül az aktív szakot követően, még corticosteroid és cytotatikum terápia mellett, szoros orvosi megfigyeléssel 3 hetes gyógytorna, massage és iszapkezelésben részesítettük, lemértük ennek hatását az izomstátuszra és a légzésfunkcióra. A fizioterápia ideje alatt a PM és DM-es beteginknél **nem észleltük a myositises tünetek aktiválódását, sem a „korai”, sem a „krónikus” rehabilitációs betegcsoportban**. A betegek **izomereje** valamennyi régióban valamelyest növekedett, ezen felül a korai rehabilitációs csoportban az izomműködéssel összefüggő **FVC lényeges javulást mutatott**, míg a FEF<sub>25-75%</sub> és a FEV<sub>1</sub>/FVC értékek, melyek függetlenek a légző izmok erejétől nem változtak. Ez a

vitálkapacitással összefüggő javulás nagyon biztató volt és valószínű ezzel függött össze a szignifikánsan csökkent fáradtság érzést jelző VAS eredmény is.

Mindezek alapján azt gondoljuk, hogy 2-3 héttel az aktív myositisre utaló tünetek megszűnését követően, amikor az adott kezelés mellett a szérum kreatinin érték nem emelkedik, az izomerő nem gyengül, valamint a vérsejtsüllyedés és a szérum C-reaktív protein értékek normál szintet mutat, nincs különösebb kockázata egy fokozatosan bevezetett gyógytorna terápiának. A funkcióváltozás mértékének követésére a HAQ érzékenyebb és jobban alkalmazható eszköznek bizonyult, mint a Functional Independence Measure (FIM) teszt.

## 9. HIVATKOZÁSOK

1. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 37-50.
2. Asboe-Hansen G. Epidemiology of progressive systemic sclerosis in Denmark. In: Black CM, Myers AR, eds. *Systemic Sclerosis (Scleroderma)*. New York: Gower 1985; 78.
3. Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 286-90.
4. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 366-71.
5. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 502-5.
6. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Majes MD. Familial occurrence frequencies and relative risk for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States Cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1352-62.
7. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 998-1006.
8. Valter I, Saretok S, Maricq HR. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of Estonia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 419-25.
9. Czirják L, Kiss CG, Lövei C, Sütő G et al. Survey of Raynaud's phenomenon helps to identify patients with systemic sclerosis. A representative study on 10 000 South-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 801-8.
10. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C. A szisztémás sclerosis klinikai jellemzői. *Magyar Reumatológia* 2005; 46: 129-132.
11. Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 778-84.
12. Scaletti C, Vultaggio A, Maggi E, Romagnani S, Piccinni MP. Microchimerism and systemic sclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 196-202.
13. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 587-96.
14. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 62-8.
15. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 29): 15-8

16. Nakajima K, Kawano M, Kinuya K, Sato S, Takehara K, Tonami N. The diagnostic value of oesophageal transit scintigraphy for evaluating the severity of oesophageal complications in systemic sclerosis. *Nucl Med Comm* 2004; 25: 375-81
17. Bestetti A, Carola F, Conciato L, Marasini B, Tarolo GL. Esophageal scintigraphy with semisolid meal to evaluate esophageal dysmotility in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Nucl Med* 1999; 40: 77-84
18. Malandrini A, Selvi E, Villanova M, Berti G et al. Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000, 27: 1203-6
19. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis *Scand J Gastroenterol* 1999, 34: 409-13
20. Wang SJ, Lan JL, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Lin WY. Colonic transit disorders in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2001, 20: 251-4
21. Heyt GJ, Oh MK, Alemzadeh N, Rivera S et al. Impaired rectoanal inhibitory response in scleroderma (systemic sclerosis): an association with fecal incontinence. *Dig Dis Sci* 2004, 49: 1040-5
22. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 737-45.
23. Kumánovics G., Zibotics H., Komócsi A., Czirják L. Pulmonális fibrózis pathomechanizmusa szisztémás autoimmun kórképekben. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2001; 4: 67-73.
24. Czirják L, Tóvári E, Komócsi A. Provokációs tényezők szerepe a szisztémás szklerózis patogenezisében. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2000; 3: 1-6.
25. Czirják L., Kumánovics G.: Exposure to solvents in female patients with scleroderma. *Clin. Rheumatol* 2002; 21: 114-8.
26. Kumánovics G, Zibotics H, Juhász E, Komócsi A, Czirják L. Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 551-9.
27. Steen VD, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J Rheumatol* 2007; 34: 2230-5.
28. Distler O, Pignone A. Pulmonary arterial hypertension and rheumatic diseases--from diagnosis to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (Suppl 4): 22-5.
29. Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 271-90.
30. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (Suppl 4): 14-7.

31. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007; 100: 485-94.
32. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
33. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 391-408.
34. Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FH, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; (Suppl 29): 5-8.
35. Szücs G, Szekanez Z, Zilahi E, Kapitány A et al. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 989-93.
36. Casale R, Buonocore M, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis (scleroderma): an integrated challenge in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 767-73.
37. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 99-102.
38. Cox DR. Regression models and life tables. *J Am Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
39. Statisztikai fogalmak magyar elnevezése. XI. rész. *BMJ Magyar Kiadás* 2000; 2: 124.
40. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-581.
41. Wong WK, Furst DE, Clements PJ, Streisand JB. Assessing disease progression using a composite endpoint. *Stat Methods Med Res* 2007; 16: 31-49.
42. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2445-54.
43. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ: Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2660-5.
44. Steen, VD, Medsger, TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
45. Czirják L, Bokk Á, Csontos Gy, Lőrincz G, Szegedi Gy. A clinical findings in 61 progressive patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 533-36.
46. Nagy Z, Czirják L. Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol* 1997; 16: 454-60.

47. Nagy Z, Cziráj L. Increased C reactive protein and aminoterminal propeptide of type III procollagen levels are unfavourable predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 165-72.
48. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 154-67.
49. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 39-153.
50. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2454-9.
51. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 682-6.
52. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998; 37: 750-5.
53. Medsger TA Jr, Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis* 1973; 26: 647-60.
54. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, Lima J, Vaque J, Vilardell M. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 42: 71-75.
55. Bulpitt KJ, Clements PJ, Lachenbruch PA, Paulus HE et al. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 1993; 118: 602-9.
56. Geirsson ÁJ., Wollheim FA., Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1117-22.
57. Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group (CSRG), Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 93-8.
58. Valentini G, Matucci Cerinic M. Disease-specific quality indicators, guidelines and outcome measures in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (Suppl 47): 159-62.
59. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 29): 39-41.
60. Clements PJ. Measuring disease activity and severity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 517-21

61. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2660-5.
62. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, Bencivelli W et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 585-91.
63. Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S, D'Angelo S et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 901-3.
64. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, Suarez-Almazor ME, Valentini G, Furst DE. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol* 2003; 30: 1630-47.
65. Medsger TA Jr. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 545-8.
66. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 255-73.
67. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 29): 42-6.
68. Khanna D, Lovell DJ, Giannini E, Clements PJ et al. Development of a provisional core set of response measures for clinical trials of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis Epub*: 2007 Sep 24;
69. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994; 21: 1838-44.
70. Scheja A, Akesson A, Geborek P, Wildt M et al. Von Willebrand factor propeptide as a marker of disease activity in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Res* 2001; 3:178-82.
71. Herrick AL, Illingworth K, Blann A, Hay CR, Hollis S, Jayson MI. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 122-7.
72. Becvár R, Stork J, Pesáková V, Stánová A et al. Clinical correlations of potential activity markers in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 404-12.
73. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 285-95.

74. Fatini C, Guiducci S, Abbate R, Matucci-Cerinic M. Vascular injury in systemic sclerosis: angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 149-55.
75. Schmidt J, Launay D, Soudan B, Hachulla E et al. Assessment of plasma endothelin level measurement in systemic sclerosis *Rev Med Interne* 2007; 28: 371-6.
76. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1336-40.
77. Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői. *Leg Art Med* 2007; 17: 19-25.
78. Guseva NG, Anikina NV, Myllylä R, Risteli L et al. Markers of collagen and basement membrane metabolism in sera of patients with progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 481-6.
79. Nagy Z, Czirják L. Increased levels of amino terminal propeptide of type III procollagen are an unfavourable predictors of survival in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 165-72.
80. Allanore Y, Borderie D, Lemaréchal H, Cherruau B, Ekindjian OG, Kahan A. Correlation of serum collagen I carboxyterminal telopeptide concentrations with cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 68-73.
81. Coker RK, Laurent GJ, Jeffery PK, du Bois RM, Black CM, McAnulty RJ. Localisation of transforming growth factor beta1 and beta3 mRNA transcripts in normal and fibrotic human lung. *Thorax* 2001; 56: 549-56.
82. Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol* 2000; 27: 1164-70.
83. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1112-20.
84. Ishiguro T, Yasui M, Takato H, Kimura H et al. Progression of interstitial lung disease upon overlapping of systemic sclerosis with polymyositis. *Intern Med* 2007; 46: 1237-41.
85. Pope JE. Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma. *J Rheumatol* 1995; 22: 1271-6.
86. Rodnan GP., Lipinski E., Luksick J.: Skin thickness and collagen content in progressive systemic (scleroderma) and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-40.
87. Czirják L, Nagy Z, Aringer M, Riemekasten G, Matucci-Cerinic M, Furst DE; EUSTAR. The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 966-9.



88. Akesson A, Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 791-6.
89. Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H. The course of skin involvement in systemic sclerosis over three years in a trial of chlorambucil versus placebo. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1575-9.
90. Scheja A, Akesson A. Comparison of high frequency (20 MHz) ultrasound and palpation for the assessment of skin involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 283-8.
91. Balbir-Gurman A, Denton CP, Nichols B, Knight CJ et al. Non-invasive measurement of biomechanical skin properties in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 237-41.
92. Falanga V, Bucalo B. Use of a durometer to assess skin hardness. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 47-51.
93. Aghassi D, Monoson T, Braverman I. Reproducible measurements to quantify cutaneous involvement in scleroderma. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1160-6.
94. Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB, Anderson JJ et al. Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 603-9.
95. Merkel PA, Kaluta A, Brancalion L, et al.: New methods of assessing skin disease in scleroderma: use of durometers, photonic devices, and comparison to modified skin scoring. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl): 330.
96. Kissin EY, Merkel PA, Lafyatis R. Myofibroblasts and hyalinized collagen as markers of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3655-60.
97. Furst DE, Clements PJ, Harris R, Ross M, Levy J, Paulus HE. Measurement of clinical change in progressive systemic sclerosis: a 1 year double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 356-61.
98. Pope JE, Bellamy N. Outcome measurement in scleroderma clinical trials. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 22-33.
99. Steen VD, Medsger TA Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1146-51.
100. Sánchez-Guerrero J. Predictive value of the presence or absence of palpable tendon friction rubs in scleroderma: comment on the article by Steen and Medsger. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 186-7.
101. Highton J, Solomon C, Gardiner DM, Doyle TC. Video image analysis of hands: development of an 'anatomic index' as a potential outcome measure in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1274-80.

102. Roberts-Thomson AJ, Massy-Westropp N, Smith MD, Ahern MJ, Highton J, Roberts-Thomson PJ: The use of the hand anatomic index to assess deformity and impaired function in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 439-44.
103. Backman C, Mackie H, Harris J. Arthritis Hand Function Test: Development of a standardized assessment tool. *Occup Ther J Res* 1991;11:245-55.
104. Poole JL, Gallegos M, O'Linc S: Reliability and validity of the Arthritis Hand Function Test in adults with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Care Res* 2000; 13: 69-73.
105. Poole JL, Brower L. Validity of the Scleroderma Functional Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 2004; 31: 402-3.
- 106.. Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: A test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 382-7.
107. Sandqvist G, Eklund M. Hand mobility in scleroderma (HAMIS) test: The reliability of a novel hand function test. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 369-74.
108. Duruoz M, Poiraudéau S, Fermanian J, et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol* 1996; 23: 1167-72.
109. Brower LM, Poole JL. Reliability and validity of the Duruoz Hand Index in persons with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 2004; 51: 805-9.
110. Rannou F, Poiraudéau S, Berezne A et al.: Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 94-102.
111. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C: Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). The Upper Extremity Collaborative Group (UECG) *Am J Ind Med* 1996; 29: 602-8.
112. Varjú C, Bálint Z, Solyom A I, Farkas H et al. Cross-cultural adaptation of the Disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) questionnaire into Hungarian and investigation of its validity in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* (accepted).
113. Blocka KL, Bassett LW, Furst DE, Clements PJ, Paulus HE. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 874-84.
114. Baron M, Kee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 147-52.
115. Catoggio LJ, Evison G, Harkness JA, Maddison PJ. The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1: 101-12.

116. Lovell CR, Jayson MI. Joint involvement in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1979; 8: 154-60.
117. Mirtl B, Leb G, Klein G, Goebel R, Eber O. Joint scintigraphy using <sup>99m</sup>Tc pyrophosphate. *Z Rheumatol* 1975; 34: 149-54.
118. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini RN. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 831-7.
119. Olsen NJ, King LE Jr, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 783-96.
120. Mahler M, Raijmakers R, Dähnrich C, Blüthner M, Fritzler MJ. Clinical evaluation of autoantibodies to a novel PM/Scl peptide antigen. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 704-13.
121. Rozman B, Euènik S, Sodin-Semrl S, Czirják L et al. Prevalence and clinical associations of anti-KU antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR - initiated multicentre case-control study. *Ann Rheum Dis Epub*: 2007 Dec 6;
122. Fries J F. The assessment of disability: from first to future principles. *Br J Rheumatol* 1983; 22: 48-58.
123. Poole JL, Steen VD.: The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.
124. Rojkovich B, Poór Gy, Korda J. és mtsai.: Az EULAR által rheumatoid arthritisben javasolt izületi index reprodukálhatóságának multicentrikus vizsgálata. *Magy Reumatol* 1997; 38: 206-212.
125. Steen VD, Medsger TA Jr et al.: The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1984-1991.
126. Ruof J, Brühlmann P, Michel BA, Stucki G. Development and validation of a self-administered systemic sclerosis questionnaire (SySQ). *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 535-42.
127. Sigl T, Ewert T, Stucki G. Patient-centered assessment of functional health in systemic sclerosis -- where are we now? *Z Rheumatol* 2004; 63: 463-9.
128. Ware JE Jr, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
129. Del Rosso A, Boldrini M, D'Agostino D, Placidi GP et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis as measured by the Short Form 36: relationship with clinical and biologic markers. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 475-81.
130. Baron M, Sutton E, Hudson M, Thombs B et al. The relationship of dyspnea to function and quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis Epub*: 2007 Aug 29;

131. Khanna D, Yan X, Tashkin DP, Furst DE et al. Scleroderma Lung Study Group. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1676-84.
132. The WHOQOL Group, The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine* 1998; 46: 1569-85.
133. Kullmann L, Harangozó J. Az Egészségügyi Világszervezet életminőség vizsgáló módszerének hazai adaptációja. *Orv Hetil* 1999; 140: 1947-52.
134. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* 1998; 28: 551-8.
135. Paulik E, Belec B, Molnár R, Müller A et al. Az Egészségügyi Világszervezet rövidített életminőség kérdőívének hazai alkalmazhatóságáról. *Orv Hetil* 2007; 148: 155-60
136. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Siafaka V, Voulgari PV et al. The impact of psychological functioning upon systemic sclerosis patients' quality of life. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 81-92.
137. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 (Suppl B): 25-31
138. Beretta L, Santaniello A, Lemos A, Masciocchi M, Scorza R. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 296-301.
139. Khanna D, Hays RD, Park GS, Braun-Moscovici Y et al. Development of a preliminary scleroderma gastrointestinal tract 1.0 quality of life instrument. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1280-6.
140. Czirják L, Zibotics H, Pfund Z, Gáti I, Varjú C, Komocsi A, Kumánovics G: Klinikai manifesztációk vizsgálata gyulladásoos myopathiákban *Magyar Rheumatológia* 2000; 41: 211-5.
141. Dorph C, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies - myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 817-32.
142. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990; 17: 1329-34.
143. Medsger TA Jr, Dawson WN Jr, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970; 48: 715-23.
- 144 . Weitoft T. Occurrence of polymyositis in the county of Gävleborg, Sweden. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 104-6.

- 145 Patrick M, Buchbinder R, Jolley D, Dennett X, Buchanan R. Incidence of inflammatory myopathies in Victoria, Australia, and evidence of spatial clustering. *J Rheumatol* 1999; 26: 1094-100.
146. Lindberg C, Persson LI, Björkander J, Oldfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 123-31.
147. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 2000; 55: 1385-7.
148. Constantin T, Ponyi A, Kálovics T, Orbán I et al. Disease course, frequency of relapses and survival of patients with juvenile or adult dermatomyositis *Orv Hetil* 2007; 148: 1989-97.
149. Benbassat J, Geffel D, Zlotnick A. Epidemiology of polymyositis-dermatomyositis in Israel, 1960-76. *Isr J Med Sci* 1980; 16: 197-200.
150. Csépanyi T, Illés Zs. *Klinikai neuroimmunológia*. 2005, Matyus-Benten
151. Callen, JP. Myositis and malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 590-4.
152. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-7.
153. Christopher-Stine L, Plotz PH. Myositis: an update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 700-6.
154. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26 :459-67.
155. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 574-80.
156. Gottdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ, Engel WK. Cardiac manifestations in Polymyositis. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1141-49.
157. Sénéchal M, Créte M, Couture C, Poirier P: Myocardial dysfunction in polymyositis. *Can J Cardiol* 2006; 22: 869-71.
158. Varjú C., Kutas R., Pethő E., Czirják L A fizioterápia szerepe az idiopathiás gyulladós myopathiás betegek rehabilitációjában *Orv Hetil* 2004; 145: 25-30.
159. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989; 112 :727-47.

160. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology* 2002; 41: 22–26.
161. Dankó K, Pónyi A, Constantin t, Borgulya G, Szegedi Gy. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features. A longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004; 83: 35–42.
162. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gomez-Reino FJ et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 205-15.
163. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, Kalmijn S et al. Hoogendijk JE. Lon term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456-61.
164. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF et al. Polymyositis and dermatomyositis: short and long-term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230-7.
165. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 263-74.
166. Hochberg MC, Lopez Acuna D, Gittelsohn AM. Mortality from polymyositis and dermatomyositis in the United States, 1968-1978. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1465-71.
167. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, et al. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis: a computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 249-55.
168. Medsger TA, Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 249–58.
169. Marie I, Hachulla E, Hatron P-Y, Hellot M-F et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230–7.
170. Arsurra EL, Greenberg AS. Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18: 29-37.
171. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1336-43.
172. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 727-733.
173. Takizawa H, Shiga J, Moroi Y et al. Interstitial lung disease in dermatomyositis: clinicopathological study. *J Rheumatol* 1987; 14: 102-107.

174. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 58-64.
175. Lee CS, Chen TL, Tzen CY, et al. Idiopathic inflammatory myopathy with diffuse alveolar damage. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 391-6
176. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 614-22.
177. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1182-5.
178. Lundberg IE. Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2005; 14: 708-12.
179. LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360-74.
180. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *QJ Med* 1990; 77: 1019-38.
181. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1361-70.
182. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 796-803.
183. Nilasena DS, Trieu EP, Targoff IN. Analysis of the Mi-2 autoantigen of dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 123-8.
184. Seelig HP, Moosbrugger I, Ehrfeld H, Fink T, Renz M, Genth E. The major dermatomyositis-specific Mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1389-99.
185. Zhang Y, LeRoy G, Seelig HP, Lane WS, Reinberg D. The dermatomyositis-specific autoantigen Mi2 is a component of a complex containing histone deacetylase and nucleosome remodeling activities. *Cell* 1998; 95: 279-89.
186. Okada S; Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW, and the International Myositis Collaborative Study Group. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2285-93.
187. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martinez-Gomez X, Vilardell-Tarres M. Myositis specific and myositis associated antibodies in a series of eighty eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006; 15; 791-8.

188. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006; 39: 217-21.
189. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW et al. Clinical serologic and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1257-66.
190. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 712-6.
191. Miller FW, Rider LG, Chung YL, Cooper R et al. International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1262-73.
192. F.P. Kendall, E.K. McCreary and P.G. Provance. *Muscles: testing and function* (4th ed.), Williams and Wilkins, Baltimore 1993.
193. Adams EM, Pucino F, Yarboro C, Hicks JE et al. A pilot study: use of fludarabine for refractory dermatomyositis and polymyositis, and examination of endpoint measures. *J Rheumatol.* 1999; 26: 352-60.
194. Varjú C, Pethő E, Kutas R, Czirják L. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis. *Clin Rehabilitation* 2003; 17: 83-7.
195. Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, Stevens D, Silverman ED, Laxer RM. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 199; 22: 326-31.
196. Lang BA, Laxer RM, Murphy G, Silverman ED, Roifman CM. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med* 1991; 91: 169-72.
197. Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, Thompson N, Peters AM, Cambridge G, Rose M, Hyde SA, Dubowitz V. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet* 1989; 86: 1063-6.
198. Huber AM, Hicks JE, Lachenbruch PA, Perez MD et al. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *J Rheumatol* 2001; 28: 1106-11.
199. Clarke AE, Bloch DA, Medsger TA Jr, Oddis CV. A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1218-24.



200. Pónyi A, Borgulya G, Constantin T, Vánca A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 83-8.
201. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2213-9.
202. Takken T, van der Net J, Helders PJ. Childhood myositis assessment scale and muscle strength testing in patients with juvenile dermatomyositis: comment on the article by Huber et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 368;
203. van der Net J, Kamphuis SS, Helders PJ. The Childhood Myositis Assessment Scale to assess muscle function in a patient with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 694-5.
204. Josefson A, Romanus E, Carlsson J. A functional index in myositis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1380-4.
205. Alexanderson H, Broman L, Tollbäck A, Josefson A, Lundberg IE, Stenström CH. Functional index-2: Validity and reliability of a disease-specific measure of impairment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 114-22.
206. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR et al. International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 49-54.
207. Pilkington C. Clinical assessment in juvenile idiopathic inflammatory myopathies and the development of disease activity and damage tools. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 673-7.
208. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3125-31.
209. [www.niehs.nih.gov/research/resources/collab/imacs/docs/activity/mdaat\\_2005\\_a-e\\_ver2.pdf](http://www.niehs.nih.gov/research/resources/collab/imacs/docs/activity/mdaat_2005_a-e_ver2.pdf)
210. Maillard SM, Jones R, Owens C, Pilkington C et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 603-8.
211. Tomasová Studynková J, Charvát F, Jarosová K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1174-9.

212. Park JH, Olsen NJ, King L Jr, Vital T et al. Use of magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 68-77.
213. Park JH, Niermann KJ, Ryder NM, Nelson AE et al. Muscle abnormalities in juvenile dermatomyositis patients: P-31 magnetic resonance spectroscopy studies. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2359-67.
214. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiographics* 1995; 15: 563-74.
215. Chung YL, Smith EC, Williams SC, Wassif WS et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in polymyositis and dermatomyositis: a preliminary study. *Eur J Med Res* 1997; 2: 483-7.
216. Rider LG, Miller FW. Laboratory evaluation of the inflammatory myopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: 1-9.
217. Guzmán J, Petty RE, Malleson PN. Monitoring disease activity in juvenile dermatomyositis: the role of von Willebrand factor and muscle enzymes. *J Rheumatol* 1994; 21: 739-43.
218. Chung YL, Wassif WS, Bell JD, Hurley M, Scott DL. Urinary levels of creatine and other metabolites in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 298-303.
219. Chung YL, Rider LG, Bell JD, Summers RM et al. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Muscle metabolites, detected in urine by proton spectroscopy, correlate with disease damage in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2005; 53: 565-70.
220. Miles L, Bove KE, Lovell D, Wargula JC. Predictability of the clinical course of juvenile dermatomyositis based on initial muscle biopsy: a retrospective study of 72 patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1183-91.
221. Alexanderson H, Lundberg IE, Stenström CH. Development of the myositis activities profile--validity and reliability of a self-administered questionnaire to assess activity limitations in patients with polymyositis /dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2386-92.
222. Alexanderson H, Lundberg IE. Disease-specific quality indicators, outcome measures and guidelines in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (Suppl 47): 153-8.
223. Alexanderson H, Lundberg IE. Inflammatory muscle disease: clinical presentation and assessment of patients. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 273-9.
224. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH et al. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire--an individualized functional priority approach for

assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987; 14: 446-51.

225. Alemo-Minters L, van Vollenhoven R, Alexanderson H. Measurement properties of the Swedish MACTAR Arthritis Rheum 2006; 54 (Suppl): 503

226. Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 608-11.

227. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 295-301.

228. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 768-77.

229. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J. The Nottingham Health Profile: Subjective health status and medical consultations. *Social Science and Medicine* 1981; 15: 221-9.

230. Lovas K, McKenna S, Whalley D, Kaló Z, Péntek M, Genti Gy. A Nottingham Health Profile kérdőív magyarországi adaptációja. In: *Bevezetés a Farmakoökonómiába*. Vincze Z, Kaló Z, Bodrogi J (eds.). Budapest. Medicina. 2001. 249-54.

231. Dias JJ, Rajan RA, Thompson JR. Which questionnaire is best? The reliability, validity and ease of use of the Patient Evaluation Measure, the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand and the Michigan Hand Outcome Measure. *J Hand Surg Eur Vol* 2008; 33: 9-17.

232. Davis AM, Beaton DE, Hudak P et al.: Measuring disability of the upper extremity: a rationale supporting the use of a regional outcome measure. *J Hand Ther* 1999; 12: 269-74.

233. Beaton DE, Wright JG, Katz JN: Upper Extremity Collaborative Group. Development of the QuickDASH: comparison of the three item-reduction approaches. *J. Bone Surg[Am]* 2005; 87: 1038-46.

234. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB: Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000; 25: 3186-91.

235. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P, The OMERACT filter for outcome measures in rheumatology, *J Rheumatol* 1998; 25: 198-9,

236. Altman DG: *Practical statistics for medical research*. London, Chapman&Hall, 1991: 404.

237. Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv. Clin. Rehabil* 1987; 1: 6-18.

238. Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol* 1979; 115: 950-5.

239. Roumm AD, Medsger TA, Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1336-40.
240. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 460-4.
241. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910-4.
242. Scolapio JS, Matteson EL. The watermelon stomach in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 724-5.
243. Fábíán G, Tóvári E, Baranyay F, Czirják L. Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 161-4.
244. Offenbacher M, Ewert T, Sangha O, Stucki G. Validation of a German version of the 'Disabilities of Arm, Shoulder and Hand' questionnaire (DASH-G). *Z Rheumatol* 2003; 62: 168-77.
245. Padua R, Padua L, Ceccarelli E et al.: Italian version of the Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire. Cross-cultural adaptation and validation. *J Hand Surg [Br]* 2003; 28: 179-86.
246. Atroshi I, Gummesson C, Andersson B, Dahlgren E, Johansson A. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: reliability and validity of the Swedish version evaluated in 176 patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71: 613-8.
247. Imaeda T, Toh S, Nakao Y et al.: Validation of the Japanese Society for Surgery of the Hand version of the Disability of the Arm, Shoulder, and Hand questionnaire. *J Orthop Sci* 2005; 10: 353-9.
248. Imaeda T, Toh S, Wada T et al.: Version of the Quick Disability of the Arm, Shoulder, and Hand (QuickDASH-JSSH) questionnaire. *J Orthop Sci* 2006; 11: 248-53.
249. Orfale AG, Araujo PM, Ferraz MB, Natour J: Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and evaluation of the reliability of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 293-302.
250. Adams J, Burridge J, Mullee M, Hammond A, Cooper C. Correlation between upper limb functional ability and structural hand impairment in an early rheumatoid population. *Clin Rehabil* 2004; 18: 405-13.
251. Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, Abe A et al. The patient-based outcome of upper-extremity surgeries using the DASH questionnaire and the effect of disease activity of the patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol Epub*: 2008 Jan 24;
252. Navsarikar A, Gladman DD, Husted JA, Cook RJ: Validity assessment of the disabilities of arm, shoulder, and hand questionnaire (DASH) for patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2191-4.

253. Georges, C., Chassany, O., Mouthon, L. et al.: Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). *Clin Rheumatol* 2005; 24: 3-10.
254. Hicks JE. Role of rehabilitation in the management of myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 548-55.
255. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1340-4.
256. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 196-200.
257. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M et al. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1338-42.
258. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1242-48.
259. Hicks JE, Miller F, Plotz P, Chen TH, Gerber L. Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatinine phosphokinase increases in a patient with polymyositis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1399-401.
260. Harris-Love MO. Safety and efficacy of submaximal eccentric strength training for a subject with polymyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 471-4.
261. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 503-6.
262. Dastmalchi M, Alexanderson H, Loell I et al. Effect of physical training on the proportion of slow-twitch type I muscle fibers, a novel nonimmune-mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1303-10.
263. Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *J Rehabil Med* 2003; 35: 31-5.
264. Heikkilä S, Viitanen JV, Kautianen H, Kauppi M. Rehabilitation in myositis. *Physiotherapy* 2001; 87: 301-9.
265. Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 164-71.

1. függelék**A kar, a váll és a kéz mozgáskárosodását felmérő kérdőív**

THE

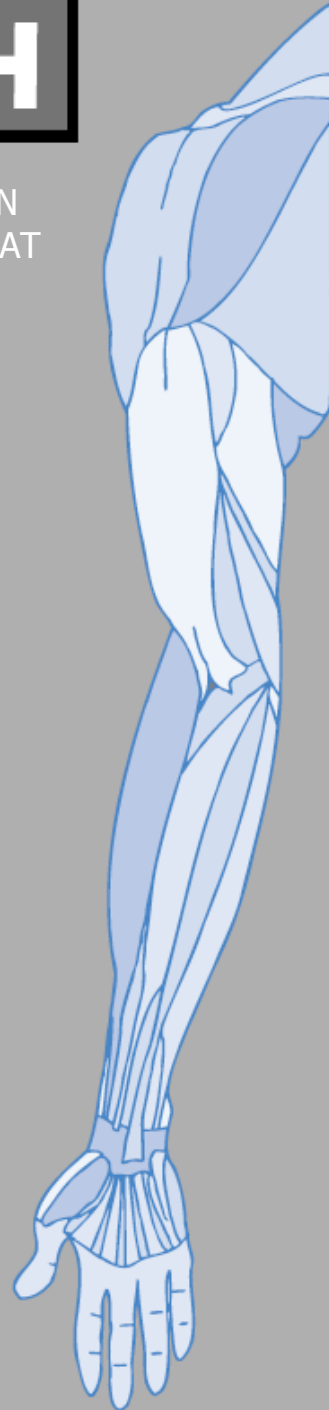
**DASH**HUNGARIAN  
MAGYARVERSION  
VÁLTOZAT**Kitöltési útmutató**

Ebben a kérdőívben a betegségének tüneteiről kérdezzük meg Önt, és arról, hogy mennyire képes bizonyos tevékenységeket elvégezni.

Kérjük, hogy *minden kérdésre* a múlt heti állapotot figyelembe véve válaszoljon a megfelelő szám bekarikázásával.

Ha az elmúlt héten nem volt alkalma egy tevékenységet elvégezni, kérjük, hogy *a legjobb megítélése szerint becsülje meg*, melyik válasz lenne a legpontosabb.

Nem fontos, hogy a tevékenységet melyik kezével vagy karjával végzi; kérjük, az alapján válaszoljon, hogy mennyire képes a feladatot elvégezni, tekintet nélkül arra, hogy azt milyen módon végzi.



Kérjük, a megfelelő válasz alatti szám bekarikázásával határozza meg, hogy az **elmúlt héten** hogyan volt képes az alábbi tevékenységek végrehajtására.

	Nehézség nélkül	Kis nehézséggel	Közepes nehézséggel	Nagy nehézséggel	Képtelen volt
<b>1.</b> Kinyitni egy szorosan zárt- vagy új befőttes üveget.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>2.</b> Írni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>3.</b> Elfordítani a kulcsot a zárban.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>4.</b> Ennivalót készíteni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>5.</b> Egy nehéz ajtót megtolva kinyitni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>6.</b> A feje fölötti polcra felrakni valamit.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>7.</b> Nehéz házimunkát végezni (pl. falak lemosása, padló felmosása).	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>8.</b> Kertészkedni vagy ház körüli munkát végezni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>9.</b> Megágyazni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>10.</b> Bevásárló szatyrot vagy aktatáskát vinni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>11.</b> Nehéz tárgyat cipelni (5 kg-nál nehezebbet).	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>12.</b> Feje fölötti villanykörtét kicserélni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>13.</b> Haját mosni vagy hajszárítót használni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

	Nehézség nélkül	Kis nehézséggel	Közepes nehézséggel	Nagy nehézséggel	Képtelen volt
<b>14.</b> Megmosni a hátát.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>15.</b> Belebújni egy pulóverbe.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>16.</b> Késsel ennivalót felvágni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>17.</b> Könnyű szabadidős tevékenységet végezni pl. kártyázás, kötés, stb.).	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>18.</b> Olyan szabadidős tevékenységet végezni, amely a kart, vállat vagy a kezet valamennyire igénybe veszi (pl. golfozás, teniszezés, kalapálás, szőnyegporolás, stb.)	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>19.</b> Olyan szabadidős tevékenységet végezni, melynél szabadon kell mozgatni a karját (pl. frisbee vagy strandlabda dobása, tollaslabdázás, stb.).	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>20.</b> Közlekedni, utazni (eljutni egyik helyről a másikra).	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>21.</b> Nemi életet élni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

**22.** Milyen mértékben akadályozta Önt kar-, váll- és kézproblémája a szokásos közös tevékenységek elvégzésében a családdal, a barátokkal, a szomszédokkal vagy egyéb közösségekkel az **elmúlt héten**? (karikázza be a megfelelő számot!)

Egyáltalán nem	Kissé	Közepesen	Nagyon	Rendkívüli akadályozta
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

**23.** Korlátozta-e Önt kar-, váll- és kézproblémája a rendszeres napi tevékenységek elvégzésében az **elmúlt hét** során? (karikázza be a megfelelő számot!)

Egyáltalán nem	Kissé	Közepesen	Erősen korlátozta	Képtelenné tette
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Kérjük határozza meg a következő tünetek súlyosságát az **elmúlt hétre** vonatkozóan.  
(karikázza be a megfelelő számot!)

	Nem volt	Enyhe	Közepes	Súlyos	Rendkívül súlyos volt
<b>24.</b> Fájdalomérzés a	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>



karokban, a vállakban  
vagy a kezekben.

<b>25.</b> Fájdalomérzés valamely tevékenység során a karokban, a vállakban vagy a kezekben.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
--	----------	----------	----------	----------	----------

<b>26.</b> Zsibbadásérzés (bizsergés, szurkáló érzés) a karokban, a vállakban vagy a kezekben.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
--	----------	----------	----------	----------	----------

<b>27.</b> Gyengeség a karokban, a vállakban vagy a kezekben.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
---	----------	----------	----------	----------	----------

<b>28.</b> Merevségérzés a karokban, a vállakban vagy a kezekben.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
---	----------	----------	----------	----------	----------

**29.** Az alvását mennyiben zavarta a kar-, a váll- vagy a kézfájdalma az **elmúlt héten**? (*karikázza be a megfelelő számot!*)

Nem	Kicsit	Közepesen	Nagyon zavarta	Egyáltalán nem tudott emiatt aludni
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

**30.** Kevésbé képesnek, kevésbé magabiztosnak és kevésbé hasznosnak érzem magam a kar-, a váll- és a kézproblémáim miatt. (*karikázza be a megfelelő számot!*)

Egyáltalán nem érzi így	Nem érzi így	Így is érzi, meg nem is	Így érzi	Teljesen így érzi
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

DASH károsodási index/tüneti score =  $\left( \left( \frac{n \text{ válasz számértékének összege}}{n} \right) - 1 \right) * 25$ , ahol  $n$  a megadott válaszok száma. A DASH score nem értékelhető ki, ha több, mint 3 válaszadat hiányzik.

### **MUNKÁVAL KAPCSOLATOS RÉSZ (VÁLASZTHATÓ RÉSZ)**

A következő kérdések az Ön kar-, váll- és kézproblémáinak az Ön munkavégző képességére gyakorolt hatására kérdeznak rá. (Ideszámítva a házimunkát is, ha Önnek az a fő munkája.)

Kérjük, írja ide, hogy mi a foglalkozása, mi a munkája: \_\_\_\_\_

- Nem dolgozom. (Átugorhatja a következő részt.)

Kérjük, karikázza be azt a számot, amelyik legjobban mutatja az Ön fizikális képességét az **elmúlt héten**.

Volt-e nehézsége abban, hogy...

---

...munkáját a szokott módon végezze?

Nem volt nehézsége 1	Kis nehézsége volt 2	Közepes nehézsége volt 3	Komoly nehézsége volt 4	Nem volt képes rá 5
----------------------------	----------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---------------------------

...szokásos munkáját elvégezze, a kar-, váll- vagy kézfájdalma miatt?

Nem volt nehézsége 1	Kis nehézsége volt 2	Közepes nehézsége volt 3	Komoly nehézsége volt 4	Nem volt képes rá 5
----------------------------	----------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---------------------------

...munkáját olyan jól végezze, ahogy szeretné?

Nem volt nehézsége 1	Kis nehézsége volt 2	Közepes nehézsége volt 3	Komoly nehézsége volt 4	Nem volt képes rá 5
----------------------------	----------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---------------------------

...a szokásos időt töltse a munkájával?

Nem volt nehézsége 1	Kis nehézsége volt 2	Közepes nehézsége volt 3	Komoly nehézsége volt 4	Nem volt képes rá 5
----------------------------	----------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---------------------------

---

## SPORT / ELŐADÓ MŰVÉSZETI RÉSZ (VÁLASZTHATÓ)

A következő kérdések az Ön kar-, váll- és kézproblémáinak a hangszeres játékára, a sporttevékenységére vagy mindkettőre gyakorolt hatására vonatkoznak.

Ha Ön több mint egyféle sportot űz, vagy több hangszeren játszik (vagy mindkettőt teszi), kérjük, hogy annak a tevékenységnek a figyelembe vételével válaszoljon, amelyik a legfontosabb az Ön számára.

Kérjük, írja le ide azt a sportágot vagy hangszert, amelyik az Ön számára a legfontosabb:

- 
- Nem sportolok, nem játszom hangszeren. (Átugorhatja ezt a részt.)

Kérjük, karikázza be azt a számot, amelyik legjobban mutatja az Ön fizikai teljesítőképességét az **elmúlt héten**.

---

Volt-e nehézsége abban, hogy...

...a szokott módon játsszon a hangszerén vagy sportoljon?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...a kar-, váll- vagy kézfájdalma miatt játsszon a hangszerén vagy sportoljon?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...olyan jól játsszon a hangszerén vagy sportoljon, ahogy szeretné?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...a szokásos időt töltse hangszeres gyakorlással, játékkal vagy sportolással?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

A választható részek pontozása: adja össze az egyes válaszokhoz tartozó megjelölt értékeket; ossza el 4-gyel (az adatok száma); vonjon ki 1-et; szorozza meg 25-tel. Választható részre vonatkozó pontérték nem számítható, ha hiányzó adat van.

2. függelék**A kar, a váll és a kéz mozgáskárosodását felmérő kérdőív**

THE

**QuickDASH**

OUTCOME MEASURE

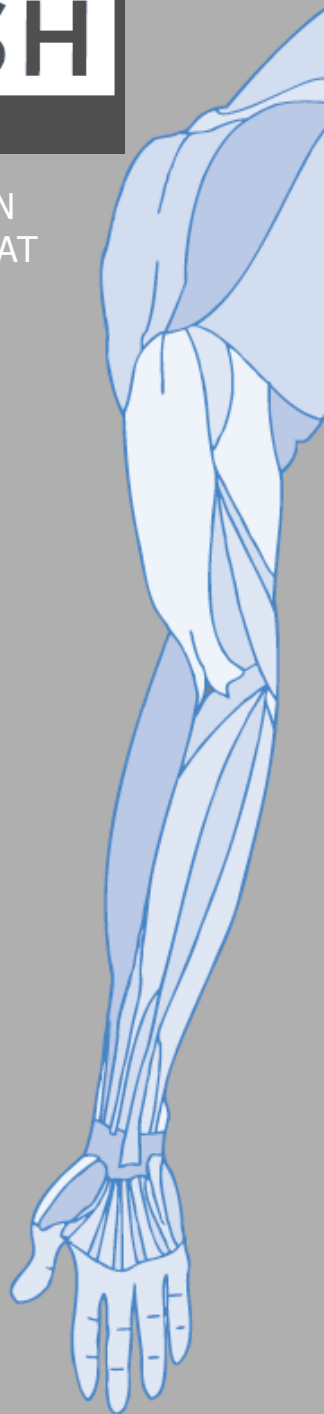
HUNGARIAN  
MAGYARVERSION  
VÁLTOZAT**Kitöltési útmutató**

Ebben a kérdőívben a betegségének tüneteiről kérdezzük meg Önt, és arról, hogy mennyire képes bizonyos tevékenységeket elvégezni.

Kérjük, hogy *minden kérdésre* a múlt heti állapotot figyelembe véve válaszoljon a megfelelő szám bekarikázásával.

Ha az elmúlt héten nem volt alkalma egy tevékenységet elvégezni, kérjük, hogy *a legjobb megítélése szerint becsülje meg*, melyik válasz lenne a legpontosabb.

Nem fontos, hogy a tevékenységet melyik kezével vagy karjával végzi; kérjük, az alapján válaszoljon, hogy mennyire képes a feladatot elvégezni, tekintet nélkül arra, hogy azt milyen módon végzi.



Kérjük, a megfelelő válasz alatti szám bekarikázásával határozza meg, hogy az **elmúlt héten** hogyan volt képes az alábbi tevékenységek végrehajtására.

	Nehézség nélkül	Kis nehézséggel	Közepes nehézséggel	Nagy nehézséggel	Képtelen volt
<b>1.</b> Kinyitni egy szorosan zárt- vagy új befőttes üveget.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>2.</b> Nehéz házimunkát végezni (pl. falak lemosása, padló felmosása).	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>3.</b> Bevásárló szatyrot vagy aktatáskát vinni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>4.</b> Megmosni a hátát.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>5.</b> Késsel ennivalót felvágni.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>6.</b> Olyan szabadidős tevékenységet végezni, amely a kart, vállat vagy a kezét valamennyire igénybe veszi (pl. golfozás, teniszezés, kalapálás, szőnyegporolás, stb.)	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

**7.** Milyen mértékben akadályozta Önt kar-, váll- és kézproblémája a szokásos közös tevékenységek elvégzésében a családdal, a barátokkal, a szomszédokkal vagy egyéb közösségekkel az **elmúlt héten**? (karikázza be a megfelelő számot!)

Egyáltalán nem	Kissé	Közepesen	Nagyon	Rendkívülien akadályozta
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

**8.** Korlátozta-e Önt kar-, váll- és kézproblémája a rendszeres napi tevékenységek elvégzésében az **elmúlt hét** során? (karikázza be a megfelelő számot!)

Egyáltalán nem	Kissé	Közepesen	Erősen korlátozta	Képtelenné tette
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Kérjük határozza meg a következő tünetek súlyosságát az **elmúlt hétre** vonatkozóan. (karikázza be a megfelelő számot!)

	Nem volt	Enyhe	Közepes	Súlyos	Rendkívül súlyos volt
<b>9.</b> Fájdalomérzés a karokban, a vállakban vagy a kezekben.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>10.</b> Zsibbadásérzés (bizsergés, szurkáló érzés) a karokban, a vállakban vagy a kezekben.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

**11.** Az alvását mennyiben zavarta a kar-, a váll- vagy a kézfájdalma az **elmúlt héten?** (*karikázza be a megfelelő számot!*)

Nem	Kicsit	Közepesen	Nagyon zavarta	Egyáltalán nem tudott emiatt aludni
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

*QuickDASH* károsodási index/tüneti score =  $\left( \left( \frac{n \text{ válasz számértékének összege}}{n} \right) - 1 \right) * 25$ , ahol  $n$

a megadott válaszok száma. A *QuickDASH* score nem értékelhető ki, ha több, mint 1 válaszadat hiányzik.

## MUNKÁVAL KAPCSOLATOS RÉSZ (VÁLASZTHATÓ RÉSZ)

A következő kérdések az Ön kar-, váll- és kézproblémáinak az Ön munkavégző képességére gyakorolt hatására kérdeznék rá. (Ideszámítva a házimunkát is, ha Önnek az a fő munkája.)

Kérjük, írja ide, hogy mi a foglalkozása, mi a munkája: \_\_\_\_\_

- Nem dolgozom. (Átugorhatja a következő részt.)

Kérjük, karikázza be azt a számot, amelyik legjobban mutatja az Ön fizikális képességét az **elmúlt héten**.

---

Volt-e nehézsége abban, hogy...

...munkáját a szokott módon végezze?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...szokásos munkáját elvégezze, a kar-, váll- vagy kézfájdalma miatt?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...munkáját olyan jól végezze, ahogy szeretné?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...a szokásos időt töltse a munkájával?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

---

## SPORT / ELŐADÓ MŰVÉSZETI RÉSZ (VÁLASZTHATÓ)

A következő kérdések az Ön kar-, váll- és kézproblémáinak a hangszeres játékára, a sporttevékenységére vagy mindkettőre gyakorolt hatására vonatkoznak.

Ha Ön több mint egyféle sportot űz, vagy több hangszeren játszik (vagy mindkettőt teszi), kérjük, hogy annak a tevékenységnek a figyelembe vételével válaszoljon, amelyik a legfontosabb az Ön számára.

Kérjük, írja le ide azt a sportágot vagy hangszert, amelyik az Ön számára a legfontosabb:

- 
- Nem sportolok, nem játszom hangszeren. (Átugorhatja ezt a részt.)

Kérjük, karikázza be azt a számot, amelyik legjobban mutatja az Ön fizikai teljesítőképességét az **elmúlt héten**.

---

Volt-e nehézsége abban, hogy...

...a szokott módon játsszon a hangszerén vagy sportoljon?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...a kar-, váll- vagy kézfájdalma miatt játsszon a hangszerén vagy sportoljon?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...olyan jól játsszon a hangszerén vagy sportoljon, ahogy szeretné?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

...a szokásos időt töltse hangszeres gyakorlással, játékkal vagy sportolással?

Nem volt nehézsége	Kis nehézsége volt	Közepes nehézsége volt	Komoly nehézsége volt	Nem volt képes rá
1	2	3	4	5

A választható részek pontozása: adja össze az egyes válaszokhoz tartozó megjelölt értékeket; ossza el 4-gyel (az adatok száma); vonjon ki 1-et; szorozza meg 25-tel. Választható részre vonatkozó pontérték nem számítható, ha hiányzó adat van.



**3.függelék**

Szisztémás sclerosisos betegek számára módosított Health Assessment Questionnaire (sHAQ) vizuális analóg skála kérdései

**1. A Raynaud jelenséggel kapcsolatos problémái (kezeinek fokozott hidegérzékenysége) mennyire akadályozták a mindennapos tevékenységeit az elmúlt héten.** Kérjük, jelölje meg függőleges jellel a vonalon, hogy ez milyen súlyos volt.

Nem akadályoztak

Nagyon súlyosan akadályoztak

**2. Az ujjain lévő sebekkel kapcsolatos problémái mennyire akadályozták a mindennapos tevékenységeit az elmúlt héten?** Kérjük, jelölje meg függőleges jellel a vonalon, hogy ez milyen súlyos volt.

Nem akadályoztak

Nagyon súlyosan akadályoztak

**3. A gyomor-bélrendszerrel kapcsolatos panaszai mennyire akadályozták a mindennapos tevékenységeit a múlt héten?** Kérjük, jelölje meg függőleges jellel a vonalon, hogy ez milyen súlyos volt.

Nem akadályoztak

Nagyon súlyosan akadályoztak

**4. A tüdővel kapcsolatos problémái milyen mértékben akadályozták mindennapos tevékenységeiben a múlt héten?** Kérjük, jelölje meg függőleges jellel a vonalon, hogy ez milyen súlyos volt.

Nem akadályoztak

Nagyon súlyosan akadályoztak

**5. Scleroderma betegségével kapcsolatos összes problémája mennyire akadályozta a mindennapos tevékenységeit a múlt héten?** Kérjük, jelölje meg függőleges jellel a vonalon, hogy ez milyen súlyos volt.

Nem akadályoztak

Nagyon súlyosan akadályoztak

## 11. Publikációk

### Témával kapcsolatos saját közlemények jegyzéke

Czirják L, Zibotics H, Pfund Z, Gáti I, Varjú C, Komocsi A, Kumánovics G. Klinikai manifesztációk vizsgálata gyulladásoos myopathiákban. Magyar Rheumatológia 2000; 41, 211-5.

Varjú C, Pethó E, Kutas R, Czirják L. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis. Clinical Rehabilitation 2003; 17(1): 83-7.

**IF: 1,017**

Varjú C, Kutas R, Pethó E, Czirják L. A fizioterápia szerepe az idiopathiás gyulladásoos myopathiás betegek rehabilitációjában. Orv Hetil 2004; 145: 25-30.

Sütő G, Varjú C, Czirják L. A szisztémás autoimmun betegségek klinikai jellemzői és követésük gyakorlati vonatkozásai Háziorv Továbbk Szml 2004; 9: 7-11.

Czirják L, Kiss CG, Lővei C, Sütő G, Varjú C, Füzesi Z, Illés T, Nagy Z. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 801-8.

**IF: 2,366**

Czirják L, Kumánovics G, Varjú C. A szisztémás sclerosis klinikai jellemzői. Magyar Reumatológia 2005; 46: 129-32.

Czirják L, Varjú C. Clinical features of scleroderma-like disorders: A challenge for the rheumatologist. Curr Rheum Rev 2006; 2: 369-79.

Czirják L, Pákozdi A, Kumánovics G, Varjú C, Szekanez Z, Nagy Z, Szűcs G. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2008; 67: 59-63,

**IF: 5,767 (2006)**

Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői. Lege Artis Medicinae 2007; 17: 19-25.

Nagy Z, Bálint Zs, Farkas H, Radics J, Kiss Cs Gy, Kumánovics G, Minier T, Solyom A I, Czirják L, Varjú C. A szisztémás sclerosisos betegek számára készült módosított HAQ kérdőív hazai adaptációja és validálása. Magyar Reumatológia 2007; 48: 208-18.

Rozman B, Euènik S, Sodín-Semrl S, Czirják L, Varjú C, Distler O, Huscher D, Aringer M, Steiner G, Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Stamenkoviæ B, Stankoviæ A, Kveder T. Prevalence and clinical associations of anti-KU antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR - initiated multicentre case-control study. Ann Rheum Dis Epub: 2007 Dec 6.

**IF: 5,767 (2006)**

Varjú C, Bálint Z, Solyom A I, Farkas H, Kárpáti E, Berta B, Kumánovics G, Czirják L, Nagy Z. Cross-cultural adaptation of the Disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH)

questionnaire into Hungarian and investigation of its validity in patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol (accepted). **IF: 2,189 (2006)**

### **A témával nem kapcsolódó közlemények jegyzéke**

Práger P, Szabó I T, Varjú C, Pappi A, Dely M. A perifériás ideg vezetési sebességének függése a redox állapottól in vitro. Ideggyógyászati szemle 1980; 33: 335-36.

Varjú C, Pethő E, Percz M. Combnyaktörést szenvedett syringomyelias beteg rehabilitációja. Rehabilitáció 1997; 7: 25-7.

Varjú C. Beszámoló a III. Mediterrán Fizikális Medicina és Rehabilitáció kongresszusáról. Rehabilitáció 2000; 10: 109.

Varjú C. Beszámoló a 2004. évi EULAR kongresszusról. Magyar Reumatológia 2004; 45: 246-7.

Kasó G, Varjú C, Dóczi T. Multiple vertebral fractures in osteogenesis imperfecta treated by vertebroplasty. Case illustration. J Neurosurg Spine. 2004; 1: 237. **IF: 1,222**

Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. Szisztémás vasculitisek jellemzői és kezelésük alapelvei. Medicus Anonymus 2004; 12: 19-21.

Kiss CG, Lóvei C, Sütő G, Varjú C, Nagy Z, Füzesi Z, Illés T, Czirjak L. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. J Rheumatol 2005; 32: 1688-90.

**IF: 3,010**

***Az eredeti közlemények impakt faktora: 17,106 + 4,232 = 21,338***

### **Könyvfejezetek:**

Varjú C. Reumatológiai rehabilitáció. Klinikai Reumatológia, szerkesztette Gömör Béla. Medicina Könyvkiadó RT. Budapest, 2005. 240-251.

Zeher M, Husz S, Varjú C, Csépany T. Szisztémás vasculitisek. Klinikai Immunológia, szerkesztette Czirják László. Medicina Könyvkiadó ZRT. Budapest, 2006. 225-248.

Varjú C. Relapszáló polychondritis. Klinikai Immunológia, szerkesztette Czirják László. Medicina Könyvkiadó ZRT. Budapest, 2006. 364-366.

Varjú C. Az időskor mozgásszervi betegségei. Gerontológia-Geriátria, szerkesztette Hazafi Klára és Székely Miklós. BORNUS Nyomdaipari Kft, 2007. 144-150.

**Idézhető absztraktok:**

Varjú C, Üveges Sz, Czirják L. Malignus tumorok előfordulása szisztémás autoimmun betegekben. Magyar Reumatológia 2002; 43: 136.

Czirják L, Illés T, Füzesi Zs, Tistyán L, Kiss Cs, Lövei Cs, Nagy Z, Süt G, Varjú C. Kötőszöveti és egyéb mozgásszervi betegségre utaló tünetek előfordulási gyakorisága egy 10000 dél-dunántúli felnőtt lakost érintő reprezentatív epidemiológiai vizsgálatban. Magyar Reumatológia 2003; 44: 148.

Varjú C, Üveges S, Czirják L. Simultaneous occurrence of malignancies and connective tissue diseases. Ann Rheum Dis (Suppl) 2004; 63: 343.

Varjú C, Kumánovics G, Böröcz Á, Bányai M, Kozma V, Vojczek J, Czirják L. A hagyományos és a módosított Health assessment questionnaire funkcionális index használhatósága systemás sclerosisban. Magyar Reumatológia 2004; 45: 167.

Czirják L, Kiss CG, Lövei C, Sütő G, Varjú C, Füzesi Z, Illés T, Nagy Z. Prevalence of Raynaud's phenomenon and of systemic sclerosis in a representative study of 10000 South-Transdanubian Hungarian inhabitants. Ann Rheum Dis (Suppl) 2005; 64: 293.

Csöre Gy, Varjú C. Spondylarthritisek korai diagnosztikájának lehetősége két eset kapcsán. Magyar Reumatológia 2005; 46: 177.

Kumánovics G, Minier T, Radics J, Varjú C, Czirják L. Szerológiai markerek vizsgálata szisztémás autoimmune betegségek pulmonális érintettségében. Magyar Reumatológia 2006; 47: 146.

Sütő G, Sztanu K, Kozma V, Varjú C, Czirják L. A szisztémás sclerosis okozta gastrointestinális panaszok vizsgálata. Magyar Reumatológia 2006; 47: 169.

Varjú C, Bálint Z, Solyom A I, Farkas H, Kárpáti E, Berta B, Kumánovics G, Czirják L, Nagy Z. Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure (DASH) felső végtag funkciót felmérő kérdőív alkalmazása systemás sclerosisos betegeken. Magyar Reumatológia 2007; 48: 143.

Minier T, Varjú C, Boldizsár F, Berki T, Nagy Z, Czirják L. A myositis-specifikus és myositis-asszociált antitestek jelenléte és a klinikai tünetek közötti kapcsolat idiopathiás gyulladásoz izombetegségben. Magyar Reumatológia 2007; 48: 159.

Kullmann L, Troznai T, Varjú C. Assessment of the quality of life of elderly people in Hungary by the WHOQOL-OLD instrument; psychometric properties. Int J Rehab (Suppl) 2007; 30: 99.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani **Dr. Czirják László professzor úrnak**, aki témavezetőként munkámat mindvégig segítően irányította, támogatta.

Köszönet illeti mindazon kollégáimat, munkatársaimat, akik munkájukkal, tanácsaikkal nagymértékben hozzájárultak eredményeim megszületéséhez, ezen értekezés létrejöttéhez. Először is külön köszönettel tartozom **Dr. Sütő Gábornak, Dr. Kiss Csaba Györgynek, Dr. Kumánovics Gábornak, Dr. Minier Tündének, Dr. Nagy Zoltánnak, Dr. Horváth Gábornak, Dr. Nusser Nórának, Dr. Lővei Csillának, Dr. Szalai Andreának, Dr. Hóbor Renátának, Dr. Radics Juditnak, Dr. Péter Mónikának és Dr. Niedermayer Dórának**, akik a betegek gondozó orvosaiként a legmesszebbmenőig rendelkezésemre bocsátották a betegekkel kapcsolatos adatokat, információkat, és segítettek azok feldolgozásában.

Köszönöm a PTE Immunológiai és Biotechnológiai Intézet összes dolgozójának, **Dr. Berki Tímeának, Prof. Dr. Németh Péternek, Dr. Balogh Péternek, Dr. Czömpöly Tamásnak és Dr. Pálinkás Lászlónak** a laboratóriumi diagnosztikában nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Dr. Takács Juditnak** a radiológiai-, **Dr. Vereb Évának** pedig a pulmonológiai diagnosztikában való segítségét.

Köszönettel tartozom diplomás gyógytornász kollégáimnak is: **Bálint Zsófiának, Farkas Helkának, Pethó Editnek és Kutas Rékának**, akik rengeteget segítettek a betegek vizsgálatában, kezelésében és szakmai tapasztalataikkal a mozgásterápiás ismereteimet jelentősen bővítették.

Köszönöm klinikánk laboratóriumi asszisztenseinek is: **Zentai Jánosnénak, Farkas Ibolyának, és Bodrog Ágnesnek** a laboratóriumi eredmények meghatározásában és azok adminisztrációjában való sok-sok segítségüket.

Köszönöm családomnak, **férjemnek, gyermekeimnek, szüleinknek, testvéreimnek** türelmüket, szeretetüket, és hálával tartozom támogatásukért, mellyel az elmúlt évek során munkámat lehetővé tették.