

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

Doktori (Ph. D.) értekezés tézisei

Dr. Varjú Cecília

PTE ÁOK
Immunológiai és Reumatológiai Klinika

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.

BEVEZETÉS

A kötőszöveti betegségek (más néven szisztémás autoimmun kórképek) több szervrendszert, köztük a mozgásszerveket is érintő, krónikus gyulladással járó autoimmun betegségek. Kórereditük 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.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Egy- és többváltozós statisztikai módszerek segítségével vizsgálni kívántuk nagyszámú hazai gondozott szisztémás sclerosisos (SSc) betegek 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.

2. 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. 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 betegek körében.

4. Célkitűzésünk volt az is, hogy polymyositis és dermatomyositis betegek az aktív gyulladást követően, korán, 2-3 héttel a gyulladást jelző laboratóriumi értékek stabilizációja után, még a corticosteroid és esetenként cytosztatikum terápia mellett, megfelelő betegkövetéssel 3 hetes gyógytornakezelésben részesítsünk, és lemérjük ennek hatását az izomstátuszra, a légzésfunkcióra és a funkcionális állapotára.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. Halálokok és betegség kimeneteli tényezők vizsgálata szisztémás sclerosisban
tanulmányunk során 1983 - 2005 között a Debreceni és a Pécsi Tudományegyetemen gondozott 366 SSc-s beteg klinikai adatait dolgoztuk fel. A betegek átlagéletkora (\pm SD) 56.8 ± 12.2 év, a nő/férfi arány 315 / 51 volt. A sclerodermás bőrtünetek kiterjedtségétől függően és a klinikai adatok alapján limitált- (lcSSc) és diffúz cutan SSc (dcSSc) alcsoportokra osztottuk a betegeket.

A betegek túlélési valószínűségi adatait Kaplan-Meier görbék segítségével ábrázoltuk, a különböző túlélési adatok összehasonlítása log rank próbával történt. Az egyváltozós analízissel szignifikánsan nagyobb halálozási kockázatot jelentő tényezőket többváltozós Cox féle regressziós számíttással is analizáltuk. Többlépcsős szelekcióval végzett Cox-féle arányos kockázati számíttási modellel meghatároztuk a legfontosabb előrejelző kockázati faktorokat.

2. A DASH kérdőív hazai adaptációja vizsgálatában 128 SSc-s gondozott beteg vett részt: 116 nő, 12 férfi, 87 lcSSc-s, 41 dcSSc-s beteg, az átlagéletkoruk 55.7 ± 11.7 (\pm SD) év volt.

A DASH és a rövidített QuickDASH kérdőívek angol nyelvről történő fordítását és a magyar kultúrához való adaptálását a nemzetközileg elterjedt ún. „oda-vissza fordítási módszerrel” végeztük el.

A Kanadából származó **DASH kérdőív** egy 30 kérdést tartalmazó fő részből a DASH – általános mozgásképeséget felmérő (DASH-Ált) és két választható, nem kötelező részből áll. A DASH-Ált részben 21 kérdés különböző mindennapos 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 tüneteivel. Végül 4 kérdés a beteg felső végtagi tüneteire, valamint pszichés- és szociális problémáinak összefüggéseire kérdez rá.

A két nem kötelező rész közül az egyik a munkavégzéssel (DASH-M), a másik sporttal és hangszeren játszással kapcsolatos (DASH-SM) 4 - 4 kérdést tartalmaz. Számítások után a DASH index 0-tól (legjobb állapot) 100-ig (legrosszabb állapot) terjed.

A **QuickDASH kérdőív** a DASH rövidített változata, a DASH-Ált részének kérdései közül csak 11-et tartalmaz, változatlanul tartalmazza azonban a két nem kötelező részt a DASH-M-et és a DASH-SM-et.

A DASH kérdőív pszichometriai vizsgálatát 128 szisztémás sclerosisos betegen végeztük el. Munkánkban a reumatológiai kórképekre kidolgozott “Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, ún. „OMERACT filter” néven közzétett módszertani ajánlást („igazságérték”, „diszkriminatív hitelesség vizsgálat”, „alkalmazhatóság”) követtük.

Igazságérték („truth”): Megegyezési hitelesség („concurrent validity”): A DASH és a QuickDASH validálásához viszonyítási alapként hasonló jellegű, már validált önkitöltős tesztet, valamint a betegek kórtörténeti, és fizikális vizsgálatának értékekeit használtuk. Valamennyi SSc-s beteggel a DASH mellett egy időben kitöltöttünk egy „36-item Short-Form Health Survey” (SF-36) életminőséget vizsgáló kérdőívet, valamint az sHAQ tesztet. Felmértük a módosított Rodnan féle bőrpontszámot (mRSS), majd az ízületi contracturákat és az izomerő statust is meghatároztuk. A különböző klinikai állapotokhoz tartozó paraméterek és a DASH közötti kapcsolatokat Spearman-féle korrelációval vizsgáltuk.

A szerkezeti hitelességet („construct validity”) főkomponens elemzéssel végeztük.

Diszkriminatív hitelesség („discriminant validity”): Mann-Whitney U teszt alkalmazásával azt vizsgáltuk, hogy a felső végtagi tünetek fennállását a DASH és a QuickDASH pontszámok mennyire képesek a kimutatni.

Megbízhatóság („reliability”) mérése során, a kérdőív egyes kérdéseire adott válaszok belső konzisztenciáját a Cronbach-alfa mutató számolásával értékeltük. A reprodukálhatóságot egymás után két alkalommal, átlagosan két hét elteltével ismételten kitöltött DASH és QuickDASH kérdőív eredményéből intraklassz korrelációs koefficiens kiszámításával határoztuk meg. Feltételeztük, hogy az ismételt kitöltések ideje alatt a betegek állapota változatlan maradt.

A változásra való szenzitivitás („sensitivity to change”) vizsgálat céljából a betegek 12 hónapos követése után, 76 beteg kérdőíves és fizikális vizsgálatát megismételtük. A betegek

HAQ indexének változását alapul véve összehasonlítottuk a DASH pontszámok változását (t-próba).

Alkalmazhatóság („feasibility”): **Próbatesztek:** A magyarra lefordított és a hazai viszonyokhoz adaptált DASH kérdőív alkalmazhatóságának és érthetőségének megítélése céljából a kérdőívet 20 egymásután következő betegnek adtuk önálló kitöltés céljából.

3. A szisztémás sclerosisos betegek számára készült módosított Health Assessment Questionnaire (sHAQ) kérdőív hazai adaptációját és validálását a DASH és QuickDASH kérdőívek validálásával együtt végeztük el gondozott SSc-s betegeinken. Az eredeti HAQ magyarországi adaptációját 1998-ban Rojkovich és mtsai végezték el munkacsoportunk részvételével, így jelen munkánkban ezt a validált változatot használtuk fel.

Az sHAQ 5 vizuális analóg skála (VAS) magyar nyelvi és kulturális adaptációját is a fentebb már említett „oda-vissza fordítási módszerrel” végeztük el.

Az **sHAQ pszichometriai értékelése** a DASH kérdőív validálási módszerénél részletezett „OMERACT filter” ajánlás szerint végeztük el.

A sclerodermás betegek részére módosított HAQ

Az eredeti HAQ 8 kérdéscsoportban összesen 20 kérdést tartalmaz. A kérdéscsoportok a betegek önellátására, mindennapos tevékenységeire vonatkoznak, úgymint öltözködés, testápolás, felállás, étkezés, járás, tisztálkodás, a felső végtag használata, kéz használata, a házimunka. Az sHAQ kérdőív a fentiek mellett további 5 kérdést tesz fel a betegeknek arról, 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 tevékenységeiket. 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. A sHAQ index értéke a legjobb státuszt jelző 0-tól a legrosszabb funkcionális állapotot jelentő 3-ig terjedhet.

4. A fizioterápia alkalmazása polymyositises (PM) és dermatomyositises (DM) betegeken klinikai tanulmány során 9 PM és 12 DM miatt kezelt beteg (16 nő és 5 férfi) vizsgálatát végeztük. Az átlagos betegségtartam 46 ± 45 hónap (\pm SD) 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 kreatin-kináz (CK) értéke legalább 2 hétig stabil szintet mutatott állandó gyógyszerelése mellett, és az izomfájdalma és az izomgyengesége nem fokozódott. Ezen túlmenően szakorvosi vizsgálatokkal a betegekről kimondható volt, hogy túljutottak a betegség aktív szakán.

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

Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok: A fizikális és laboratóriumi vizsgálaton kívül az izomfájdalom és a fáradtságérzés változás meghatározása céljából hetente 10 pontos skálákból álló kérdőívet töltöttünk ki a betegekkel. Az önellátás és a mozgásképeség változását a HAQ és a Functional Independence Measure (FIM) tesztekkel értékeltük.

Izomerő vizsgálat: A térdextensorok és a váll abduktorok izomerejét egy Modus M393 típusú dinamóméter, a kézujj flexorok szorítóerejét Aesculap AD 141 dinamóméter segítségével mértük meg. A légzőizmok izomerejének változására a spirometria eredményekből következtítettünk. Piston PDD 301 típusú spirométerrel meghatároztuk a forszírozott vitálkapacitást (FVC), a forszírozott kilégzési áramlást ($FEF_{(25-75\%)}$) és az 1 másodperc alatti forszírozott kilégzési volumen FVC-hez való arányát (FEV_1/FVC).

Fizioterápia: A torna naponta kb. 40 percig tartott, emellett másnaponként masszázst, 15 perces, 37-38 Celsius fokos iszapkezelést és szénsavas kádfürdőt alkalmaztunk. Reggelente meleg iszap és óvatos masszázskézeleléssel 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 megszámloltuk, hogy az egyes mozgásgyakorlatokat a beteg maximálisan hányszor képes megismételni, a napi torna során ennek 65-70 százalékaival 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 betegeknel 500 grammos ellenállást is alkalmaztunk az egyes gyakorlatok során.

A 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 Wilcoxon signed rank teszttel elemeztük.

EREDMÉNYEK

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

93 SSc-s beteg halt meg a 22 éves követési periódus során, ebből **86 halálok tekinthető az SSc következményének**. 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 esetében, cardialis érintettség 26 esetében, cardio-respiratorikus elégtelenség 3 esetében. Scleroderma renalis crisis okozott halált 16 betegnél, jelen tanulmányunkban 6 esetében közepes dózisú corticosteroid kezelés, 2 esetében gastrointestinalis vérzés és 2 esetében magas lázzal járó fertőzés - exicosis okozott.

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

Kaplan-Meier módszerrel számítva 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). Az halálozást tekintve a legnagyobb kockázati tényezőnek a betegek cardialis és renalis érintettségének kombinációja volt, amely esetekben az ötéves túlélés 14%-os volt.

1. 2. A gastrointestinalis teleangiectasiák miatti fatális vérzés és a pulmonalis hypertonia (PAH) okozta halálozások növekvő gyakoriságot mutatnak.

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

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

Kaplan-Meier módszerrel SSc-s betegeinknél a bőrpigmentációs eltérések, a diffúz kiterjedésű sclerodermás bőrmegvastagodás, a vese-, a cardialis érintettség, a malabsorptio, az anaemia fennállása, az 50%-nál alacsonyabb FVC érték, az anti-topoisoméráz I pozitivitás, a gyorsult véresejsüllyedés és/vagy rosszindulatú daganat jelenléte rossz kimenetelt mutattak, míg az anticentromer antitest jó prognózisra utalt. A többlépcsős szelekcióval végzett Cox-féle arányos kockázat vizsgálat a dcSSc-t, az SSc kezdetén az idős életkort, a veseérintettséget, a gyorsult véresejsüllyedést, és a malignus daganat egyidejű fennállását – határozta meg a rossz prognózis legfőbb kockázati tényező csoportjának.

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

A 366 SSc-s betegből 16 esetben diagnosztizáltunk az SSc kezdetétől 4 éven belül malignus daganatot . 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.

2. 1. Disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) kérdőív a 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.

Alkalmazhatóság, próbatesztek: a 20 beteg a DASH tesztet átlagosan 9 perc 15s ± 1 perc 48s alatt töltötte ki, 100%-osan érhetőnek tartották, és további változtatást nem javasoltak.

Pszichometriai értékelés 128 SSc-s beteg közreműködésével

Mind a 128 beteg eredményesen töltötte ki a DASH-Ált tesztet, viszont a választható DASH-M részt csak 48 (37,5%) SSc-s beteg töltötte ki. Azoknak a betegeknek, akik kitöltötték a DASH-M részt is, a DASH-Ált pontszámuk lényegesen magasabb volt ($p < 0.05$, by Mann-Whitney U teszt), mint akik nem töltötték ki a DASH-M-t. A nem kötelező DASH-SM kérdőívet csak 8 beteg (6,3 %) töltötte ki.

2. 2. A DASH és a rövidebb QuickDASH szisztémás sclerosisban hiteles és a követés céljára kellően szenzitív, a felső végtagi funkciót jól felmérő kérdőívek

Igazságérték: Megegyezési hitelesség vizsgálattal a DASH és QuickDASH Ált és M-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 szignifikáns korrelációt mutattak a sclerodermás betegek Medsger-féle súlyossági skálájának ízületi-ín és muscularis indexével.

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

Megbízhatóság mérés során a DASH-Ált és a QuickDASH kérdőív Cronbach alfa értékei magas, 0,969 és 0,899 értékeket mutattak. A DASH-M és a DASH-SM alfa értékei is kellően magas belső konzisztenciát jeleztek: 0.942 és 0.968.

A szélsőértékek 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, de legrosszabb (100-as érték nem fordult elő.

A rövid időn belül végzett **ismételt tesztelesek** során a DASH-Ált és a QuickDASH-Ált kérdőív közepes vagy 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).

Diszkriminatív hitelesség vizsgálat során 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 az SF-36 dimenzió, sem a Rodnan bőrpontszám eredmények esetében. Ellenben, szignifikánsan 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.

A DASH- és a QuickDASH-Ált indexek „sensitivity to change” számításánál a HAQ-DI-hez hasonlóan mutatták a betegek állapotának rosszabbodását, de nem mutattak a HAQ-DI alapján javulóknak ítélt betegek esetében szignifikáns javulást (pontszámcsökkenést).

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

Alkalmazhatóság: A próbatesztek során a betegek nem javasoltak újabb módosítást a kérdések szövegében, így véglegesítettük a magyar nyelvű sHAQ-ot.

Diszkriminatív hitelesség: A dcSSc-s betegcsoportban az sHAQ és a HAQ indexek magasabb (rosszabb) értékeket mutattak, mint az lcSSc-s betegcsoportban ($p < 0,05$). Bőrfekélyek fennállása, jelentős térdextenzor izom gyengeség, vagy kéz-contractura esetén a HAQ-DI és az sHAQ magasabb értékeket mutatott. A betegek által bejelölt VAS értékek összhangban voltak az adott szervi elváltozás fennállásával. Így pulmonalis érintettség 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, $p < 0,001$).

A **reprodukálhatóság** tekintetében magas ICC együtthatót számítottunk mind a HAQ-DI (0.96), mind az sHAQ (0.91) esetében. Az egyes VAS értékeket tekintve kisebb, de jó reprodukálhatóságot jelentő ICC együtthatót 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 („ceiling floor effect”) a HAQ-DI esetében a legjobb funkcionális állapotot jelentő (0) értékét az lcSSc-s betegek között 10 betegnél, a dcSSc-s betegeknek 2 esetben számoltunk, míg legrosszabb funkcionális állapotot jelentő (3-as) értéket csak egyetlen dcSSc-s betegnél találtunk. Az sHAQ index esetében viszont csak egyetlen 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.

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 eredményezett.

A 3 hetes fizioterápiát követően valamennyi PM-es és DM-es beteg izombetegsége inaktív stádiumban maradt, a szérum CK értékek sem emelkedtek, kérdőíven a betegek szignifikáns fáradtságérzés csökkenést jeleztek. A “korai rehabilitációs” csoportban a váll abductor izmok ereje 34 ± 27 %-kal ($p < 0,05$) növekedett, míg a másik két izomcsoport (a

könyök flexorok és a térd extensorok) izomereje nem mutatott jelentős változást. 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. 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.

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 hasizom ereje is növekedett. A masszázs és a meleg-fürdő kezelés 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.

ÚJ EREDMÉNYEINK

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.

1. 2. Igazoltuk azt, hogy a vascularis malformatióból az ún. „görögdinnye gyomorból” 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.

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.

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 sclerosis 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).

3. 1. 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.

3. 2. 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.

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

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

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk célja a szisztémás sclerosisos (SSc) és az idiopathiás gyulladásez myopatiás (IIM) betegeknek 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 megemlíti 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 ortopédiában-, 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-hez (HAQ) 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 mozgásképességet 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 nyelöcső 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 nyelöcső és a gyomor állapotáról, valamint a betegség általános alakulásáról.

Vizsgáltuk **PM-es és DM-es betegeken az aktív gyulladással járó szakot követően végzett fizioterápia hatását**. Gyulladással járó myopathiás betegeknél az aktív szakban a nem megfelelően alkalmazott torna, fizioterápia a gyulladással járó izmok nekrozisát 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 necrotizált és a beteg véglegesen mozgáskorlátozottá vált.

PM és DM-es betegeket közvetlenül az aktív szakot követően, még corticosteroid és cytostatikum 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 betegeknél **nem észleltük a myositis 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_{25-75%} és a FEV₁/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 terápianak. A funkcióváltozás mértékének követésére a HAQ érzékenyebb és jobban alkalmazható eszköznek bizonyult, mint a Functional Independence Measure (FIM) teszt.

Publikációk jegyzéke (Publications)

Témával kapcsolatos saját közlemények jegyzéke (Publications related to this thesis)

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, Pethő 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, Pethő 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, Sodin-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 (Other publications)

Práger P, Szabó I T, Varjú C, Pupp 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, Dóczy 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, Lővei 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: 21,3

Könyvfejezetek (Book chapters)

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 (Lectures, posters)

Varjú C, Üveges Sz, Czirják L. Malignus tumorerőfordulása szisztémás autoimmun beteggekben. 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 betegségekre 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 autoimmun 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 betegekben. 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 gyulladáshoz izombetegségben. Magyar Reumatológia 2007; 48: 159.

Kullmann L, Tróznai 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.

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. Lövei 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, Pethő 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 Jánosnének, 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.