

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Funkcionális vizsgálatok az amyotrophias lateralsclerosis
prognózisának megítéléséhez**

Dr. Rostás Róbert

Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola
Debrecen, 2024.

Funkcionális vizsgálatok az amyotrophias lateralsclerosis prognózisának megítéléséhez

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágában

Írta: **Dr. Rostás Róbert** okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit, PhD

Az értekezés bírálói: Dr. Klekner Álmos, az MTA doktora
Dr. Csillik Anita, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Fülesdi Béla az MTA doktora
tagok : Dr. Klekner Álmos, az MTA doktora
Dr. Csillik Anita, PhD
Dr. Veres Katalin, PhD
Dr. Molnár Sándor, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja: DE ÁOK, Sürgősségi Orvostani Tanszék
tanterme, 2024. december 10-e 13:00 óra

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS

Az *amyotrophias lateralsclerosis* (ALS) a leggyakoribb felnőttkori, jelenleg gyógyíthatatlan motoneuron betegség, amely a progresszív motoneuron degeneráció, illetve a következményes izomatrófia miatt a betegek ágyhoz kötöttségéhez, végül halálához vezet. Az ALS sajátossága, hogy a kórlefolyás során, a mimikában, valamint a szemmozgatásban résztvevő izmok megkíméltek maradnak, emellett a vegetatív funkciók sem károsodnak érdemben, még a betegség későbbi fázisaiban sem.

Az ALS incidenciája Európában átlagosan 2-3 eset 100,000 főre vetítve évente, míg a prevalencia 5-7/100000 főre tehető. A betegség előfordulását tekintve jelentős regionális különbségek figyelhetők meg, melyet multifaktoriális tényezők magyaráznak.

Az ALS etiológiája többtényezős, melyben genetikai és környezeti faktorok is szerepet játszanak.

Az ALS két fő típusa létezik: a *sporadikus ALS (sALS)* és a *familiáris ALS (fALS)*.

Az ALS patogenezise összetett, az eddig ismert folyamat több lépcsős, több sejtalkotót érint. Többek között a mutáns SOD1 fehérjék, a mitokondriális diszfunkció, valamint a glutamát szint emelkedése ismert, azonban nem tudjuk, hogy a mi indítja be a neuronok pusztulásához vezető kaszkádott. A kórkép progressziójában két fő hipotézis létezik. A "*dying-back*" elmélet szerint a sejtek pusztulása a perifériás axonoktól indul, míg a "*dying-forward*" elmélet szerint a degeneráció a sejttestből indul ki és terjed az axonok felé. Az ALS diagnózisa gyakran késik a korai tünetek nem specifikus jellege miatt, bár vannak jellemző neurológiai tünetek, amelyek az ALS gyanúját felvethetik. Az ALS a tünetek kezdeti helye és domináló jellege alapján több alcsoportba sorolható. A két leggyakoribb forma a végtagi (spinalis) indulású, valamint az előbbihez képest ritkábban tapasztalható bulbáris indulású ALS. Az ALS klinikai diagnózisához az alsó és felső motoros neuronok egyidejű, progresszív károsodását szükséges igazolni. A neurofiziológiai vizsgálatok elengedhetetlen az ALS átvizsgálási algoritmusában, különösen mert, a felső vagy - gyakrabban - az alsó motoneuron károsodás klinikai tünetei a betegek fizikális vizsgálata során rejtve maradhatnak. Az *elektroneurográfia (ENG)* és az *elektromiográfia (EMG)*, illetve a *transzkraniális mágneses ingerléssel (TMS)* nyert *motoros kiváltott potenciálok (MEP)* kulcsfontosságú szerepet játszanak, emellett motoros neuronok integritásának vizsgálatára egyéb neurofiziológiai vizsgálatok is rendelkezésre állnak, úgymint a blink reflex (BR) vizsgálatok,

valamint az egyes rost elektromiográfia (*SFEMG*), melyek szerepét eddig nem hangsúlyozták a motoneuronbetegségek vizsgálatában.

Az *ALS* kezelésében jelenleg kuratív kezelés nem áll rendelkezésre, a korai diagnózis lehetőséget adhat a tünetek enyhítésére és a betegség progressziójának lassítására.

Mindezeket figyelembe véve különösen fontos az *ALS* mielőbbi diagnózisa, valamint az individuális prognózis megállapítása, így a megfelelő szupportív terápiák, illetve a betegek, valamint a hozzátartozóik pszicho-szociális támogatásának mielőbbi elkezdése. Jelenlegi tanulmányunkban a blink reflex és az *SFEMG* jelentőségét vizsgáltuk.

2. CÉLKITŰZÉSEK

- I. Elsőként azt kívántuk elemezni, hogy a ***BR vizsgálat*** alkalmas-e az *ALS* kórlefolyása során jelentkező **szubklinikai neurológiai károsodások detektálásában**, valamint a segíthet-e az *ALS*ben **zajló neurodegeneratív folyamatok patomechanizmusának** pontosabb feltérképezésében.
- II. A kutatásunk második célja a ***BR vizsgálatok*** során regisztrált válaszpontenciálok paraméterei és az *ALS*-ben alkalmazott **funkcionális skálák közötti** korreláció feltárása, olyan *BR* paramétereket keresve, melyek segíthetnek az *ALS* **prognózisának megítélésében**.
- III. Harmadrészt célul tűztük ki, az *ALS* kialakulásában szerepet játszó **reinnervációs-denervációs folyamatok** azonosítását és elemzését az ***SFEMG* vizsgálat segítségével**, különös tekintettel a **klínikailag nem érintett izmokra**, elősegítve ezzel a **korai diagnózist**, és a betegség **pathomechanizmusának** pontosabb megítélését.
- IV. Végezetül az ***SFEMG* paraméterek** és az *ALS*-ben alkalmazott **funkcionális skálák közötti** korrelációt kívántuk vizsgálni, olyan **biomarkereket** keresve, amelyek segíthetnek az *ALS* **prognózisának megítélésében**.

3. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK, BETEGCSOPORTOK

I. **Blink reflex vizsgálat**

3.1.1 *Betegek, adatbázis*

Prospektív vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinika Neurofiziológiai laboratóriumában végeztük, 2018. június 1. és 2022. június 31. között. A vizsgált periódusban 29 definitív *ALS* betegséggel diagnosztizált beteg *BR* vizsgálata történt meg.

A *BR* vizsgálatokat megelőzően a betegek demográfiai adatait és klinikai jellemzőit elemeztük. Felmértük a betegek életkorát, nemét, valamint rögzítettük az első, *ALS*-re utaló klinikai tünetek megjelenésének az időpontját, illetve lokalizációját.

A *BR* vizsgálatok előtt minden beteg esetében részletes neurológiai vizsgálatot végeztünk. Annak érdekében, hogy a blink reflex vizsgálatok paramétereit értékelni tudjuk a betegek klinikai állapota fényében a revideált amyotrophias lateralsclerosis funkcionális értékelő skála (*ALSFRS-R*) pontszámot és a Medical Research Council (*MRC*) által a musculus extensor digitorumra (*ED*) vonatkozó izomerőskálát használtuk az *ALS* betegek funkcionális állapotának felmérésére.

Az elemzésből kizártuk azokat a betegeket, akiknél az *ALS*-en kívül egyéb neurológiai vagy nem neurológiai betegség felmerült, amelyek potenciális központi vagy perifériás idegrendszeri károsodással járhatnak, így befolyásolhatnák a *BR* vizsgálatok eredményeit. A vizsgálatok során a betegek hátra dőlve egy széken vagy háton fekvé a vizsgáló ágyon helyezkedtek el. A vizsgálatok egy csendes, elektromosan árnyékolt, hőmérsékletszabályozott helyiségben zajlottak, a Neurológiai Tanszék Neurofiziológiai laboratóriumában. A vizsgálat protokollja megfelelt az 1975-ös Helsinkai Nyilatkozat etikai irányelveinek, valamint a vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága is jóváhagyta (engedély száma: 5036-2018).

3.1.2. Blink reflex vizsgálat

A *BR* vizsgálatokat kétcsatornás *Nicolet Viking Quest EMG készülékkel* végeztük el. (*Nicolet Biomedical Inc., Madison, WI, USA*). A referencia elektródok felületi lemezelektrodák voltak, míg a stimuláció során rúdra rögzített felületi elektródákat használtunk. Az aktív referencia elektródot a musculus orbicularis oculi alsó részén, az alsó szemhéj fölé helyeztük el. Az indifferens elektródákat az orr laterális oldalán helyeztük fel az arc mindkét oldalára. A nervus trigeminus supraorbitális ágát transzkután katóddal stimuláltuk külön-külön, az arc mindkét

oldalán, megközelítőleg 1–2 cm-re a szem középvonaltól. A stimuláció terjedése által okozott artefaktumok elkerülése érdekében az ellenoldali supraorbitális idegre az anódot ferde szögben oldalirányban elfordítva rögzítettük. A habituáció minimalizálása céljából 0,2 ms időtartamú, 0,5 Hz-es szupramaximális ingert alkalmaztunk. A stimulációt fokozatosan, 1 mA lépésekben növeltük, amíg egy reprodukálható és stabil *RI* hullám meg nem jelent. Legalább 8–10 *BR* választ rögzítettünk az arc mindkét oldalról, meghatározva a legrövidebb válasz látenciákat. A *BR* vizsgálat során az arc mindkét oldaláról regisztráltuk a korai *RI* és a késői *R2* hullámokat, ez utóbbiakat – amennyiben kiválthatóak voltak- a stimulációhoz képest ipsi - és kontralateralisan is regisztráltuk.

3.1.3. Statisztika

A statisztikai elemzésekhez a GraphPad Prism 8.2.1 statisztikai programot és a Microsoft Office Excel 2019 szoftvert használtuk. Először normalitás vizsgálatokat végeztünk; ha az eloszlás normál volt, ANOVA (varianciaanalízis) tesztet hajtottunk végre, ha pedig nem mutatott normál eloszlást, Kruskal–Wallis elemzést végeztünk, többszörös összehasonlításokkal. Amikor két csoportot hasonlítottunk össze, nem parametrikus változók esetén a Mann–Whitney tesztet, míg parametrikus változók esetén a t-tesztet alkalmaztuk. Az életkor összehasonlításához vagy a t-tesztet, illetve az ANOVA-t használtuk, míg a többi paramétert Kruskal–Wallis vagy Mann–Whitney tesztekkel vizsgáltuk. A kapott eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

II. SFEMG vizsgálatok

3.2.1 Betegek, adatbázis

Prospektív vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinika Neurofiziológiai laboratóriumában végeztük, 2018. június 1. és 2022. június 31. között. A vizsgált periódusban 26 definitív *ALS* betegséggel diagnosztizált beteg *SFEMG* vizsgálata történt meg.

Az *SFEMG* vizsgálatokat megelőzően a betegek demográfiai adatait és klinikai jellemzőit elemeztük. Felmértük a betegek életkorát, nemét, valamint rögzítettük az első, *ALS*-re utaló klinikai tünetek megjelenésének az időpontját, illetve lokalizációját.

Az *SFEMG* vizsgálatok előtt minden beteg esetében részletes neurológiai vizsgálatot végeztünk. Annak érdekében, hogy az *SFEMG* vizsgálatok paramétereit értékelni tudjuk a betegek klinikai állapota fényében a revideált amyotrophias lateralsclerosis funkcionális értékelő skála (*ALSFRS-R*) pontszámot és a Medical Research Council (*MRC*) által a *musculus extensor digitorumra* (*ED*) vonatkozó izomerőskálát használtuk az *ALS* betegek funkcionális állapotának felmérésére.

Az elemzésből kizártuk azokat a betegeket, akiknél az *ALS*-en kívül egyéb neurológiai vagy nem neurológiai betegség felmerült, amelyek potenciális központi vagy perifériás idegrendszeri károsodással járhatnak, így befolyásolhatnák az *SFEMG* vizsgálatok eredményeit.

A vizsgálatok során a betegek háton fekvé a vizsgáló ágyon helyezkedtek el. A vizsgálatok egy csendes, elektromosan árnyékolt, hőmérséklet-szabályozott helyiségben zajlottak, a Neurológiai Tanszék Neurofiziológiai laboratóriumában.

A vizsgálat protokollja megfelelt az 1975-ös Helsinkai Nyilatkozat etikai irányelveinek, valamint a vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága is jóváhagyta (engedély száma: 5036-2018).

3.2.2 *SFEMG* vizsgálat

Minden esetben egy 25 μm átmérőjű, eldobható *SFEMG* regisztrációs tülelektrodát alkalmaztunk. (*Spes Medica, Genova, Olaszország* 0,45 (26G) x 37mm), a vizsgálat során kapott válaszokat a 9031A006401 *Keypoint Clinical System* (*Natus Medical, Pleasanton, CA, USA*) berendezés segítségével értékeltük ki. Az *SFEMG* során minden esetben a jitteret regisztrálása során, 20 AP potenciálpárt mértünk és rögzítettünk a vizsgált izomok különböző részeiből, legalább 3-4 szúrás alkalmazásával, emellett meghatároztuk az megnyúlt jitterek százalékos arányát, regisztráltuk az esetlegesen jelentkező blokkok százalékos értékét, valamint rögzítettük a rost sűrűséget is (*FD*). Figyelembe véve, hogy a mimikai izmok megkíméltek az *ALS* lefolyása során, így az *SFEMG* vizsgálatot 8 beteg esetében a *musculus frontalis*ban, valamint további 7 beteg esetében, a *musculus orbicularis oculi* esetében is elvégeztük. Az alanyok korlátozott száma annak volt betudható, hogy az arc izmainak túvel végzett vizsgálata kifejezetten fájdalmasnak számít, ennek következtében a betegek egy része nem vállalta a *musculus frontalis* és *orbicularis oculi* tűszúrással járó vizsgálatát.

3.2.3 Statisztika

Az *SFEMG* vizsgálatok eredményeinek értékelésekor a statisztikai elemzésekhez az *SPSS for Windows 19.0*” programcsomagot használtuk (*SPSS Inc. Chicago, USA*). A vizsgálat során többváltozós *ANOVA* tesztet és páros összehasonlítást alkalmaztunk az életkor, nem és betegség időtartama, valamint az *ALSFRS-R* és az *MRC* pontszám közötti összefüggések vizsgálatára az *ALS* különböző alcsoportjaiban. Az *SFEMG* vizsgálat során nyert adatokat összehasonlítottuk a normál tartományban lévő adatokkal a *Mann-Whitney* teszt segítségével. Amennyiben normál eloszlást tapasztaltunk, a *Student-féle t-tesztet* használtunk. Ezenkívül a funkcionális tesztek eredményei és az *SFEMG* paraméterek közötti korrelációt a Spearmanféle rangkorrelációs teszttel értékeltük. A kapott eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak

4. EREDMÉNYEK

I. A BR vizsgálat szerepe az ALS diagnosztikájában és a prognózis megítélésében

4.1.1. A BR vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői

Az *ALS*-ben szenvedő betegek vizsgálatát megelőzően összesen 50 fő, 23 nő és 27 egészséges férfi önkéntes (22-75 éves, átlagéletkor 50 év) alany *BR* vizsgálatát végeztük el, annak érdekében, hogy egy saját, laborspecifikus kontroll csoportot hozzunk létre. Ezenkívül Bell paresisben ($N = 27$), myasthenia gravisban (ocularis, illetve generalizált forma) ($N = 9$) és diabeteses polyneuropathiában ($N=25$) szenvedő betegeket is vizsgáltunk az eredmények összehasonlítása céljából (összesen $N = 61$).

A 29 vizsgált *ALS* beteg közül 12 fő nő volt, a medián életkoruk 65 év volt (47-74 év) és 17 fő férfi volt, a medián éltkoruk 63 év volt (36-84 év) volt. Két csoportot hoztunk létre a tünetek indulásának lokalizációja alapján. A vizsgált betegek közül 6 beteg esetében az *ALS* tünetei a bulbáris indulásúak voltak, míg 19 fő végtagi kezdetű *ALS* beteg volt. A betegség kezdetétől a vizsgálat idejéig eltelt idő a bulbáris csoportban 7 hónap, a végtagi indulású csoportban 6,79 hónap volt. Egy külön csoportban 4 olyan súlyos állapotú beteg került, akiknél a *BR* vizsgálat

idején a kezdeti tünetek lokalizációját, nem lehetett egyértelműen meghatározni. Ha az *ALS* különböző alcsoportjait vizsgáljuk (bulbáris indulású, végtagi indulású), szignifikáns különbségek figyelhetők meg az életkor tekintetében ($p=0,004$). Minden *ALS* beteg esetében a neurológiai tünetek progressziója volt detektálható a vizsgálati periódusban. Neurológiai vizsgálat során a mimikai izomzat az összes *ALS* beteg esetében ép volt a vizsgálati időszak alatt. A vizsgálati periódusban 8 beteg halálozott el. A *BR* vizsgálatot megelőzően rögzítettük az *ALS* betegek *ALSFRS-R* pontszámait. A bulbáris és végtagi indulású csoportok között nem mutatkozott szignifikáns különbség az *ALSFRS-R* pontszámokban. A négy súlyos esetben az *ALSFRS-R* pontszámai rosszabbak voltak, és a vizsgálat előtti betegség időtartama is szignifikánsan hosszabb volt ($p<0,0001$).

4.1.2. A BR vizsgálat eredményei az ALS-ben és egyéb perifériás neurológiai kórképekben

Minden vizsgált *ALS* beteg esetében statisztikailag szignifikánsan megnyúlt ipsilaterális és kontralaterális *R2* válasz latenciák voltak regisztrálhatóak az egészséges kontrollokhoz képest ($p < 0,001$). Ezzel szemben az *R1* válaszok latenciáit tekintve ($p_{\text{bal oldal}} = 0,12$, $p_{\text{jobb oldal}} = 0,18$) nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az *ALS*-betegek esetében az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva. Az egészséges kontrollok szignifikánsan fiatalabbak voltak, ezért az egészséges kontrollcsoportot életkor szerint további alcsoportokra osztottuk és elemeztük: a 65 év alatti és a 65 évnél idősebb betegek között nem volt szignifikáns különbség az eredményekben ($p = 0,2$). Négy esetben az *ALS* diagnózisa a betegség előrehaladott stádiumában igazolódott, ezen betegek *BR* vizsgálata során a kontralaterális *R2* hullámaik teljesen eltűntek, ezért nem lehetett kvantifikálni azokat, azonban az *ALS* diagnózisa szempontjából fontos a hiányzó válaszok rögzítése és értelmezése is, mivel az elmaradó *R2*c válaszok az agytörzsi interneuronok fontosságát mutatják. Az egyéb neurológiai kórképek tekintetében a kontroll csoporthoz viszonyítva Bell-paresisben a laesioval megegyező oldalon ingerelve az *R1*, az ipsilaterális *R2* és a kontralaterális *R2c* válaszok latenciája növekedett meg. Myasthenia gravisban és diabéteszes polineuropátiában az összes *R*-hullám latenciája hosszabb volt, de *ALS*-ben csak az *R2i* és *R2c* értékek különböztek jelentősen a kontroll csoporthoz

viszonyítva. Ezért az *ALS* és a többi vizsgált betegség közötti különbség az *RI* válasz tekintetében volt.

4.1.3. A *BR* paraméterek és az *ALSFRS-R* közötti korreláció vizsgálata

Spearman-féle rangkorrelációt számítottunk ki az *ALSFRS-R* és a *BR* latenciák közötti kapcsolat értékelésére. Negatív korrelációt találtunk a változók között. Az *ALS*-ben szenvedő összes betegnél az alábbi eredményeket kaptuk: *RI* bal oldali latencia: $\rho = -0,95$, $p < 0,0001$, *R2i* bal oldali latencia: $\rho = -0,61$, $p = 0,001$, *R2c* bal oldali latencia: $\rho = 0,82$, $p < 0,0001$, *RI* jobb oldali latencia: $\rho = 0,90$, $p < 0,0001$, *R2i* jobb oldali latencia: $\rho = 0,83$, $p < 0,0001$, *R2c* jobb oldali latencia: $\rho = 0,80$, $p < 0,0001$, az eredmények azt mutatják, hogy a bal oldali *RI* latencia és az *ALSFRS-R* között nagyon erős negatív korreláció van, míg a jobb oldali latenciák esetében erős pozitív korrelációk figyelhetők meg. A bulbáris kezdetű betegek esetében az alábbi eredményeket kaptuk: *RI* bal oldali latencia: $\rho = 0,90$, $p = 0,005$, *R2i* bal oldali latencia: $\rho = 0,93$, $p = 0,002$, *R2c* bal oldali latencia: $\rho = 0,84$, $p = 0,017$, *RI* jobb oldali latencia: $\rho = 0,96$, $p = 0,0008$, *R2i* jobb oldali latencia: $\rho = 0,94$, $p = 0,002$, *R2c* jobb oldali latencia: $\rho = 0,97$, $p = 0,0004$, az eredmények arra utalnak, hogy a bulbáris tünetekkel kezdődő *ALS* betegek esetében mindegyik latencia és az *ALSFRS-R* között erős pozitív korreláció van. A végtag kezdetű betegek esetében az alábbi eredményeket kaptuk: az *RI* bal oldali latencia: $\rho = 0,99$, $p < 0,0001$, *R2i* bal oldali latencia: $\rho = 0,96$, $p < 0,0001$, *R2c* bal oldali latencia: $\rho = 0,98$, $p < 0,0001$, *RI* jobb oldali latencia: $\rho = 0,98$, $p < 0,0001$, *R2i* jobb oldali latencia: $\rho = 0,97$, $p < 0,0001$, *R2c* jobb oldali latencia: $\rho = 0,97$, $p < 0,0001$, ezen eredmények arra utalnak, hogy a végtag kezdetű *ALS* betegek esetében mindegyik latencia és az *ALSFRS-R* között nagyon erős pozitív korreláció van.

II. Az *SFEMG* vizsgálat szerepe az *ALS* diagnosztikájában és a prognózis megítélésében

4.2.1. A *SFEMG* vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői

Az *SFEMG* vizsgálatba bevont 26 *ALS* beteg közül 12 fő nő volt, a medián életkoruk 62 év volt (45-78 év) és 14 fő férfi volt, a medián életkoruk 60 év volt (39-84 év) volt. Az egészséges

kontrollcsoport (N = 26) 12 nőből és 14 férfiból állt, tagjai életkor és nem szerint illeszkedtek a vizsgálati mintához. Két csoportot alakítottunk ki az *ALS* első klinikai tüneteinek megjelenése alapján. A vizsgált betegek közül 8 esetben a klinikai tünetek a bulbáris régióban kezdődtek, míg 18 betegnél a végtagokban jelentkeztek először. Az első tünetek megjelenésétől a vizsgálat időpontjáig eltelt idő a bulbáris csoportban átlagosan 6,5 hónap, míg a végtagi csoportban átlagosan 5,9 hónap volt. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket az alcsoportok között a nemek megoszlása és a betegség időtartama tekintetében. A bulbáris csoportban a betegek átlagosan több mint 10 évvel voltak fiatalabbak a végtagi kezdetű *ALS* csoport tagjaihoz képest.

Figyelembe véve, hogy az *ALS* tünetei jellemzően aszimmetrikusak, adataink összehasonlítása érdekében további alcsoportokat hoztunk létre a végtagon kezdődő kategórián belül. Ezekbe az alcsoportokba olyan betegek tartoztak, akiknek a jobb felső végtagja (JF), bal felső végtagja (BF), jobb alsó végtagja (JA) és bal alsó végtagja (BA) volt érintett elsőnek az *ALS* klinikai megjelenése során. Minden vizsgált betegünk jobbkezes volt, így nem hoztunk létre domináns - és nem domináns végtagi csoportokat. Az *ALSFRS-R* alapján a BF és JF csoportok összehasonlításakor nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget. Ugyanakkor szignifikáns különbségeket figyeltünk meg, amikor a BF csoportot hasonlítottuk össze az összes többi alcsoporttal. Hasonlóképpen szignifikáns különbséget találtak a JF csoportok között. Az eredményeink alapján a BF alcsoportba tartozó *ALS* betegek mutatták a legenyhébb klinikai tüneteket, míg a bulbáris alcsoportba tartozó betegeknél voltak legsúlyosabbak voltak az *ALS* klinikai tünetei.

Az alcsoportokat az ED izom *MRC*-erősségi pontszáma alapján is összehasonlítottuk, mind a bal, mind a jobb oldalon, az alcsoportok közötti különbségek nem voltak szignifikánsak mértékűek, a *m. ED* *MRC*-pontszámait tekintetében

4.2.2. A SFEMG vizsgálat eredményei az *ALS* betegek különböző csoportjaiban Az első vizsgált izom a *m. ED* (extensor digitorum) volt, ahol az egészséges kontrollcsoport átlagos *jitter* értéke $32,5 \pm 2,8$ ms volt, megnyúlt *jitter* és blokk nem volt kimutatható, az *FD* érték pedig $1,3 \pm 0,1$ volt. Ezzel szemben a 26 *ALS* beteg esetében az átlagos *jitter* magasabb volt, $54,4 \pm 0,4$ ms, a megnyúlt *jitter* aránya $30,9\% \pm 14,2\%$, a blokk aránya pedig $15,4\% \pm 10,7$

volt, míg az *FD* érték $2,6 \pm 0,45$ volt. Az *ALS* betegek csoportjait tovább bontottuk az eredményeket bulbáris és végtag-indulású csoportokra. A bulbáris-indulású csoport ($N = 8$) esetében az átlagos *jitter* értéke $56,74 \pm 4,42$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $39,38\% \pm 16,69\%$, a blokk aránya $16,88\% \pm 11,93\%$, és az *FD* érték $2,38 \pm 0,35$ volt. A végtag-indulású csoport ($N = 18$) átlagos *jitter* értéke $53,34 \pm 3,4$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $27,11\% \pm 11,59\%$, a blokk aránya $14,72\% \pm 10,36\%$, és az *FD* érték $2,66 \pm 0,47$ volt. A *p*-értékek minden esetben <0001 voltak, ami statisztikailag szignifikáns különbségekre utal.

A második vizsgált izom a *m. orbicularis oculi* volt, ahol az egészséges kontrollcsoport ($N = 26$) átlagos *jitter* értéke $35,7 \pm 2,8$ ms volt, megnyúlt *jitter* és blokk nem volt regisztrálható, az *FD* érték pedig $1,2 \pm 0,1$ volt. Az *ALS* betegek esetében ($N = 7$) az átlagos *jitter* $51,5 \pm 3,0$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $23,6\% \pm 11,1\%$, a blokk aránya $15,7\% \pm 37$ volt, és az *FD* érték $2,2 \pm 0,23$ volt. A bulbáris-indulású csoport ($N = 2$) esetében az átlagos *jitter* $53,4 \pm 33,9$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $32,5\% \pm 10,61\%$, a blokk aránya $22,5\% \pm 17,68\%$, és az *FD* érték $2,1 \pm 0,28$ volt. A végtag-indulású csoport ($N = 5$) átlagos *jitter* értéke $42,68 \pm 13,86$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $26,67\% \pm 5,77\%$, a blokk aránya $13,0\% \pm 12,04\%$, és az *FD* érték $2,2 \pm 0,23$ volt. A *p*-értékek mindhárom esetben <0001 voltak, jelezve a statisztikailag szignifikáns különbségeket.

A harmadik vizsgált izom a *m. frontalis* volt, ahol az egészséges kontrollcsoport ($N = 26$) átlagos *jitter* értéke $37,9 \pm 2,6$ ms volt, megnyúlt *jitter* és blokk nem volt regisztrálható, az *FD* érték pedig $1,3 \pm 0,13$ volt. Az *ALS* betegek esetében ($N = 8$) az átlagos *jitter* $51,24 \pm 2,4$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $23,75\% \pm 6,94\%$, a blokk aránya $23,13\% \pm 8\%$, és az *FD* érték $2,14 \pm 0,15$ volt. A bulbáris-indulású csoport ($N = 4$) esetében az átlagos *jitter* $51,78 \pm 11,6$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $26,25\% \pm 4,79\%$, a blokk aránya $27,5\% \pm 5,0\%$, és az *FD* érték $2,18 \pm 0,13$ volt. A végtag-indulású csoport ($N = 4$) átlagos *jitter* értéke $45,7 \pm 13,2$ ms volt, a megnyúlt *jitter* aránya $25,0\% \pm 5,0\%$, a blokk aránya $18,75\% \pm 8,54\%$, és az *FD* érték $2,1 \pm 0,18$ volt. A *p*-értékek <0001 voltak, jelezve a szignifikáns különbségeket.

4.2.3. A SFEMG paraméterek és funkcionális skálák közötti korreláció vizsgálata Az *ALSFRS-R* és a *m. ED SFEMG*-vizsgálatának eredményeit összehasonlítva szignifikáns negatív korrelációt találtunk mind a megnyúlt *jitter* százalékos aránya ($r = -0,953$), mind a blokk

százalékos aránya tekintetében ($r = -0,829$) ($p < 0,001$ minden esetben). Az *FD* pozitívan korrelált az *ALSFRS-R*-rel ($r = 0,919$, $p < 0,001$). Minden eredmény nagyon erős korrelációt mutatott. Szignifikáns korrelációt észleltünk a megnyúlt *jitter* aránya és az *FD* között is ($r = 0,89$, $p < 0,001$). Mivel a *m. ED* esetében az *SFEMG* vizsgálatot minden esetben jobb oldalon végeztük el, ezért az *SFEMG* paraméterek elemzését elvégeztünk a JF indulású *ALS* betegcsoport nélkül is, szignifikáns korrelációt ($p < 0,0001$) találtunk a megnyúlt *jitter* aránya ($r = -0,96$), a blokk aránya ($r = -0,824$) az *ALSFRS-R* pontszámok tekintetében. Az *FD* pozitívan korrelált az *ALSFRS-R*-rel ($r = 0,901$, $p < 0,001$).

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a frontális izom *SFEMG*-vizsgálatából kapott következő mutatók és az *ALSFRS-R* között: az átlagos *jitter* esetében $r = -0,805$; $p < 0,01$; a megnyúlt *jitter* aránya esetében $r = -0,798$; $p = 0,02$ (8. ábra); valamint a blokk aránya tekintetében $r = -0,877$; $p = 0,004$. Az *FD* pozitívan korrelált az *ALSFRS-R*-rel ($r = 0,798$; $p = 0,02$)

Az *ALSFRS-R* és az orbicularis oculi izom *SFEMG*-vizsgálatának mutatói között szignifikáns negatív korrelációt találtunk az átlagos *jitter* ($r = -0,964$), és a megnyúlt *jitter* aránya ($r = 0,954$) és a blokk aránya ($r = -0,963$) esetében, mindegyik $p < 0,001$. Ezek az eredmények nagyon erős korrelációt mutatnak. Hasonlóan a *m. ED* és a *m. frontalis* esetében tapasztaltakhoz, az *FD* ebben az esetben is pozitív korrelációt mutatott az *ALSFRS-R*-rel ($r = 0,918$; $p < 0,01$), ami szintén nagyon erős korrelációt jelez.

Mivel az *ED* vizsgálatát minden beteg esetében a jobb oldalon végeztük, eredményeiket összehasonlítottuk az *ED* jobb oldali *MRC*-pontszámával. Az *ED* izomerő és a következő három *SFEMG* paraméter szignifikáns negatív korrelációt mutatott: átlagos *jitter* ($r = -0,441$; $p = 0,02$, mérsékelt korreláció), megnyúlt *jitter* aránya ($r = -0,469$; $p = 0,02$, mérsékelt korreláció) és blokk aránya ($r = -0,729$; $p < 0,001$, erős korreláció). A JF kezdetű csoportot az elemzésből kizárva hasonló tendenciájú eredményeket kaptunk, bár az értékek nem érték el a szignifikancia határát. Míg az orbicularis oculi izomban minden mért mutató esetében szignifikáns kapcsolat volt az *ED* izom *MRC*-pontszámával, addig a frontális izomban csak a megnyúlt *jitter* % tekintetében volt ilyen kapcsolat, az *FD* és a blokk % esetében nem. A betegség időtartama nem mutatott szignifikáns korrelációt az *ALSFRS-R*-rel a vizsgált kohorszban.

5. MEGBESZÉLÉS

I. BR-rel kapcsolatos vizsgálatok

5.1.1. A BR vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői

Az általunk vizsgált ALS betegek többsége enyhe vagy mérsékelt neurológiai tünetekkel rendelkezett, de a nemzetközi ALSFRS-R skála alapján funkcionális állapotuk összességében inkább a közepesen előrehaladott stádiumba tartozott. Nem találtunk szignifikáns különbséget az ALSFRS-R státusz tekintetében a bulbáris kezdetű és végtagi indulású ALS betegek csoportjai között. Négy súlyos állapotú beteg neurológiai és neurofiziológiai vizsgálata sajnos a betegség későbbi stádiumában történt meg; náluk az ALS definitív diagnózisát csak a súlyos neurológiai tünetek megjelenésekor állapították meg. Az ALS alcsoportjait elemezve, a bulbárisan kezdődő csoportban a betegek fiatalabbak és munkaképes korúak voltak, de a másik két csoportban sem volt az életkor kiugróan magas

5.1.2. A BR vizsgálat eredményei az ALS-ben és egyéb perifériás neurológiai kórképekben

Az egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva minden ALS-es betegünkönél kórosan megnyúlt R válasz latenciákat lehetett regisztrálni a BR vizsgálat során, amelyek részletes elemzése az alsó agytörzs formatio reticularis, illetve a lateralis tegmentumának szintjében kialakuló neurológiai károsodásokra hívták fel a figyelmet, annak ellenére, hogy képalkotó eljárásokkal (pl. koponya- és nyaki MRI) nem észleltünk strukturális eltérést a vizsgált ALS betegeink esetében.

Az ALS-es betegeink között hat olyan esetet találtunk, ahol a megnyúlt latenciájú, de mérhető R_{2i} válaszok ellenére nem volt kimutatható R_{2c} válasz. Ez a megfigyelésünk rávilágít az agytörzsi interneuronok jelentőségére az ALS patogenezisében, mivel ezek az interneuronok kulcsszerepet játszanak a BR vizsgálat során az R₂ válaszok létrejöttében és közvetítésében. Fizikális vizsgálataink során az ALS betegek 76%-ának nem voltak bulbáris vagy neurológiai tünetei, amelyek az agytörzsi struktúrák érintettségére utalnának. Ennek ellenére ezen betegek esetében is – hasonlóan a bulbáris tünetekkel rendelkezőkhöz – az ipsi- és kontralaterális R₂ hullámok latenciájának fokozatos megnyúlását és előrehaladott esetekben a

válaszpotenciálok eltűnését tapasztaltuk, ami az agytörzsi interneuronok érintettségére utal *ALS*-ben. *BR* vizsgálataink az *ALS* patogenezisében szerepet játszó interneuronális funkcióvesztésre utalnak, amit a TMS és a TST nemzetközi vizsgálatok eredményei is alátámasztanak. Ezekben az RMT, SICI és LICI csökkenése a motoros cortex hyperexcitabilitását jelzi, amit a gátló interneuronok kiesése magyaráz. E folyamatok jobb megértése segíthet feltárni az *ALS* és más neurodegeneratív betegségek neuropatológiai hátterét. Az *ALS* patogenezisében több tényező együttesen járul hozzá a motoros neuronok károsodásához, amelyek bár párhuzamosan zajlanak, eltérő stádiumban lehetnek. A gátló interneuronok funkcióvesztése kulcsszerepet játszik a fokozott cortikális ingerlékenység kialakulásában, amit az "dying back" és "dying forward" elméletek is alátámasztanak, melyek szerint a degeneráció az axonok vége felől indul a sejttest felé, vagy ezzel ellentétben a központi idegrendszer felől halad a periféria felé. Amikor a klinikai tünetek megjelennek és a diagnózis felállítható, nem tudjuk pontosan, hogy e neuropatológiai folyamatok melyik stádiumban vannak.

Az *ALS*-betegek *BR* válaszpotenciáljait összehasonlítva más perifériás idegrendszeri betegségekkel, egy jellegzetes, *ALS*-re típusos mintázat figyelhető meg, amely eltér más neurológiai kórképektől. Az *ALS* betegek *RI* válaszai, bár megnyúlt latenciával voltak regisztrálhatók, nem különböztek szignifikáns mértékben az egészséges kontroll csoporttal összevetve. Ezzel szemben myasthenia gravisban minden R válasz latencia szignifikáns mértékben megnövekedett volt, emellett Bell-paresisben a lézióval ipsilaterálisan megjelenő *RI* és *R2* válaszok latenciái szintén szignifikáns mértékű megnyúlást mutattak. Az *RI* válaszok kialakulásáért felelős agytörzsi struktúrák anatómiailag a pons és a medulla oblongata régiójában lokalizálódnak. Emellett azonban a magasabb kortikális központok, beleértve a szenzoros kérget és a basalis ganglionokat is, fontos szerepet játszanak az *RI* latenciák kialakulásában. Mindezeket, valamint a stroke-ban és egyéb centrális károsodással járó neurológiai kórképekben látott *BR* vizsgálatok eredményeit figyelembe véve az *RI* válaszok latenciáinak megtartott volta fontos szerepet játszik az *ALS* patogenezisének megértésében, különösen annak fényében, hogy az *RI* válaszok latenciái még a súlyos állapotú, valamint az előrehaladott stádiumú *ALS* betegeink esetében is mérsékelt megnyúlást mutattak. Az *ALS*-ben azonban az *RI* válaszok latenciáinak viszonylagos megtartottsága, az

R2 válaszok latenciáinak progresszív megnyúlása, valamint az *R2* válaszok eltűnése egyedi mintázatot ad, amely elkülöníthető más neurológiai betegségekben látottaktól.

4.1.4. A BR paraméterek és az ALSFRS-R közötti korreláció vizsgálata

A *BR* vizsgálatok *R2* válaszok latenciáit és az *ALS* betegek funkcionális állapotát elemezve láthatjuk, hogy az ipsi és kontralaterális *R2* válaszok korrelációt mutatnak az *ALSFRS-R* pontszámaival, így a *BR* vizsgálat lehetséges eszközzé válik a betegség lefolyásának nyomon követésére és betegség prognózisának individuális megítélésére. Az *ALS* betegek alcsoportjait elemezve a *BR* válaszpotenciálok latenciái a bulbáris tünetekkel induló *ALS* alcsoportban voltak a leginkább megnövekedettek. A végtagi indulású *ALS* betegeket további alcsoportokra bontva szignifikáns mértékű különbségeket találtunk a JF és a JA indulású alcsoportok között a *BR* latenciák és az *ALSFRS-R* értékek kapcsolatát tekintve. A JA csoportban a *BR* válaszok latenciáinak megnyúlása kifejezettebb volt a JF csoporthoz képest, továbbá a JA alcsoportba tartozó betegek *ALSFRS-R* értékei is alacsonyabbak voltak. Ennek a megfigyelésnek az *ALS* patogenezisében van jelentősége, mivel az *ALS*-ben a klinikai tünetek aszimmetrikus eloszlása fontos, és a végtagi dominancia jelentős szerepet játszhat a neuropatológiai folyamatokban, mert különböző mértékű neuronális vulnerabilitásra utalhat. Az *ALS* klinikai tüneteit és a betegek prognózisát vizsgáló nemzetközi klinikai vizsgálatok szerint az alsó végtagon domináló tünetek esetén rosszabb az *ALS* prognózisa, melyet az eddigi kutatások a tromboembóliás betegségek és a motilitás elvesztéséből eredő fertőzések fokozott kockázata magyaráz. A *BR* vizsgálataink eredményei arra világítanak rá, hogy az alsóvégtagokban kezdődő *ALS* betegcsoportok rosszabb prognózisának hátterében nem csupán a másodlagos szövödmények lehetnek felelősek, hanem komplex neuropatológiai folyamatok magyarázhatják, melyek feltérképezése további vizsgálatokat igényel.

II. Az SFEMG vizsgálat szerepe az ALS diagnosztikájában és a prognózis megítélésében

5.2.1. A SFEMG vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői

Az *ALS* csoport betegeinek demográfiai adatait áttekintve a vizsgálatunkban az egyetlen szignifikáns különbség a bulbárisan kezdetű és a végtagi indulású *ALS* alcsoportok között az átlagéletkor volt. A bulbáris indulású alcsoport betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak. Az *ALS* betegek különböző alcsoportjaiban a betegség első tünete és a betegek neurofiziológiai laboratóriumba történő beutalása között eltelt idő szignifikánsan nem különbözött. Az *ALS* betegek alcsoportjaiban a betegség időtartama nem mutatott szignifikáns korrelációt a funkcionális állapottal, ami azonban a minta méretéből adódhat, mivel négy, bulbáris indulású alcsoportba tartozó beteg esetében a progresszió nagyon gyors volt. Az *ALS* aszimmetrikus kórkép, ezért a végtagi indulású alcsoportokat tovább bontottuk JF, JA, BF és BA csoportokra a demográfiai, klinikai és *SFEMG* paraméterek összehasonlítása céljából. A tünetek súlyossága nem mutatott különbséget a két oldal között. Az alsó végtagon jelentkező tüneteknél volt a leghosszabb idő a megjelenéstől a beutalásig, de ez nem volt szignifikáns. Az *ALSFRS-R* eredmények alapján a legrosszabb klinikai kimenetelre a két alsó végtagi csoportban (BA, JA) utaló alacsony pontszámokat találtuk, amelyek hasonlóan a bulbáris kezdetű *ALS* betegekhez

5.2.2. A *SFEMG* vizsgálat eredményei az *ALS* betegek különböző csoportjaiban Annak ellenére, hogy a mimikai izmok klinikailag nem voltak érintettek, az egészséges kontrollok *SFEMG* paramétereikhez képest minden *ALS* betegnél szignifikáns különbségeket figyeltünk meg az *ALS* betegek átlagos *jitter*-ei, a megnyúlt *jitter*ek, illetve a blokkok százalékos arányát, valamint az *FD*-t illetően. Ezek a paraméterek különösen hasznosak lehetnek az *ALS* korai szakaszában, valamint, ha a diagnózis bizonytalan, például mert a betegnek más etiológiai okból - pl. diabetes mellitus- szenzoros neuropátiája is van az *ALS*-re gyanús kliniai tünetekkel egyidejűleg. A mimikai izmok *SFEMG* vizsgálatának beépítése az *ALS* átvizsgálási protokolljában logikus szempont lehet, mivel nem várjuk, hogy például az *FD* a mimikai izmokban megnyúlt lenne, például MMN vagy CIDP esetén. A három vizsgált izomban részletezett *SFEMG* paraméterek egymással való összevetése külön-külön a bulbáris és a végtagi kezdetű alcsoportok között a kis mintanagyság miatt nem értelmezhető egyértelműen.

5.2.3. A *SFEMG* paraméterek és a funkcionális skálák közötti korreláció vizsgálata

Az *ALS* betegek *SFEMG*-vizsgálatainak paramétereit az *ALSFRS-R*-rel és a *m. ED*-re vonatkoztatott *MRC*-pontszámmal is korreláltuk. Eredményeink szignifikáns negatív

korrelációt mutattak ki a funkcionális státusz és az átlagos *jitter*, a megnyúlt jitterek százalékos aránya és a blokkok százalékos aránya között. Ezzel szemben az *FD* szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a funkcionális skálákkal, ami az *FD* értékek fokozatos csökkenését jelezte a betegség előrehaladtával. Feltételezzük, hogy az *SFEMG* vizsgálatok paraméterei egy adott betegnél egy adott időpontban hozzájárulhatnak a betegség individuális prognózisának becsléséhez, mivel korrelálnak az *ALSFRS-R*-rel, amely prognosztikai tényezőnek számít. Az *FD* érték növekedése reinnervációra utalhat, mielőtt az izombiopszia szövettani eredményei ezt megerősítenék. Ez a szomszédos izomrostok lehetséges ephaptikus aktivációjának következményeként is értelmezhető, ami megnövekedett *FD*-t eredményez, amely az *ALS* neuropatogenezisének ezen pontján nem feltétlenül igazolható még a szövettani mintákban. Mindezeket figyelembe véve eredményeink arra utalnak, hogy az *FD*-t és a megnyúlt jitterek százalékos arányát mindig kombináltan, együtt szükséges elemezni, mert így ez a két paraméter együtt jobb prognosztikai biomarkerként szolgál. Minden korreláció ezen két paraméter és az *ALSFRS-R* között szignifikáns volt az ED, valamint az orbicularis oculi izmokban. A frontális izom esetében a tendencia hasonló volt, azonban korreláció nem érte el a szignifikancia szintjét, melyet feltehetően az alacsony esetszám magyaráz.

Az *SFEMG* paraméterek és az *ALSFRS-R* közötti korreláció vizsgálata során az *ALSFRS-R* pontszám 30-as értékénél figyeltünk meg egy kritikus pontot az *ALS* neuropatológiájában. Ezen a ponton a megnövekedett jitterek százalékos aránya magas, de az *FD* már alacsony a betegség ezen stádiumában. Ez a jelenség azt a neuropatológiai folyamatot jelezheti, ahol a reinnervációs kapacitások kimerülnek, ami az *FD* csökkenésével jár, ugyanakkor a megnyúlt jitterek százalékos aránya a denervációs folyamatok további progrediálására utal. Mivel ebben a szakaszban a denervációs folyamatok dominálnak, súlyos instabilitás figyelhető meg a neuromuszkuláris átmenetben, amit az *ALSFRS-R* pontszám is jelez. A betegség ezen stádiumában valószínűleg a szupportív terápiák pozitív hatásai is elmaradnak a korábbi funkcionális állapothoz képest. Az *SFEMG* vizsgálatainknak ezen megfigyelése arra utal, hogy az *ALS* neuropatomechanizmusa során a neuromuszkuláris junkció remodellingje dinamikus zajlik, melyet az *SFEMG* paraméterek változásai is tükröznek. Az *SFEMG* tehát segíthet az

ALS prognózisának megállapításában, különösen akkor, ha a funkcionális klinikai skálákkal együtt alkalmazzuk.

A mimikai izmok *SFEMG* vizsgálata és az eredmények értékelése fontos az *ALS* patomechanizmusának megértése szempontjából. A végtagizmokkal ellentétben az extraocularis izmok megkíméltek maradnak az *ALS* lefolyása során, melynek oka a Wnts expressziójának különbsége a mimikai izomzat és a test egyéb régióinak izmai között. A Wntfehérjék családja szerepet játszik a neuromuszkuláris junctio fejlődésében és regenerációjában mind az extraocularis, mind a végtagi izmokban. Azonban az *ALS* patomechanizmusa során a Wnts fehérjék az extraocularis izmok esetében csak a betegség előrehaladott stádiumaiban lesznek érintettek. Feltehetően a „dying back” mechanizmus, valamint a Piezo2 fehérjék mikrosérülései lehetnek a mögöttes patomechanizmusok. Kutatásunk során az *ALS*-betegeken végzett *SFEMG* vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a kombinált *jitter* és *FD* elemzés segítségével a patológiás elváltozások már a klinikai tünetek megjelenése előtt, szubklinikus fázisban kimutathatók. Különösen az orbicularis oculi izom esetében, amely az *ALS*-ben használt funkcionális skálákkal szignifikáns korrelációt mutat, ideális indikátorizom lehet a korai neurofiziológiai rendellenességek alátámasztására és az individuális prognózis meghatározására az *ALS* betegek esetében.

6. Összefoglalás

Az *ALS* progresszív, jelenleg nem gyógyítható betegség. Ezért minden olyan diagnosztikus vizsgálat fontos, amely közelebb visz a betegség pathomechanizmusának a megismeréséhez és a korai diagnózishoz. Jelenlegi tanulmányunkban a *blink reflex* és az *SFEMG* jelentőségét vizsgáltuk. Eredményeink szerint *BR* vizsgálata az *ALSFRS-R*-rel való korrelációja révén prognosztikai és patofiziológiai szempontból is ígéretes neurofiziológiai diagnosztikai eszköz az *ALS*-ben, és biomarkerként is szolgálhat. A *BR* vizsgálat eredményei rávilágítanak az agytörzsi interneuronok központi szerepére az *ALS* patogenezisében. Az agytörzsi interneuronok károsodása, amely a *BR* válaszok latenciáinak megnyúlásában és az *R2* válaszok eltűnésében nyilvánul meg, valószínűleg hozzájárul az *ALS* klinikai tüneteinek kialakulásához és progressziójához. A *BR* latenciák különböző neurológiai betegségekben végzett vizsgálata

alapján megállapítható, hogy az *ALS* esetén az *R1* válaszok latenciáinak viszonylagos megtartott volta, az *R2* válaszok latenciáinak progresszív megnyúlása, valamint az *R2* válaszok eltűnése jellegzetes mintázatot mutat, amely segít elkülöníteni az *ALS*-t más neurológiai betegségektől. Az *SFEMG* lehetővé teszi az *ALS* neuropatogenezisében kialakuló denervációsreinnervációs folyamatok feltárását, valamint a vizsgálati paraméterek és az *ALS* funkcionális skálák közötti korrelációk elemzését. Az *SFEMG* vizsgálatok során az adatok *jitter* és *FD* kombinált elemzése adja a legjobb korrelációt a klinikai skálákkal, ezáltal alkalmas módszer lehet az individualis prognózis meghatározásában. A *m. ED* vizsgálata mellett az orbicularis oculi izom vizsgálata ígéretes, mivel itt már szubklinikus állapotban is elváltozások mutathatók ki, és az eredmények szoros összefüggést mutattak a funkcionális skálákkal. Összességében a blink reflex és az *SFEMG* vizsgálatok hozzájárulnak az *ALS* patomechanizmusának jobb megértéséhez, és segíthetnek a betegség korai felismerésében, még a klinikai tünetek megjelenése előtt.

Új eredményeink

1. A *BR* vizsgálat alkalmas lehet az *ALS* korai, a még klinikailag nem érintett régiók esetében szubklinikus károsodások detektálására, mielőtt a klinikai tünetek megjelenének.
2. Az *R2* válaszok latenciája jól korrelál az *ALSFRS-R* skálával, a *BR* vizsgálat hasznos lehet a betegség monitorozásának követésére és az individualis prognózis megítélésre.
3. Az *ALS* patogenezisében az agytörzsi interneuronok szerepe központi jelentőségű, amelyet a *BR* válaszok latenciáinak megnyúlása és az *R2* válaszok eltűnése is alátámaszt.
4. A *BR* eltérések mintázata erősítheti az *ALS* diagnózis gyanúját.
5. Az *SFEMG* vizsgálat értékes eszköz az *ALS* diagnózisának támogatásában, valamint az *ALS* neuropathomechanizmusának a pontosabb megítélésében, mivel értékes információt szolgáltat a denervációról és reinnervációs kapacitásról.
6. Az *SFEMG* vizsgálatok során az adatok *jitter* és *FD* kombinált elemzése adja a legjobb korrelációt a klinikai skálákkal, ezáltal alkalmas eszköz lehet az individualis prognózis meghatározásának.

7. Az *m.ED* mellett az *m. orbicularis oculi* is ideális indikátorizom lehet a korai neurofiziológiai rendellenességek alátámasztására és az individuális prognózis meghatározására az *ALS* betegek esetében, mivel az *ALS*-ben használt funkcionális skálákkal szignifikáns korrelációt mutat.

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Fekete Klára Edit tanárnőnek, aki nagy türelemmel és tanácsaival támogatott végig a kutatásaim során. Nélküle nem indultam volna el a tudományos munka irányába, emellett bevezetett a neurofiziológiai vizsgálatok világába, megszerettetve velem a diagnosztikai vizsgálatokat, amelyek a szakmai életemben mind a mai napig meghatározóak. Mindig igyekezett átadni azt a kitartást és szakmai alázatot, amely nélkülözhetetlen a betegek ellátása során, különösen a súlyos állapotú *ALS* betegek esetében.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Fekete István professzor úrnak is, aki az első munkanapomtól kezdve kellő határozottsággal, de mindig következetesen mutatott irányt a neurológia világában, hogy ne csak a mindennapi orvosi teendők terén, hanem a tudományos munka és az élet fontos dolgaiban is jobbbá váljak.

Hálásan köszönöm Dr. Horváth László adjunktus úrnak, hogy bármikor számíthattam rá, és mindig ellátott hasznos tanácsaival és iránymutatásaival, amelyek a tudományos munkám során nélkülözhetetlenek voltak.

Köszönöm Dr. Berényi Ervin professzor úrnak, hogy lehetőséget adott nekem a diagnosztika világában való kiteljesedésre, és hogy a szakma iránti lelkesedésével és szemléletével önkéntelenül is példát mutat a fiatalabb generációknak.

Köszönettel tartozom Csiba László professzor úrnak és Oláh László professzor úrnak akik a Neurológiai Tanszék vezetőjeként lehetővé tették a munkám elvégzését, valamint minden dolgozónak és betegnek, akik részt vettek a vizsgálatokban.

Végül, de nem utolsósorban, hálás köszönettel tartozom feleségemnek és kislányomnak, akik folyamatosan támogattak a munkám során és a mindennapokban is.

8. Közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/431/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Rostás Róbert
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Rostás, R.**, Fekete, I., Horváth, L., Márton, S., Fekete, K.: Correlation of single-fiber electromyography studies and functional status in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Open Med.* 19 (1), 1-13, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/med-2024-0990>
IF: 1.7 (2023)
- Rostás, R.**, Fekete, I., Horváth, L., Fekete, K.: Blink Reflex Examination in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Compared to Diseases Affecting the Peripheral Nervous System and Healthy Controls. *Brain Sci.* 13 (10), 1-16, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci13101384>
IF: 2.7





További közlemények

3. Csikai, E., Andrejkovics, M., Balajthy-Hidegh, B., Hofgárt, G., Kardos, L., Diószegi, Á., **Rostás, R.**, Czuriga-Kovács, K. R., Csongrádi, É., Csiba, L.: Influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on reversibility of alterations in arterial wall and cognitive performance associated with early hypertension: a follow-up study.
Medicine (Baltimore). 98 (34), 1-9, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016966>
IF: 1.552

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,952

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,4**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.08.23.

