

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Kozák Márk

**Vizsgálatok a neuromuszkuláris
junktó egészség és kóros
állapotaiban**

Témavezető: Dr. Boczán Judit

**DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2026**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Kozák Márk

**Vizsgálatok a neuromuszkuláris
junktó egézséges és kóros
állapotaiban**

Témavezető: Dr. Boczán Judit



**DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2026**

TARTALOMJEGYZÉK

1.	BEVEZETÉS	8
2.	IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	11
2.1	<i>A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ FOGALMA, FELÉPÍTÉSE ÉS MŰKÖDÉSE</i>	11
2.2	<i>NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ FEJLŐDÉSE ÉS ÉRÉSE</i>	15
2.2.1	KEZDETI FEJLŐDÉSI SZAKASZ.....	15
2.2.2	POSZTSZINAPTIKUS ÉRÉS	16
2.2.3	PRESZINAPTIKUS ÉRÉS	18
2.3	<i>A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ JELLEMZÉSÉRE HASZNÁLT ELEKTROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK</i>	19
2.4	<i>A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ MŰKÖDÉSZAVARAI</i>	24
2.5	<i>A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ VIZSGÁLATA GYERMEKKORBAN</i> ..	26
2.6	<i>A MYASTHENIA GRAVIS ÉS A MYOSITIS</i>	27
2.7	<i>A D-VITAMIN SZEREPE</i>	31
3.	CÉLKÍTŰZÉSEK	32
4.	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	33
4.1	<i>A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN</i>	33
4.1.1	RÉSZTVEVŐK	33
4.1.2	RNS VIZSGÁLAT KIVITELEZÉSE	33
4.1.3	STATISZTIKAI ELEMZÉS	35
4.2	<i>MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN</i>	36
4.2.1	RÉSZTVEVŐK	36
4.2.2	NEUROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK	36
4.2.3	SZEROLÓGIAI VIZSGÁLATOK.....	36
4.2.4	KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK	37
4.2.5	IZOMBIOPSZIA.....	38
4.2.6	A BETEGEK KLASSZIFIKÁCIÓJA IDIOPÁTHIÁS GYULLADÁSOS MYOPATHIÁRA (IIM)	38
4.2.7	A MYASTHENIA GRAVIS SÚLYOSSÁGÁT ÉRTÉKELŐ SKÁLÁK.....	38
4.2.8	STATISZTIKAI ELEMZÉS	39
5.	EREDMÉNYEK.....	40
5.1	<i>A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN</i>	40
5.2	<i>MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN</i>	46
5.2.1	<i>EMELKEDETT CK-SZINT</i>	47

5.2.2.	<i>MSA/MAA ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE</i>	
	52	
5.2.3.	SZÉRUM D-VITAMIN KONCENTRÁCIÓK ALAKULÁSA.....	54
6.	MEGBESZÉLÉS.....	55
6.1.	<i>A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN.....</i>	<i>55</i>
6.2.	<i>MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN.....</i>	<i>59</i>
7.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	65
8.	SUMMARY.....	66
9.	ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	67
10.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	69
11.	TÁRGYSZAVAK.....	70
12.	IRODALOMJEGYZÉK.....	71
	12.1. HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	71
	12.2. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ ÉS EGYÉB IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK HITELESÍTETT LISTÁJA	79
13.	FÜGGELÉK	80
	13.1. <i>MYASTHENIA GRAVIS COMPOSIT SKÁLA.....</i>	<i>80</i>
	13.2. <i>MGFA KLASSZIFIKÁCIÓ</i>	<i>81</i>

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

- ACh:** Acetilcolin (Acetylcholine)
- AChE:** Acetilcolin-észteráz (Acetylcholinesterase)
- AChR:** Acetilcolin receptor (Acetylcholine receptor)
- AChR AT:** Acetilcolin receptor elleni antitestek (Acetylcholine receptor antibodies)
- ADP:** Adenozin-difoszfát (Adenosine diphosphate)
- ASys:** Antiszintetáz szindróma
- BDNF:** Agyi eredetű neurotróf faktor (Brain-derived neurotrophic factor)
- ChAT:** Kolin-acetil-transzferáz (Choline acetyltransferase)
- CMAP:** Összegzett izomválasz – ideg ingerlésére adott több izomrost akciós potenciálja (Compound muscle action potential)
- CMS:** Veleszületett myastheniás szindrómák (Congenital myasthenic syndromes)
- COLQ:** Aszimmetrikus acetilcolinészteráz kollagén-szerű farok alegysége (Collagen-like tail subunit of asymmetric acetylcholinesterase)
- DM:** Dermatomyositis (Dermatomyositis)
- DOK7:** Dokkoló fehérje 7 (Docking protein 7)
- ECM:** Extracelluláris mátrix (Extracellular matrix)
- EEG:** Elektroencefalográfia (Electroencephalography)
- EKG:** Elektrokardiográfia (Electrocardiography)
- EMG:** Elektromyográfia (Electromyography)
- ENG:** Elektroneurográfia (Electroneurography)
- EPP:** Véglemez-potenciál (End-plate potential)
- FGF7/10/22:** Fibroblaszt növekedési faktor 7/10/22 (Fibroblast growth factor 7/10/22)
- GDNF:** Glia eredetű neurotróf faktor (Glial cell line-derived neurotrophic factor)
- GFPT1:** Glutamin-fruktóz-6-foszfát transzamináz (Glutamine–fructose-6-phosphate transaminase)
- HFRS:** Magas frekvenciájú repetitív idegingerlés (High-frequency repetitive nerve stimulation)
- HRCT:** Nagy felbontású számítógépes tomográfia (High-resolution computed tomography)
- IBM:** Zárványtestes myositis (Inclusion body myositis)
- ICI:** Immun-ellenőrzőpont gátló (Immune checkpoint inhibitor)
- IgG:** Immunglobulin G (Immunoglobulin G)

IL: Interleukin (Interleukin)

IIM: Idiopáthiás inflammatorikus myopathia (Idiopathic inflammatory myopathy)

IMNM: Immunmediált nekrotizáló myopathia (Immune-mediated necrotizing myopathy)

IVIg: Intravénás immunglobulin (Intravenous immunoglobulin)

JMG: Gyermekkori myasthenia gravis (Juvenile myasthenia gravis)

LAMB2: Laminin béta 2 alegység (Laminin subunit beta 2)

LEMS: Lambert–Eaton myastheniás szindróma (Lambert–Eaton myasthenic syndrome)

LOMG: Késői kezdetű myasthenia gravis (Late-onset myasthenia gravis)

Lrp4: Alacsony denzitású lipoprotein-receptorhoz kapcsolódó fehérje 4 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 4)

MAP: Izomrost akciós potenciál (Muscle action potential)

MAA: Myositis-asszociált antitest (Myositis-associated antibody)

MEPP: Miniatur véglemez-potenciál (Miniature end-plate potential)

MGC: Myasthenia gravis kompozit skála (Myasthenia Gravis Composite Scale)

MG: Myasthenia gravis (Myasthenia gravis)

MPSP: Miniatur posztzinaptikus potenciál (Miniature postsynaptic potential)

MRI: Mágneses rezonanciás képalkotás (Magnetic resonance imaging)

MSA: Myositis-specifikus antitest (Myositis-specific antibody)

MuSK: Izomspecifikus kináz (Muscle-specific kinase)

MuSK AT: Izomspecifikus kináz elleni antitestek (Muscle-specific kinase antibodies)

nAChR: Nikotinos acetilkolin receptor (Nicotinic acetylcholine receptor)

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (National Health Insurance Fund of Hungary)

NMJ: Neuromuszkuláris junkció (Neuromuscular junction)

NMT: Neuromuszkuláris transzmisszió (Neuromuscular transmission)

NP-LEMS: Nem-paraneoplasziás Lambert–Eaton myastheniás szindróma (Non-paraneoplastic Lambert–Eaton myasthenic syndrome)

Pi: Szervetlen foszfát (Inorganic phosphate)

P-LEMS: Paraneoplasziás Lambert–Eaton myastheniás szindróma (Paraneoplastic Lambert–Eaton myasthenic syndrome)

PM: Polymyositis (Polymyositis)

RA: Reumatoid artritisz (Rheumatoid arthritis)

RAPSYN: Receptorhoz kapcsolt szinaptikus fehérje (Receptor-associated protein of the synapse)

RNS: Repetítív ideg ingerlés (Repetitive nerve stimulation)

RyR: Rianodin-receptor (Ryanodine receptor)

SD: Szórás (Standard deviation)

SF-EMG: Egyrostos elektromyográfia (Single-fiber electromyography)

SM: Sclerosis multiplex (Multiple sclerosis)

SLE: Szisztémás lupus erythematosus (Systemic lupus erythematosus)

SpO₂: Perifériás oxigénszaturáció (Saturation of peripheral oxygen)

SR: Szarkoplazmatikus retikulum (Sarcoplasmic reticulum)

sSF-EMG: Stimulációs egyesrost elektromyográfia (Stimulated single-fiber electromyography)

STIR: Rövid tau inverzió gátlás (Short tau inversion recovery)

TGF β : Transzformáló növekedési faktor béta (Transforming growth factor beta)

Th2: T-segítő 2 (T-helper)

TNM: Átmeneti neonatalis myasthenia (Transient neonatal myasthenia)

TNF- α : Tumor nekrosis faktor alfa (Tumor necrosis factor alpha)

VGCC: Feszültségfüggő kalciumcsatorna (Voltage-gated calcium channel)

vSF-EMG: Akaratlagos egyesrost elektromyográfia (Voluntary single-fiber electromyography)

1. BEVEZETÉS

Számos betegség összefüggésbe hozható a neuromuszkuláris junkció (NMJ) funkciójának károsodásával és a kapcsolódó izomgyengeséggel, hipotóniával és izomsorvadással. Ezek a betegségek széles spektrumban fordulnak elő, a genetikai eredetű kórképektől kezdve az autoimmun és gyulladásos betegségekig, amelyek mind különböző diagnosztikai és terápiás megközelítést igényelnek gyermek- és felnőttkorban egyaránt [1].

Újszülöttekben vagy csecsemőkben az izomhipotónia és a vázizomzat csökkent funkciója neuromuszkuláris rendellenességekre, például veleszületett (kongenitális) myasthenia szindrómára (CMS) utalhat. Amennyiben myasthenia szindróma klinikai gyanúja merül fel, szerológiai vizsgálatot kell végezni az acetilkolin receptor (AChR) és Izom-specifikus-kináz (MUSK) ellenanyagokra. Antitest-negatív vagy CMS-re gyanús esetekben a neuromuszkuláris junkció funkcionális hibájának megerősítésére klinikai neurofiziológiai tesztek elvégzése alapvető fontosságú [2,3].

Első lépésként repetitív idegingerléses (RNS) tesztet ajánlanak, amely értékes eszköz a NMJ diszfunkció pre- és posztszinaptikus eredetének megkülönböztetésére, valamint a CMS-gyanús betegek további genetikai vizsgálatainak meghatározására. Egy másik lehetőség a stimulációs egyes-rost elektromyográfia (sSFEMG) alkalmazása, amely ugyan érzékenyebb módszer, de kevesebb információval szolgál a feltárt eltérések pontos helyéről, és jelentősebb szakértelmet kíván a vizsgálatot végző neurofiziológustól [4].

A gyermekgyógyászati esetekben e technikák alkalmazásának egyik fő nehézsége az, hogy a neuromuszkuláris junkció az újszülött-, csecsemő és kisgyermekkor során még fejlődési fázisban van. Morfometriai elemzések igazolták, hogy a posztszinaptikus membrán hossza, a posztszinaptikus terület nagysága, valamint a posztszinaptikus és preszinaptikus membránhossz aránya szignifikánsan alacsonyabb a 2 hónapos és 3 éves kor közötti gyermekeknél, mint a felnőtteknél [5].

A posztszinaptikus membránban elhelyezkedő, a neuromuszkuláris ingerület átvitelben alapvető fontosságú acetilkolin receptor alegység-összetétele az ember fejlődése során változik: míg főtális, újszülött- és csecsemőkorban a két α , egy β és egy δ mellett egy γ alegység alkot komplexet, addig a felnőtt kori formában a γ alegység helyett ϵ típus jelenik meg. Nem ismert, hogy ezek a szerkezeti változások milyen mértékben befolyásolják az NMJ funkcionális jellemzőit. Vizsgálatok kimutatták, hogy a 'train-of-four' érték, a poszt-tetánias facilitáció, valamint a "twitch-to-tetanus" arány jelentősen változik az élet első hónapjaiban és éveiben

[6]. Egyes kutatások azt is kimutatták, hogy a csecsemők neuromuszkuláris junkciói sokkal ellenállóbbak a depolarizáló izomrelaxánsokkal szemben, mint például a szukcinilkolin, összehasonlítva a nem depolarizáló izomrelaxánsok, például a tubokurarin hatásával [7].

A RNS életkorspecifikus normálértékeiben nincs egyetértés. Számos neurofiziológiai tankönyv és szakkikk javasolja a felnőttkori határértékek (10%-os csökkenés) alkalmazását az eltérés kimutatására. Az irodalomban mindössze öt publikáció foglalkozik egészséges gyermekek RNS vizsgálatával, amelyek közül néhány olyan technikákat használt, amelyek már nincsenek jelen a mai klinikai gyakorlatban [3,8].

Doktori értekezésem első felében általunk vizsgált gyermekek NMJ-jának repetitív idegingerléssel történő vizsgálata során nyert eredményéről és ezeknek az életkorral való összefüggéseiről szeretnék beszámolni.

A myasthenia gravis (MG) és az idiopáthiás inflammatorikus myopathia (IIM) ritka autoimmun betegségek, amelyek a vázizmokat érintik. Mindkét állapot izomgyengeséget okoz, ami megnehezíti a megkülönböztetésüket, ha egyidejűleg fordulnak elő. A két betegség ritkán, de megjelenhet egyszerre [9]. MG esetén az autoantitestek a neuromuszkuláris junkció komponenseit célozzák meg, leggyakrabban az acetilkolin receptort (a betegek 85%-ában) [9]. Anti-AChR-negatív esetekben MUSK (a betegek 6%-ában), lipoprotein-receptorhoz kapcsolt peptid 4 (anti-LRP4), rianodin receptor (RyR) és titin elleni antitestek is kimutathatók [10,11]. A thymus kóros elváltozásai fontos szerepet játszanak az MG patogenezisében, és az esetek több mint 50%-ában jelen vannak [11,12].

Az IIM négy fő klinikai csoportba sorolható: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immunmediált nekrotizáló myopathia (IMNM) és sporadikus inklúziós testes myositis (IBM). A klinikoszerológiai felosztás ugyanakkor további alcsoportként különíti el az antiszintetáz szindrómát (ASys), amely önálló klinikai fenotípusként gyakori megjelenésű. Myositis esetében a myositissel társult (MAA) és a myositis-specifikus (MSA) antitestek jelentősen segíthetnek a betegség osztályozásában [13]. Ezek az antitestek a klasszikus DM/PM-esetek körülbelül 75%-ában kimutathatók, de általában hiányoznak a szérumból MG esetén [14]. A myositis-specifikus antitestek többsége citoplazmatikus ribonukleoproteineket céloz meg, a hozzájuk kapcsolódó antitestek közé tartozik az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-SRP, anti-Mi-2 β és anti-Mi-2 α , míg a myositis-asszociált antitestek közé tartozik az anti-PM-Scl-75, anti-PM-Scl-100, anti-Ku és anti-Ro-52 [15]. Thymus elváltozás nem játszik szerepet ezekben a betegségekben [12].

Klinikai szempontból a MG és IIM tünetei számos szempontból hasonlóak. A két betegséget azonban megkülönböztetik az ocularis tünetek, amelyek MG-ban gyakoriak, míg IIM-ben gyakorlatilag hiányoznak [12]. Az izomgyengeség mindkét betegségben lehet generalizált vagy lokalizált, érintheti a bulbáris, légző-, axiális vagy proximális izmokat [11]. A MG-ban szenvedő betegek esetében az izomgyengeség a nap folyamán ingadozik és fizikai aktivitással fokozódik, míg az IIM betegeknél az izomgyengeség állandó intenzitású, fizikai aktivitással nem változik, de hetek/hónapok alatt fokozatosan súlyosbodik, és gyakran társul myalgiával. Emellett a szérum kreatin-kináz (CK) szintje általában emelkedett myositisben, míg MG esetén általában fiziológias [11,14].

A két betegség együttes előfordulása nagyon ritkának tűnik – a szakirodalomban mindössze körülbelül 50 esetet publikáltak (főként esettanulmányok). Ezek alapján elmondható, hogy korlátozott adatok állnak csupán rendelkezésre az IM előfordulási gyakoriságáról MG-s betegek körében [11]. Az ilyen esetek felismerése nagyon fontos, ugyanis a myasthenia gravis kezelése eltér a myositis kezelésétől. Myasthenia gravis esetén az elsőként választandó terápia a pyridostigmin, mely ACh-észteráz inhibitor és fokozza a transzmissziót a NMJ-ban, ezzel szemben myositisben az elsőként választandó terápia a szteroid. A páciensek mindkét kórképben igényelhetnek immunszuppresszív terápiát, azonban a myositissal ellentétben, MG-ban a hirtelen alkalmazott nagy dózisú szteroid az izomgyengeség exacerbációjához, myasthenias krízishez is vezethet [9].

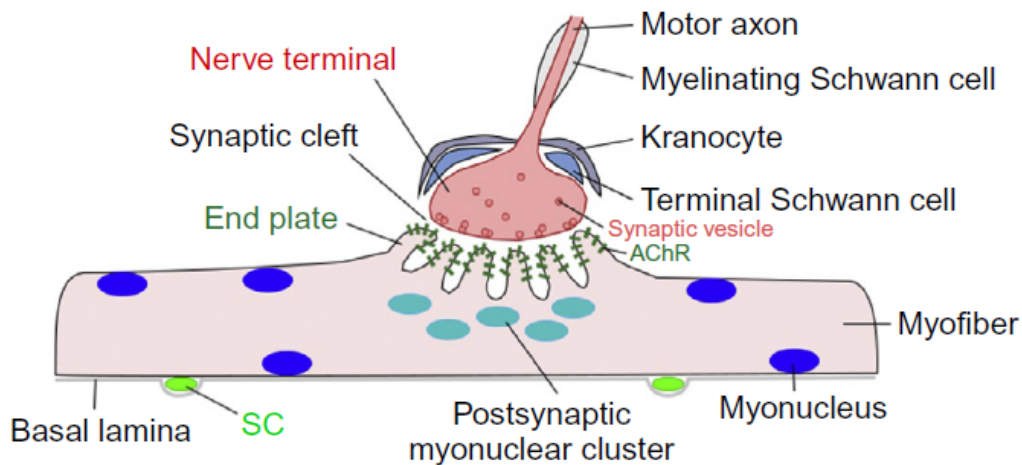
Az alacsony szérum D-vitamin szint jelentős szerepet játszik számos krónikus autoimmun betegség, például a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a rheumatoid arthritis (RA) és a sclerosis multiplex (SM) aktivitásában. Az IIM-ben szenvedő betegek szérum D-vitamin szintje szintén alacsonyabb. Számos publikáció számolt be alacsonyabb szérum D-vitamin szintről myastheniás betegeknél is [15–17].

Értekezésem második részében a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinikájának Neuromuszkuláris szakrendelésén kezelt myastheniás betegeknél észlelhető emelkedett szérum CK-szintek, az MSA és MAA pozitívítás, a csökkent D-vitamin szintek, valamint a definitív myositis vagy más átfedő neuromuszkuláris betegségek előfordulási gyakoriságát szeretném bemutatni.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ FOGALMA, FELÉPÍTÉSE ÉS MŰKÖDÉSE

A neuromuszkuláris junkció (NMJ) a motoneuronok és az izomrostok találkozási pontja, amely az idegrendszer és a vázizomzat közötti kapcsolatot biztosítja. Ezt az anatómiai struktúrát először Wilhelm Friedrich Kühne (1837–1900) német fiziológus írta le fénymikroszkópos szinten. A NMJ fő alkotóelemei a következők: az idegvégződés (preszinaptikus axonterminális), az ezzel szemben elhelyezkedő izomsejt membránja (posztzinaptikus motoros véglemez), valamint a közöttük lévő, körülbelül 50–70 nm szélességű szinaptikus rés [1,18–20].



1. ábra

A NMJ sejtjei alkotóelemei (Liu, 2018)

A NMJ-t többféle sejtípus alkotja: α -motoneuronok, harántcsíkolt izomrostok, terminális Schwann-sejtek, valamint egy negyedik lehetséges komponens, a kranocita (1. ábra) [21,22]. Az axonok lefutásuk során több oldalágat adnak le, melynek eredményeképpen egyetlen motoneuron több izomrostot is beidegez. A motoneuront és az általa beidegzett izomrostokat együttesen motoros egységnek nevezzük [18,23]. A periszinaptikus terminális Schwann-sejtek az axonterminálisok közvetlen közelében helyezkednek el, és olyan trófikus, adhéziós, valamint növekedési faktorokat termelnek, amelyek biztosítják az idegvégződések trófikus fenntartását és fejlődési stimulációját a NMJ kialakulása és regenerációja során. Emellett ezek a sejtek közreműködnek a neuromuszkuláris átvitel szabályozásában, valamint a NMJ szerkezeti és

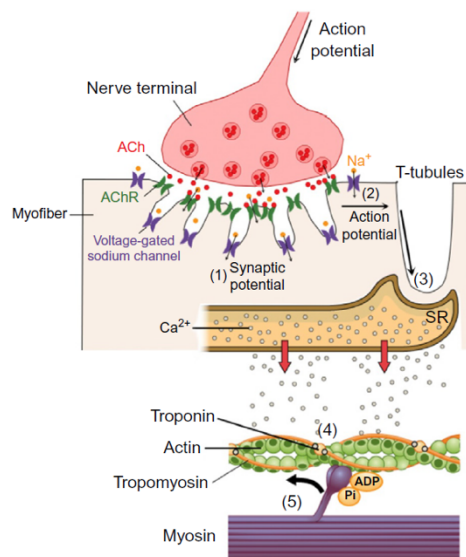
funkcionális stabilitásának hosszú távú fenntartásában. A kranociták (NMJ-capping sejtek) szintén fontos szerepet játszhatnak, mivel a neuromuszkuláris szinaptikus fejlődés, fenntartás és plaszticitás lehetséges moderátoraiként tartják számon őket [21,22,24,25].

A neuromuszkuláris transzmisszió (NMT) egy igen komplex folyamat, amely során az idegekből érkező elektromos impulzus hatására a preszinaptikus idegvégződésből acetilkolin (ACh) szabadul fel (kémiai folyamat), amelynek hatására a posztzinaptikus motoros véglemez depolarizálódik (elektromos folyamat), ennek tovaterjedése pedig az izomrost összehúzódását eredményezi (mechanikus jelenség) [26]. Az idegi impulzus hatására bekövetkező kémiai folyamatot Otto Loewi fedezte fel 1921-ben. Később pedig bizonyításra került, hogy az ingerületátvitel mediátora a már 1914-ben Sir Henry Hallett Dale által felfedezett acetilkolin, amelyet az axonplazmában található kolin-O-acetiltransferáz (ChAT) enzim szintetizál acetilkoenzim-A-ból és kolinból. A preszinaptikus axonterminálisban lévő ACh vezikulumokban, más néven kvantumokban raktározódik. A vezikulumok kisméretű (50 nm átmérőjű) lipid kettősrétegű szerkezetek, amelyeknek mindegyike 5-10 000 molekula ACh-t tartalmaz. Funkcionális szempontból 3 csoportba sorolhatók: 1) *elsődleges készlet vagy primer pool*: körülbelül 1 000 vezikulából áll; azonnali felszabadulásra képesek, a preszinaptikus idegvégződésnek azt a részét, ahol az elsődleges készlet csoportosul, aktív zónának nevezzük; 2) *másodlagos vagy mobilizálódó készlet*: nagyjából 10 000 vezikulát tartalmaz, amelyek néhány másodpercen belül mobilizálhatók a felszabadulás érdekében; 3) *tartalék (rezerv) készlet*: körülbelül 100 000 - 300 000 vezikulát foglal magába, amelyek eredetileg az axonban vagy a sejttestben találhatóak, így ezek szállítása szükséges az axonterminálisához, hogy az elsődleges és másodlagos készletet feltöltsék [18,27–30].

A motoneuronon végighaladó akciós potenciál az idegvégződéshez érve a preszinaptikus feszültség-függő kalcium csatornák megnyílását idézi elő, amelynek következtében Ca^{2+} ionok áramlanak be az axonterminálisba. A Ca^{2+} jelenléte lehetővé teszi, hogy az elsődleges készletben található ACh tartalmú vezikulumok az aktív zóna területén összeolvadjanak a preszinaptikus membránnal, és az ACh molekulák a szinaptikus résbe ürüljenek. Élettani körülmények között egyetlen akciós potenciál hatására az elsődleges készlet vezikulumainak körülbelül 10–20%-a, azaz 100–200 kvantumnyi ACh molekula szabadul fel egy adott NMJ-ban [31–34].

Az ACh molekulák a szinaptikus résen keresztüldiffundálnak, majd a posztszinaptikus motoros véglemezen elhelyezkedő nikotinos ACh-receptorokhoz (nAChR) kötődnek [34,38]. A posztszinaptikus membrán, amely az axonterminálissal szemben helyezkedik el, jukcionális redőkből áll, ezek körülbelül tízszeresére növelik a membrán felületét. A redők csúcsain számos nAChR található [32]. Az ACh-receptorok összetett, felnőttekben 2 α , 1 β , 1 δ és 1 ϵ alegységből álló heteropentamer ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$) fehérjék. Amikor mindkét α alegység ACh-kötőhelyére egy-egy ACh-molekula kötődik, konformációváltozás következik be a receptor szerkezetében, amely a receptor kationcsatornájának átmeneti megnyílását eredményezi. Ennek következtében, a koncentráció gradiensnek megfelelően, elsősorban nátriumion (Na^+) áramlik be a sejtbe [32,35,36].

Az ACh-receptorokon keresztüli Na^+ -beáramlás helyi depolarizációt, azaz véglemezpotenciált (EPP) hoz létre. Amennyiben ez eléri a küszöböt, aktiválja a feszültségfüggő nátriumcsatornákat, amelyek már tovaterjedő akciós potenciált generálnak. Amennyiben az EPP eléri a küszöbértéket, a posztszinaptikus izommembrán „mindent vagy semmit” elv alapján depolarizálódik, ami izomrost akciós potenciált vált ki. Az EPP nagysága jelentősen meghaladja az izomrost depolarizációjához szükséges küszöbértéket, így biztosítva az ingerületátvitel sikerességét az idegvégződés és az izomrost között. Az akciós potenciál eléri a T-tubulusokat (a membrán betüremkedései az izomrostban), ahol a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornák megnyílnak, és aktiválják a szarkoplazmatikus retikulumban (SR) található rianodin receptorokat. Ennek hatására Ca^{2+} szabadul fel az SR-ból a szarkoplazmába. A felszabadult Ca^{2+} a troponinhoz kötődik, amely a vékony filamentum része (tropomiozinnal és aktinnal együtt), és konformációváltozást idéz elő a troponin komplexben. Ez feltárja az aktin filamentum myosin-kötőhelyeit, lehetővé téve a myosin kereszthidak kialakulását az aktinnal, miközben (adenozin-difoszfát) ADP és szervetlen foszfát (Pi) kötődik a myosinhoz. Az ADP és Pi felszabadulása energialöketet generál, amely a vékony filamentum elcsúszását okozza a vastag filamentumon, így létrejön az izomösszehúzódás. Ezt a folyamatot excitációs-kontrakciós csatolásnak („excitation-contraction coupling”) nevezzük [31,33,34,36,37] (2. ábra).



2. ábra

Az excitációs-kontrakciós csatolás folyamat összefoglalása (Liu, 2018)

A NMJ posztzinaptikus izommembránjában nyugalmi állapotban is megfigyelhető rövid, 1 millivoltnál nem nagyobb depolarizáció. Ezeket az elektromos eseményeket a preszinaptikus axonterminálisból egyetlen kvantumnyi acetilkolin molekula spontán felszabadulása okozza, és miniatűr végleges potenciáloknak (MEPP) vagy miniatűr posztzinaptikus potenciáloknak (MPSP) nevezzük. Az EPP (végleges potenciál) valójában számos MEPP összessége, amelyek akkor jönnek létre, amikor az axonterminális egyetlen akciós potenciál hatására több száz kvantumnyi ACh-t bocsát ki a szinaptikus részbe. Az EPP-k sorozata különböző szinapszisokban egyidejűleg elérheti a küszöbértéket, ezt a folyamatot EPP-szummációnak nevezzük. Az acetilkolin lebontásáért és az izomösszehúzóds befejezéséért az acetilkolin-észteráz (AChE) enzim felelős. Ez az enzim a szinaptikus részben található, és a bazális laminához rögzül egy kollagénszerű farokkal, amelyet ColQ-nak neveznek. Idegi impulzus hiányában a Ca^{2+} ionok visszavételre kerülnek a szarkoplazmatikus retikulumba. Az alacsony Ca^{2+} koncentráció hatására a myosin és az aktin közötti kapcsolat megszűnik, ami izomrelaxációt eredményez [37–40].

A NMJ működése jelentős mértékben túlbiztosított, több tényezőnek köszönhetően. Egyrészt, egyetlen akciós potenciál hatására a preszinaptikus idegvégződésből az ACh-készletnek csak egy része ürül ki a szinaptikus részbe. A vezikulák teljes kiürüléséhez folyamatos, tetániás idegingerlés szükséges. Másrészt, a posztzinaptikus nikotinos ACh-receptorok csupán 20-25%-ának aktiválása is elegendő a neuromuszkuláris átvitel

biztosításához. Ezt a jelenséget „biztonsági sávnak” („safety margin” vagy „margin of safety”) nevezik [37–40].

A NMJ-ban nemcsak a posztzinaptikus izomroston, hanem a preszinaptikus idegvégződésen is található nAChR-ok. Ezek a receptorok a pozitív visszacsatolási mechanizmus részét képezik, mivel szerepet játszanak az ACh felszabadulásának serkentésében, például tetánias ingerlés során, amikor tartós izomösszehúzódnak. A preszinaptikus nAChR-ok szintén ioncsatornák, azonban a posztzinaptikus receptoroktól eltérően relatív Ca^{2+} -szelektivitás jellemzi őket, és szerkezetileg három α és két β alegységből épülnek fel ($\alpha_3\beta_2$) [41].

A visszacsatolási mechanizmusban más preszinaptikus receptorok is szerepet kapnak például a muszkarinos ACh receptorok (M1 és M2) és a purinerg receptorok (A1 és A2), amelyek kulcsfontosságúak az ACh felszabadulásának finomhangolásában. A preszinaptikus visszacsatolásban a muszkarinos (M1, M2) és purinerg (A1, A2) receptorok szabályozzák az ACh felszabadulását. Az M1 és A2 receptorok aktivációja serkentő, míg az M2 és A1 receptorok gátló hatású, előbbiek a felszabadulást, utóbbiak a készletek megőrzését segítik [42].

2.2 NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ FEJLŐDÉSE ÉS ÉRÉSE

2.2.1 KEZDETI FEJLŐDÉSI SZAKASZ

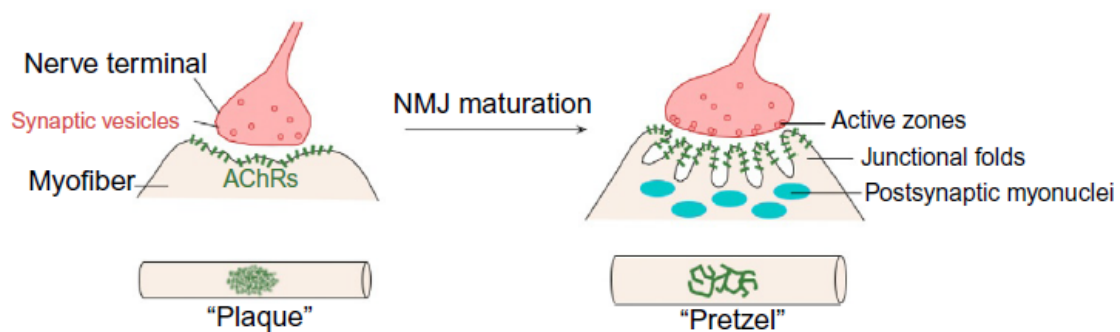
Születéskor az ember neuromuszkuláris junkciója szerkezeti és funkcionális szempontból éretlen, körülbelül négyéves korig folyamatosan fejlődik. Ez az érési folyamat kulcsfontosságú a hatékony neurotranszmisszió biztosításához, amely alapvető az izomösszehúzódnak precíz és kifinomult kiváltásához [3]. A neuromuszkuláris szinaptogenezis során egy magasan specializált preszinaptikus axonterminális és posztzinaptikus motoros véglemez alakul ki, ami bonyolult interakciókat igényel a motoneuronok, az izomrostok és a terminális Schwann-sejtek között [1].

A fejlődés kezdeti szakaszában a NMJ fő sejtjei vándorolnak, találkoznak, és szinapszisokat formálnak [1]. A motoneuronok a velőcső ventrikuláris zónájának progenitor sejtjeiből származnak, és a gerincvelőben célterületük szerint columnákba, azon belül motoros poolokba rendeződnek [43]. A vázizmok a mezodermából fejlődnek: a törzs és végtag izmai a szomitákból, a fejjizmok a cranialis és prechordalis mezodermából. Az izomképződésre

elkötelezett myogén sejtek myoblastokká, majd myocytákká differenciálódnak, amelyek fúziójából myotubulusok keletkeznek [44].

Egérmodellekben az elsődleges izomrostok a 12–14. embrionális nap környékén alakulnak ki [45]. A környezet, amely körülveszi az axonpályát és a célizomzatot, szignálokat bocsát ki, amelyek nyomán a motoneuronok axonjai eléri és beidegzik az izomrostokat [46]. Az axonok érkezése előtt idegtől függetlenül, a myotubulusok közepén kialakulnak az AChR-clusterek (prepatterning), amelyet a centrális sejtmagok körüli magas MUSK-aktivitás indít. A MUSK és rapsyn által közvetített AChR-aggregáció és stabilizáció idegi jelek nélkül zajlik, jelezve az izom aktív szerepét az NMJ korai kialakulásában [45,47,48]. Az axonok növekedési kúpja ekkor néhány kezdetleges AChR-clustert elér, azonban nem mindegyiket; egy-egy clusterhez akár több motoneuron axon is csatlakozhat egyidejűleg [1].

2.2.2 POSZTSZINAPTIKUS ÉRÉS



3. ábra

A NMJ posztnatális érése (Liu, 2018)

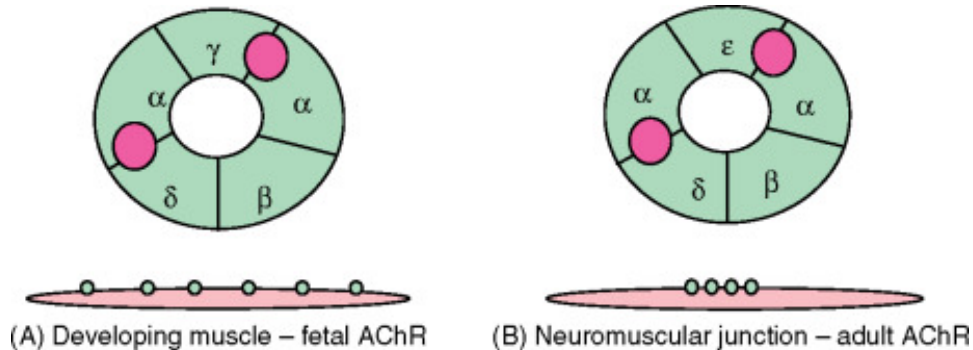
A posztnatális érés során a NMJ posztszinaptikus membránja invaginálódik, és junkcionális redőket képez. Az AChR-ok a redők csúcsainál koncentrálnak, ami a NMJ alakjának megváltozását eredményezi: a kezdetben lapos, plakkszerű forma fokozatosan jellegzetes perec-szerű (pretzel-like) alakot ölt [18]. (3. ábra)

Az éretlen (fötális) AChR heteropentamer összetétele fejlődés közben megváltozik. A fötális típus 2 α , 1 β , 1 δ és 1 γ alegységből áll ($\alpha\beta\delta\gamma$), míg a felnőttkori típusban a γ alegységet ε alegység helyettesíti ($\alpha\beta\delta\varepsilon$) (4. ábra). Ez az összetételbeli változás funkcionális eltéréseket is eredményez: a fötális típus alacsony vezetőképességgel rendelkezik és hosszabb ideig marad nyitva, míg a felnőtt forma nagyobb vezetőképességgel bír, és rövidebb időre nyílik meg. Az

ACh által kiváltott posztszinaptikus izomaktivitás jelentősen csökkenti a főtális izotípus expresszióját, de nem befolyásolja a felnőttkori típusét.

Az éretlen izomrostok egyenletesen, alacsony szinten ($1000 \text{ nAChR}/\mu\text{m}^2$) expresszálják az AChR-okat teljes felszínükön. Posztnatálisan azonban a receptorsűrűség jelentősen megnő a szinaptikus régióban ($1000 \text{ nAChR}/\mu\text{m}^2$ -ről $10,000 \text{ nAChR}/\mu\text{m}^2$ -re), miközben az extraszinaptikus területeken $<10 \text{ nAChR}/\mu\text{m}^2$ -re csökken. A szinaptikus AChR-clusterek megnövekedett sűrűségéhez hozzájáruló mechanizmusok közé tartozik az AChR-ok laterális diffúziója az extraszinaptikus régiókból, azok rögzülése a szinaptikus készlethez, valamint a posztnatális receptorok stabilitásának növekedése az embrionális receptorokhoz képest [5,20,47,49,50].

Ezen túlmenően a posztszinaptikus membránhoz kapcsolódó sejtmagok, az úgynevezett posztszinaptikus myonucleusok transzkripcionálisan specializáltak. Ezek a sejtmagok nagyobb arányban expresszálnak AChR-alegységeket és más posztszinaptikus komponensek génjeit, mint az extraszinaptikus régiók sejtmagjai [51–53].



4. ábra

Az AChR alegység-összetételének változása a posztnatális érés során (Vincent, 2007)

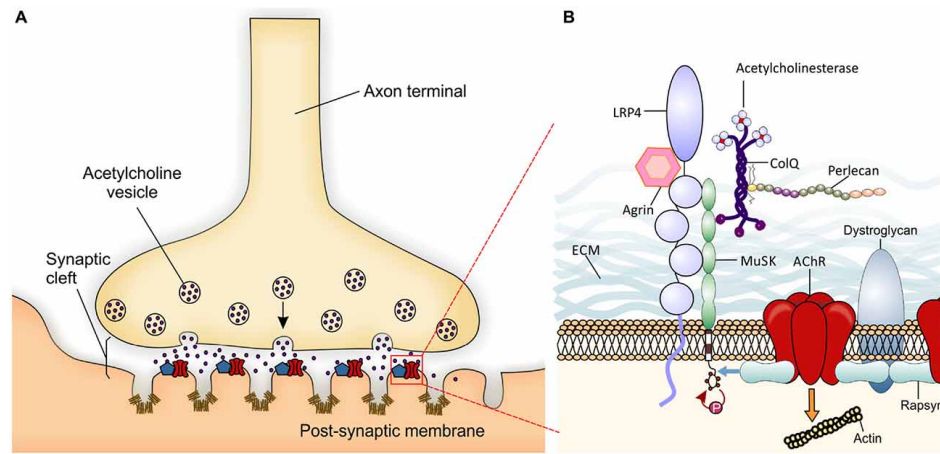
A NMJ érési folyamatában a posztszinaptikus átrendeződést kulcsfontosságú molekuláris mechanizmusok közvetítik, amelyek közül a legjelentősebb az agrin/alacsony sűrűségű lipoprotein receptorhoz kapcsolódó protein 4 (Lrp4)/izomspecifikus tirozin kináz receptor (MuSK) jelátviteli útvonal[19].

Az agrin egy nagy méretű, idegvégződések által szekretált heparán-szulfát proteoglikán, amely alapvető szerepet játszik az AChR-clusterek szinaptikus helyeken való stabilizálásában

[54]. Az agrin kapcsolódik az Lrp4 membránfehérjéhez, amely aktiválja a MuSK receptor autofoszforylációját [55]. A MuSK aktiválása az AChR-clusterek csoportosulását segíti elő a rapsyn fehérjén keresztül. A rapsyn egy membránhoz kötődő fehérje, amely kölcsönhatásba lép a citoskeletális fehérjékkel, így hozzájárul az AChR-ok membránhoz való rögzítéséhez, valamint stabilizálja a receptorokat azok foszforylációjával [56]. Emellett a MuSK az AChR ϵ alegységének expresszióját is elősegíti [45].

Míg ez a jelátviteli útvonal az AChR-ok szinaptikus membránhoz való rögzítését támogatja, az ACh által kiváltott depolarizáció a szinapsztól távol csökkenti az AChR-gén transzkripcióját és fokozza a receptorok lebomlását [47,57].

Az idegvégződések által szekretált neuoregulin ezzel szemben serkenti az AChR-alegységek génexpresszióját a szinapszis alatti izommagokban [58]. E mechanizmusok együtt biztosítják az AChR-ok magas sűrűségét a szinaptikus aktív zónában, és alacsony szintjét az extrajunkcionális területeken [59]. A poszt-szinaptikus membrán molekuláris szerveződését beleértve az AChR-t, MuSK-ot, LRP4-et, Rapsynt, és a ColQ-hoz kötött acetilkolinészterázt az 5. ábra szemlélteti [60].



5.ábra

A neuromuskuláris junkció felépítése (A) és poszt-szinaptikus molekuláris szerveződése (B) (Campanari et al., 2016).

2.2.3 PRESZINAPTIKUS ÉRÉS

A poszt-szinaptikus membrán átalakulása mellett a preszinaptikus idegvégződések is jelentős változásokon mennek keresztül a NMJ érési folyamatában. Az aktív zónák száma, valamint az ezekhez kapcsolódó fehérjék szintje növekszik. A fejlődés korai szakaszában minden motoneuron több elágazással rendelkezik, így egyszerre több izomrostot idegez be, míg

az izomrostok többszörösen innerváltak. Az érés során a motoneuronok visszahúzzák axonágaikat azokról az izomrostokról, amelyeket több motoneuron is beidegez, ezt a folyamatot „pruning”-nak nevezzük. Ennek eredményeként alakul ki a motoros egység, amelyben egy motoneuron kizárólagos kontrollt gyakorol egy meghatározott számú izomrost felett (egyszeres innerváció) [58,61,62].

A preszinaptikus érés és differenciálódás folyamatában az izomrostok által küldött retrográd szignálok kulcsfontosságúak. Ilyen retrográd szignálok például a fibroblaszt növekedési faktorok (FGF7/10/22), amelyek a preszinaptikus differenciálódásban és a vezikulák klaszterezésében játszanak szerepet [68]. Az extracelluláris mátrix (ECM) fehérjék, mint a $\beta 2$, $\alpha 4$ és $\alpha 5$ laminin, valamint a IV. és XIII. típusú kollagén, szintén fontosak a pre- és posztszinaptikus membránok összehangolásában, valamint az aktív zóna fejlődésének szabályozásában [63,64].

A preszinaptikus axonterminális érését és a szinapszis eliminációját a glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) és a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is szabályozza [65]. A terminális Schwann-sejtek szintén nélkülözhetetlenek, mivel szinaptogén faktorokat, például transzformáló növekedési faktor β -t (TGF β) termelnek és bocsátanak ki, amely különösen fontos a szinaptikus kompetíció és elimináció során [66].

Összefoglalva, a NMJ fejlődése és érése az ideg- és izomeredetű molekulák összehangolt kölcsönhatásán alapul, miközben a terminális Schwann-sejtek is jelentős szerepet játszanak a folyamatban. A neuromuszkuláris szinaptogenezis végső eredménye egy rendkívül hatékony kommunikációs kapcsolat kialakulása, amelyet egyszeres innerváció jellemez, és ahol a posztszinaptikus receptorok tökéletesen illeszkednek a preszinaptikus aktív zónákhoz [1]. Az elérhető humán farmakológiai adatok ugyanakkor rámutatnak arra, hogy a csecsemőkori NMJ eltér a felnőttkori junkcióétól. Míg a csecsemők neuromuszkuláris junkciói nem mutatnak szignifikáns eltérést a D-tubokurarinnal végzett nem-depolarizáló blokádra adott válaszban, addig jelentős rezisztenciát mutatnak a depolarizáló izomrelaxánsokkal, például a szukcinilkolinnal szemben [3].

2.3 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ JELLEMZÉSÉRE HASZNÁLT ELEKTROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK

A neuromuszkuláris transzmisszió működészavarai funkcionális elektrofiziológiai vizsgálatokkal igazolhatóak [3]. A mindennapi gyakorlatban két technika alkalmazható: a repetitív idegingerléses vizsgálat (repetitive nerve stimulation, RNS) és az egyes-rost elektromyográfia (single-fiber elektromyographia, SF-EMG), mely akaratlagos (voluntary SF-EMG, vSF-EMG) és stimulációs (stimulated SF-EMG, sSF-EMG) módszerrel is elvégezhető [4].

A repetitív idegingerléses vizsgálat (RNS) az egyik legszélesebb körben alkalmazott elektrodiagnosztikai módszer [4,67]. A vizsgálat során perifériás motoros ideget stimulálnak és a kiváltott összetett izom akciós potenciált (compound muscle action potential, CMAP) az ideg által innervált izom hasa felé helyezett felszíni elektróddal regisztrálják. A CMAP negatív csúcsterülete vagy amplitúdója az aktivált izomrostok számát tükrözi [68].

Az RNS előnye, hogy alkalmas a NMJ pre- vagy posztszinaptikus működészavarának elkülönítésére. Hátránya, hogy érzékenysége alacsonyabb, mint az egyes-rost elektromyográfiáé [3,4]. Az RNS során nagyobb valószínűséggel kapunk pozitív eredményt, ha proximális izmokat (például musculus deltoideus, m. trapezius, m. anconeus), illetve mimikai izmokat vizsgálunk a disztális izmok helyett, mivel a NMJ betegségei gyakrabban érintik ezeket az izomcsoportokat [2,4,67].

A RNS modellezése az alábbiak figyelembe vételével történhet: $m = p * n$, ahol 'm' az egyes stimulációk során felszabaduló kvantumok száma; 'p' az exocitózis valószínűsége (arányos a Ca^{2+} preszinaptikus koncentrációjával), ami egészséges alanyoknál jellemzően körülbelül 0,2; és 'n' az azonnal elérhető készletben lévő kvantumok száma, ami egészségeseknél az alapvonal mentén körülbelül 1000. Fontos tényező, hogy a másodlagos vagy mobilizációs készlet 1-2 másodperc múlva elkezd feltölteni az elsődleges készletet. Továbbá fontos, hogy körülbelül 100 ms szükséges a Ca^{2+} kiürítéséhez a preszinaptikus terminálból. Így érthető, hogy ha a következő stimuláció 100 ms-nál hamarabb történik (azaz a stimulációs frekvencia >10 Hz), a preszinaptikus Ca^{2+} -koncentráció megnő, ezáltal az ACh-kvantumok felszabadulásának valószínűsége is ezzel párhuzamosan nő, így végeredményben több kvantum szabadul fel [69].

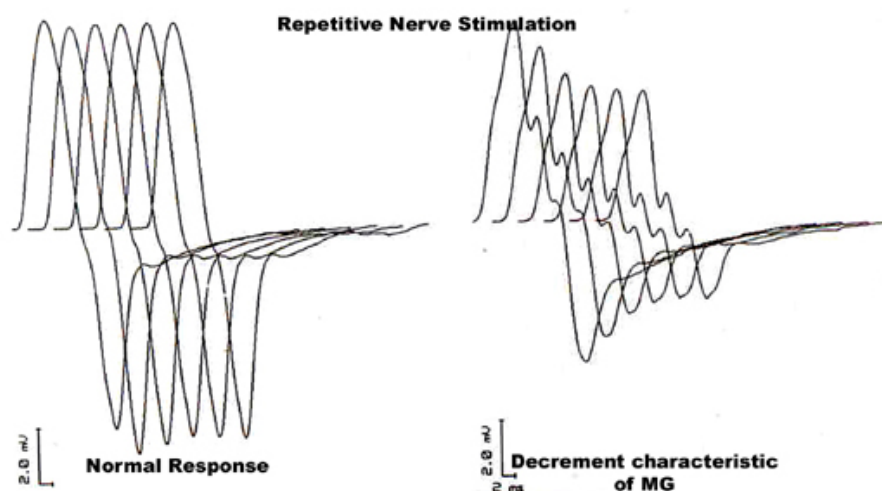
A RNS alkalmazására különböző protokollok állnak rendelkezésre [74]. A vizsgálat kezdetekor 3 Hz-es frekvenciával végzett ingerlést alkalmaznak, ami ideális paraméternek tekinthető, figyelembe véve, hogy ezen frekvenciával való stimuláláskor nincs jelen a megnövekedett preszinaptikus Ca^{2+} -koncentráció befolyásoló hatása a kapott eredményre. Minthogy a preszinaptikus elsődleges ACh készlet feltöltése nagyjából 1-2 másodpercet vesz igénybe, így a lassú, 1-5 Hz-es frekvenciájú, 5-9 ingerből álló sorozat az elsődlegesen elérhető

készletet kimeríti. A következő ingerlés hatására a reziduális kvantumokból felszabaduló mennyiséget a preszinaptikus Ca^{2+} -koncentráció fogja meghatározni. Fontos befolyásoló tényező, hogy az 1-5 Hz-es ismétlődő stimulációk lehetővé teszik a preszinaptikus Ca^{2+} -tartalom eredeti szintre való visszaállítását az ingerlések közötti periódusokban. Így az aktuálisan kisebb mennyiségű elsődleges készletből a repetitív ingerlések alatt jellemzően az első öt vagy hat inger során minden következő stimulációnál egyre kevesebb kvantumnyi ACh szabadul fel. Azonban fiziológias esetben még ez is elegendőnek bizonyul az izomrost depolarizálásához. Tehát ha a NMJ ingerlése 3 Hz-cel történik, a felszabaduló ACh kvantumok száma egy jellegzetes mintát követ. Az első idegimpulzus hatására szabadul fel a legtöbb kvantum, majd az ezt követő 3–4 ingerlés során fokozatos csökkenés figyelhető meg, egészen a nadír, vagyis a mélypont eléréséig. Az ötödik ingerlésre azonban a mobilizálható készlet megkezdzi az elsődleges készlet feltöltését, ami azonnal az elérhető kvantumok számának növekedését eredményezi. Ez a folyamat magasabb véglemez potenciálokat (EPP) hoz létre. Az EPP pontosan tükrözi a felszabaduló kvantumok számát. Egészséges NMJ esetén az ingerlés során az EPP értéke végig az izomrost akciós potenciáljának generálásához szükséges küszöb felett marad, ami biztosítja az ingerületátvitel biztonságát. Emiatt az EPP-k csökkenése az ötödik stimuláció körül nem észlelhető a keletkező izom akciós potenciálban, mivel a küszöb elérésekor az „all-or-nothing” („mindent vagy semmit”) szabály lép érvénybe [4,68].

A RNS érzékenysége növelhető, ha a neuromuszkuláris junkciót tetániás, azaz 10 Hz feletti frekvenciával stimuláljuk. Hátránya azonban, hogy a nagyfrekvenciás elektromos stimuláció rendkívül kényelmetlen a páciens számára. Hasonló hatás érhető el együtműködő páciens esetén, ha a vizsgált izmot kb. 20 másodpercig maximális izometrikus fárasztásnak tesszük ki. Ezek a módszerek fokozott kalciumfelvételt idéznek elő a preszinaptikus axonterminálisban, amelynek hatására megnő az acetilkolin felszabadulása. Ez az úgynevezett posztaktivációs vagy poszttetániás facilitáció, amely egészséges alanyok esetében a biztonsági faktornak köszönhetően nem okoz változást a kapott izom akciós potenciálban. Ez a facilitáció rendszerint 2–4 perc elteltével csökken, mivel a fokozott kalciumbevétel következtében a preszinaptikusan elérhető ACh készlet kimerül, ami az EPP-k csökkenését eredményezi. Ezt a jelenséget posztaktivációs vagy poszttetániás kimerülésnek nevezik. Egészséges alanyoknál ennek sincs hatása az izom akciós potenciálra (MAP). Bizonyos kóros állapotok (pre- és posztzinaptikus rendellenességek) esetén a neuromuszkuláris transzmisszió biztonsági faktora jelentősen csökkenhet. Ennek eredményeként számos izomrost nem depolarizálódik a repetitív stimuláció későbbi szakaszaiban, ami a CMAP (összetett izom akciós potenciál) amplitúdójának csökkenését eredményezi. Ezt a jelenséget decrementnek nevezik [4,67–69].

Mind a pre-, mind a posztzinaptikus rendellenességek hatással vannak a biztonsági faktorra, de eltérő módon.

Preszinaptikus funkciózavarban (pl. Lambert–Eaton myastheniás szindróma, LEMS) a preszinaptikus Ca^{2+} -csatornák elleni antitestek csökkentik az ACh-felszabadulást, miközben a küszöbérték változatlan marad. A CMAP alapvonala ezért alacsony, mivel sok izomrost nem éri el a küszöböt a kvantumok elégtelen felszabadulása miatt. 3 Hz-es stimulációval az amplitúdó tovább csökken, enyhébb esetekben viszont normál érték is előfordulhat. Az 5–6. inger után a másodlagos raktárak mobilizálódnak, ami az „U-alakú” decrementet eredményezi. Tetániás stimulációt követően a megnövekedett axonterminális Ca^{2+} -szint fokozza az ACh-felszabadulást, jelentős CMAP-növekedést okozva, akár az első válasz 100%-át meghaladva. Posztaktivációs kifáradáskor azonban a defektus újra kifejeződik. Posztzinaptikus funkciózavarban (pl. myasthenia gravis,) a biztonsági faktor csökkenését a posztzinaptikus küszöbérték emelkedése okozza (6. ábra). Ez a csökkent ACh-receptor-szám és az ACh kisebb kötődési mértéke miatt alakul ki. 3 Hz-es stimuláció esetén a csökkent biztonsági faktor és a kvantumok normál kimerülése miatt a következő EPP-k a küszöbérték alá esnek, ami a MAP-ok számának csökkenését, valamint a CMAP amplitúdó és terület decrementjét eredményezi. Az 5. vagy 6. ingerlés után a másodlagos raktárak mobilizációja itt is stabilizációt, enyhe javulást vagy korrekciót eredményezhet, „U-alakú” decrementet létrehozva. Enyhébb esetekben decrement nem látható. Tetániás stimuláció után a posztaktivációs facilitáció javíthatja a defektust, azonban a posztaktivációs kifáradás hatására a rendellenesség később fokozódhat [4,69].



6.ábra

*RNS vizsgálat során kapott normális válasz és MG-ra karakterisztikus válasz
összehasonlítása (De Bleeker, 1992)*

A repetitív ideg ingerléses vizsgálat eredményének értékeléséhez szükséges normálértékek a felnőtt populációra vonatkozóan elérhetők a szakirodalomban. Bár a neuromuszkuláris transzmisszió biztonsági faktora (safety factor) miatt az egészséges izomban fiziológias decrement nem figyelhető meg, sok laboratórium a technikai problémákból adódó maximum 10%-os decrementet normálisnak tekinti, az ennél nagyobb decrement kórosnak számít. Ennek megfelelően számos közlemény a 10%-os határértéket alkalmazza a vizsgálatok során. Ugyanakkor egyes esetekben, például faciális izmok vizsgálatakor, a 7%-nál vagy akár 5%-nál nagyobb decrementet is abnormálisnak tekintik, feltéve, hogy kizárható, hogy az eredményt műtermékek befolyásolják [2,4,67].

A NMJ funkciójának jellemzésére alkalmazható további vizsgálati módszer az egyes-rost elektromyográfia. Az akaratlagos SF-EMG során a páciens akaratlagosan innerválja a vizsgálandó izmot (például m. extensor digitorum communis, m. orbicularis oculi, m. frontalis). Az egyes-rost potenciálok rögzítéséhez az izom kontrollált, gyenge, folyamatos aktiválása szükséges, amely a páciens kooperációját igényli. Nem, vagy nem megfelelően együttműködő pácienseknél ez a módszer nem alkalmazható, ilyen esetekben stimulációs SF-EMG végezhető. Az sSF-EMG során a vizsgálandó izmot innerváló idegrostot (gyakran intramuszkulárisan) tűlelektóddal stimulálják, majd az egyes izomrostok depolarizációit a vSF-EMG-hez hasonló rögzítési technikákkal regisztrálják [67]. Az SF-EMG-t speciális elektródával végzik, amely lehetővé teszi kis számú, egyedi izomrostpotenciálok rögzítését ugyanazon motoros egységen belül. Ha egy motoros egységből származó izomrostokat ismétlődően aktiválnak vagy stimulálnak, az egyes válaszok látenciája csekély variabilitást mutat. Ez főként a posztzinaptikus membránon lévő véglemez potenciál amplitúdójának és meredekségének változásaiból adódik, míg a motoros egység perifériás ideg- vagy izomrost-komponenseinek hozzájárulása elhanyagolható. Ezt a látencia variabilitást „jitternek” nevezik. Az sSF-EMG esetén a jitter az ideg ingerlése és az izomrost depolarizációja közötti intervallum variabilitását jelenti, míg a vSF-EMG alkalmazásakor a jitter az adott motoros egység két egyedi izomrost potenciálja közötti látencia variabilitásának felel meg. A jitter értékek általában stabilak 60 éves korig, azonban idősebb korban bizonyos izmok normálértékei módosításra szorulnak [67,68].

Bár az SF-EMG érzékenyebb vizsgálati módszer, mint az RNS, hátrányai közé tartozik, hogy kevésbé specifikus a NMJ betegségeire, időigényes (akár 45–60 percig is eltarthat),

időnként fájdalmas a tüelektróda használata miatt, és kevésbé hatékonyan jelzi a rendellenességek helyét (preszinaptikus vagy posztzinaptikus). Előnye viszont, hogy az sSF-EMG szedáció alatt is elvégezhető [3,4,67].

2.4 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ MŰKÖDÉSZAVARAI

Számos betegség összefüggésbe hozható a NMJ funkciójának károsodásával és a kapcsolódó izomgyengeséggel, hipotóniával és izomsorvadással [1]. Az autoimmun myasthenia gravist a neuromuszkuláris átvitel posztzinaptikus hibája okozza. Ezt a defektust leggyakrabban az acetilkolin receptorok, ritkábban az agrin, a MuSK vagy az Lrp4 elleni autoantitestek váltják ki. A myasthenia gravis osztályozása az antitest-specifitás (acetilkolin receptor, MuSK, LRP4, szeronegatív), a csecsemőmirigy szövettani állapota (thymitis, thymus persistens, thymoma, thymus atrophia), az életkor (gyermek, 50 évesnél fiatalabb vagy idősebb), valamint az érintett izomcsoportok (okuláris, bulbáris vagy generalizált forma) alapján történik [70]. Epidemiológiai adatok szerint a korai és késői kezdetű MG (LOMG) elkülönítésére az 50 éves életkort használják határként. Az MG prevalenciája a középkorú és idősebb betegek körében emelkedett. A legfontosabb immunológiai különbség a korai és késői MG között az izom titin elleni antitestek jelenléte, amelyeket a késői MG-ben szenvedő betegek körülbelül 50%-ánál kimutattak [71]. A tünetek súlyossága betegenként jelentősen eltér, a lokalizált szemizomgyengeségtől egészen a súlyos generalizált formáig. A myasthenia gravis kezelése általában AChE-gátló gyógyszereket foglal magában, amelyek az acetilkolin lebomlásának csökkentésével hatnak. Ezen kívül immunszuppresszív terápia, súlyos esetekben thymectomy is javasolt lehet [72].

A gyermekeket érintő myasthenia 3 altípusba sorolható: 1) átmeneti újszülöttkori myasthenia (transiens neonatalis myasthenia, TNM), 2) veleszületett myastheniás szindrómák (CMS) és 3) juvenilis myasthenia gravis (JMG) [73]. A transiens neonatalis myasthenia általában az acetilkolin receptor elleni, anyai eredetű, placentán átvitt antitesteknek tulajdonítható, a MG-ban szenvedő nők újszülötteinek 10-15%-ában fordul elő. Az édesanya pozitív MG anamnézise az alapos fizikális vizsgálattal együtt elegendő lehet az átmeneti újszülöttkori MG diagnózisához. Azonnali diagnózis és megfelelő kezelés mellett a legtöbb újszülött spontán remissziót tapasztal néhány hét vagy hónap elteltével [74].

A veleszületett myastheniás szindrómák genotípusosan és fenotípusosan heterogén genetikai betegségcsoportot alkotnak, amelyeket a neurotranszmisszió zavara, valamint a vázizomzat gyengesége és fáradtsága jellemez. Ezekben az esetekben autoantitestek nem

mutathatók ki. A prevalencia becslések szerint körülbelül 5–9 eset/1 millió lakos. Jelenleg 32 gén mutációját azonosították, amelyek az autoszomális domináns vagy autoszomális recesszív CMS kialakulásáért felelősek. Ezek a mutációk 8 preszinaptikus, 4 szinaptikus, 15 posztzinaptikus és 5 glikozilációs fehérjét érintenek, amelyek különböző funkciókat látnak el, például ioncsatornaként, enzimeként, szerkezeti, jelátviteli, szenzor- vagy transzporterfehérjékként működnek. A leggyakoribb okozó gének közé tartozik a ChAT, COLQ, RAPSN, CHRNE, DOK7 és GFPT1. A tünetek általában az élet első néhány hónapjában jelentkeznek. Fenotípusosan a CMS-t a következő tünetek jellemzik: kóros fáradékonyság, illetve az extraokuláris, arc-, bulbáris, axiális, légző- vagy végtagizmok állandó vagy fluktuáló gyengesége. Emellett hipotónia vagy fejlődési késés is megfigyelhető. A betegség súlyossága és tüneti megjelenése jelentős variabilitást mutat. Egyes betegek már csecsemő- vagy gyermekkorban izomgyengeséget tapasztalnak, míg másoknál a tünetek csak serdülő- vagy felnőttkorban jelentkeznek [1,3,75,76]. A CMS genetikai oka számos beteg esetében továbbra is ismeretlen, de a jövőbeni kutatások várhatóan további mutációkat azonosítanak majd, amelyek ok-okozati kapcsolatban állnak a CMS kialakulásával. Ezáltal lehetőség nyílik olyan további gének azonosítására, amelyek a NMJ működésében vagy fenntartásában játszanak szerepet [77].

A juvenilis myasthenia gravis a 18 évesnél fiatalabb gyermekeket érintő autoimmun myasthenia gravis. Bár a klinikai fenotípus hasonló a felnőtteknél megfigyelthez, számos eltérés figyelhető meg, amelyek befolyásolják a kezelést. Ezek közé tartozik a spontán remisszió magasabb aránya, valamint a megfelelő kezelés korai megkezdésének szükségessége, amely elengedhetetlen a hosszú távú fizikai és pszichoszociális morbiditás elkerülése érdekében [78].

A Lambert–Eaton myastheniás szindróma egy ritka autoimmun betegség, amelyet leggyakrabban a preszinaptikus idegvégződések feszültségfüggő kalciumcsatornái (VGCC) elleni autoantitestek okoznak. [85]. A kórkép elsődleges tünete a proximális izomgyengeség, amely rendszerint az alsó végtagok izmaiban kezdődik, és a járást jelentősen megnehezítheti. Ezenkívül autonóm tünetek, például szájszárazság, székrekedés és merevedési zavar is jellemzőek a LEMS-re. A LEMS gyakran (az esetek körülbelül 60%-ában) paraneoplasiás szindróma formájában jelentkezik kissejtes tüdőkarcinómával társulva (paraneoplasiás LEMS, P-LEMS), de előfordulhat idiopáthiás formában is (nem-paraneoplasiás LEMS, NP-LEMS). A NP-LEMS gyermekkorban és felnőttkorban egyaránt előfordulhat, míg a P-LEMS megjelenése ritka 30 éves kor alatt. A LEMS hatékony tüneti kezelése a 3,4-diaminopiridin (3,4-DAP),

amely gátolja a preszinaptikus feszültségfüggő káliumcsatornákat, ezáltal ellensúlyozza az acetilkolin csökkent felszabadulását a szinaptikus részbe [1,79,80].

2.5 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ VIZSGÁLATA GYERMEKKORBAN

A neuromuszkuláris junkcióban végbemenő molekuláris és morfológiai változások, valamint a rendelkezésre álló humán farmakológiai adatok alapján indokolt a vizsgálati módszerek normálértékeinek meghatározása a születést követő fejlődési szakaszokra. Azonban a szakirodalomban kevés tanulmány foglalkozik a gyermekek NMJ-funkciójának vizsgálatával. Normál gyermekkori adatok hiányában számos neurofiziológiai tankönyv és publikáció a felnőttkori értékek (RNS esetén 10%-os decrement) használatát javasolja a kóros eltérések azonosítására. [2–4,67]. Abraham és munkatársai felnőtteken végzett vizsgálatai szerint a faciális izmok esetén már a 7%-nál vagy akár 5%-nál nagyobb decrement is kórosnak tekinthető, amennyiben kizárható, hogy az eltérésért műtermékek felelnek [81].

Gyermekek esetében eddig mindössze négy tanulmány vizsgálta a NMJ működését RNS technikával, összesen 48 egészséges egyén bevonásával. Emellett egy közleményben 20 egészséges gyermek SF-EMG adatait dolgozták fel. Churchill-Davidson és Wise (1963), valamint Crumrine és Yodlowski (1981) vizsgálatai már nem alkalmazott tűszúrásos technikákat használtak, amelyekkel különböző felső vagy alsó végtagi distalis izmokat vizsgáltak. Koenigsberger és munkatársai (1973) felszíni regisztrálással dolgoztak, 17, a 34–42. gesztációs héten lévő újszülött distalis izmait vizsgálták. Maselli és munkatársai (2003) közleményében egyetlen, pontosan meg nem határozott korú gyermek negatív kontrollként való vizsgálata történt felszíni elektróddal [3]. Stalberg és Thiele (1975) 20, 10–19 év közötti gyermeket vizsgáltak akaratlagos SF-EMG (vSF-EMG) technikával [67].

Összefoglalva, a gyermekkori NMJ funkciójának vizsgálatához csak korlátozott számú publikált normálérték-adat érhető el, a tanulmányok különféle technikákat alkalmaztak, amelyek közül néhány mára elavultnak tekinthető. Bár néhány tanulmány közölt decrement-értékeket különböző életkori csoportokra (1. táblázat) eddig nem sikerült a mindennapi elektrofiziológiai diagnosztikában alkalmazható, korszpecifikus normálértékeket meghatározni. Ezért további, szabványosított technikákat alkalmazó tanulmányokra van szükség a jelenleg korlátozottan rendelkezésre álló adatok bővítéséhez [3].

Életkor	Esetszám	<3 Hz	3–20 Hz	>20 Hz
Koraszülött <38 gestációs hét	7	-11% (1/7)	-38% (6/6)	-84% (7/7)
38. gestációs héttől 6 hónapos korig	16	-3% (0/16)	-31% (6/11)	-72% (12/15)
>6 hónapos postnatis életkor	1	0% (0/1)	–	-9% (0/1)

1. táblázat. Egyes stimuláló frekvenciák során észlelt maximális decrement, zárójelben a >10% decrementet eredményező esetek aránya (Kosac, 2013)

2.6 A MYASTHENIA GRAVIS ÉS A MYOSITIS

A myasthenia gravis és az idiopáthiás myositis egyaránt a vázizomzatot érintő autoimmun betegség, azonban patofiziológiájuk és bizonyos tüneteik eltérnek egymástól. Ritkán előfordulhat, hogy a két betegség együttesen jelenik meg [9]. A szakirodalomban kevesebb mint 50 olyan esetet dokumentáltak, ahol a MG és az IIM egyszerre fordult elő, és az esetek többségében mindkét kórkép egyidejűleg kezdődött [11].

Korábbi fejezetben már beszámoltunk róla, hogy myasthenia gravisban az autoantitestek célpontjai a neuromuszkuláris junkció komponensei, leggyakrabban az acetilkolin-receptorok. Az anti-ACh-R-negatív esetekben leggyakrabban izom-specifikus kináz elleni antitestek mutathatók ki. Az ACh-R-ok posztszinaptikus elhelyezkedésűek és alapvető szerepet játszanak a neuromuszkuláris átvitelben, míg az izom-specifikus kináz egy tirozin-kináz receptor, amely szintén posztszinaptikusan helyezkedik el, és kiemelkedően fontos a NMJ kialakulása és fenntartása szempontjából [82]. A betegek körülbelül 85%-ában ACh-receptor elleni antitestek (ACh-R AT), míg kb. 6%-ában MUSK elleni antitestek (MUSK AT) mutathatók ki [11]. Mindkét antitest IgG típusú, de az ACh-R-pozitív esetekben főként IgG1 és IgG3, míg a MUSK-pozitív esetekben dominánsan IgG4 típusú immunglobulinok fordulnak elő a szérumban [50,82]. Ritkábban egyéb antitestek is kimutathatók myastheniás betegekben, például a rianodin-receptor vagy a titin ellen termelődő antitestek. A titin egy óriási, több mint 1 µm hosszú fehérje, amely molekuláris rugóként működik, és az izom passzív rugalmasságáért felel. Ez a fehérje megtalálható mind a váz-, mind a szívizomzatban, bár a két szövet izoformái eltérnek egymástól. A rianodin-receptor a szarkoplazmatikus retikulum membránjában helyezkedik el, különböző izoformákban: a RyR1 a harántcsíkolt izomzatban, a RyR2 a szívizomban, a RyR3 pedig az agyban található [10]. Az ACh-R AT pozitív betegek 13–38%-ában rianodin-receptor elleni, míg 20–40%-ukban titin elleni antitestek fordulnak elő. A

thymomával asszociált myastheniás betegeknél a rianodin-receptor elleni antitestek előfordulása 80–90%, míg a titin elleni antitesteké 60–100% [11]. Ezen antitestek megjelenése esetén gyakran a thymomához társuló, paraneoplasziás mechanizmusú myasthenia alakul ki. Ebben az állapotban a kórosan proliferáló epiteliális sejtek titin- és rianodin-receptor-szerű epitópokat expresszálhatnak, amelyek ellen termelődő antitestek keresztreakciót mutatnak a titinnel és a rianodin-receptorral. Thymoma hiányában a titin- és rianodinreceptor-ellenes antitestek megjelenésének pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Felmerül, hogy az ACh-R elleni antitestek okozta lokális izomkárosodás következtében ezek a citoplazmatikus fehérjék hozzáférhetővé válnak, ami ellenanyag-termelést vált ki ellenük [10].

A szeronegatív myastheniás betegek közel felében lipoprotein-receptor related peptid 4 elleni antitestek (anti-LRP4) mutathatók ki [11]. Az LRP4 egy posztszinaptikus membránfehérje, amely kölcsönhatásba lép az agrinnal és az izom-specifikus kinázzal. Ez a fehérje kulcsszerepet játszik a posztszinaptikus membrán szerveződésében, valamint az acetilkolin-receptorok csoportosulásában (clustering) [83].

A MG patogenezisében a thymus kóros elváltozásai szintén kiemelkedő jelentőséggel bírnak, amelyek az esetek több mint 50%-ában kimutathatók [11]. Thymoma az AChR-pozitív myastheniás betegek körülbelül 15%-ában fordul elő, míg a thymomás betegek körülbelül 50%-ában alakul ki myasthenia [14]. A thymus kóros szerepét alátámasztja, hogy myastheniás betegekben a regulatórikus T-sejtek funkcionális defektivitása figyelhető meg. Ezek a sejtek fontos szerepet töltenek be a patológiás működésű effektor T-sejtek szabályozásában, valamint az immunológiai tolerancia fenntartásában. A regulatórikus T-sejtek működési zavara kísérleti körülmények között autoimmun betegségek kialakulásához vezethet, és ezen sejtek diszfunkcióját számos autoimmun betegség esetében dokumentálták [84].

A MG különböző kategóriákba sorolható az autoantitestek jelenléte, az izomérintettség, az életkor és a thymus állapota alapján. Az izomérintettség és a tünetek szerint okuláris, bulbáris és generalizált formák különíthetők el. Az autoantitestek alapján a betegség szeropozitív és szeronegatív formákra osztható. Az életkor alapján megkülönböztethető a korai, azaz 50 éves kor előtt kezdődő, és a késői, azaz 50 éves kor után jelentkező myasthenia. A thymus állapota szerint thymomával asszociált, illetve thymomával nem asszociált formák léteznek. Az okuláris forma kizárólag a szemet érintő tünetekkel jár (ptosis és diplópia). A bulbáris forma elsősorban nasális hangot, dysarthriát, dysphágiát, rágási nehezítettséget okozhat, míg súlyos esetekben légzési nehezítettség is jelentkezhet. A generalizált forma leginkább a végtagok proximális

izmainak gyengeségével jár. Fontos megjegyezni, hogy az okuláris és bulbáris formák generalizálódhatnak [85].

Myositis esetén a vázizmok ellen termelődő autoantitestek, myositis-asszociált és myositis-specifikus antitestek játszanak szerepet a betegség kialakulásában, illetve emellett feltehetően a celluláris autoimmun válasznak is szerepe van a kórkép patomechanizmusában. Ebben a kórképben a thymusnak nincs szerepe [12]. Az idiopáthiás inflammatorikus myositisek egy szisztémás autoimmun betegségeket magában foglaló heterogén csoport, amely négy fő klinikai formára osztható: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immunmediált nekrotizáló myopathia (IMNM), valamint sporadikus zárványtestes myositis (IBM) [13]. A klinikoszerológiai felosztás ugyanakkor további alcsoportként elkülöníti az antiszintetáz szindrómát, amely jellegzetes klinikai fenotípusával és gyakoriságával az idiopáthiás inflammatorikus myopathiák egyik fontos csoportját képezi. DM-ben a vázizmokban főként CD4-pozitív T-sejtek találhatók, amelyek a humorális immunválaszban játszanak fontos szerepet. Ezzel szemben PM és IBM esetén a CD8-pozitív T-sejtek dominálnak, amelyek elsősorban a celluláris immunválaszban vesznek részt [86]. A betegség diagnosztizálásában és osztályozásában myositis-asszociált és myositis-specifikus antitestek segítenek. Ezek az antitestek már hónapokkal a betegség tüneteinek megjelenése előtt kimutathatók a szérumban, szintjük a betegség aktivitásával összefüggést mutat. Klasszikus DM/PM esetén az antitestek az esetek körülbelül 75%-ában jelen vannak, míg az idiopáthiás myositis myasthenia gravisszal társult formáiban általában nem mutathatók ki [14]. A myositis-specifikus antitestek célpontjai leggyakrabban a citoplazmában található ribonukleoproteinek, ide tartoznak például az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-SRP, anti-Mi-2 β és anti-Mi-2 α antitestek. A myositis-asszociált antitestek közé sorolhatók az anti-PM-Scl-75, anti-PM-Scl-100, anti-Ku és anti-Ro-52 antitestek [15]. A myositishez jellegzetes extramuszkuláris manifesztációk, például intersticiális tüdőbetegség, arthritis/artralgia és Raynaud szindróma is társulhatnak, melyek különösen az antiszintetáz szindrómára jellemzőek. A myositis-asszociált antitestek gyakran detektálhatóak overlap szindrómákban, míg a myositis-specifikus antitestek az inflammatorikus myositisre specifikusak, tehát csak myositisben fordulnak elő, egyéb szisztémás autoimmun betegségben nem [87]. Myastheniában a thyreoiditis előfordulása gyakori [11].

Klinikai szempontból a legjelentősebb különbséget a myasthenia gravis és myositis között az okuláris tünetek képezik, amelyek a jellemző tünetek MG-ban, míg myositisben gyakorlatilag hiányoznak [12]. Az izomgyengeség mindkét betegségben lehet generalizált vagy lokalizált, a bulbáris, respiratorikus, axiális vagy proximális izmokat érintve [11]. A MG-

ban szenvedő betegek esetében az izomgyengeség a nap folyamán fluktuálhat, fizikai aktivitás hatására progrediál, míg az IIM-ben szenvedő betegek esetében egy állandó intenzitású izomgyengeség van jelen, melyet a fizikai aktivitás nem befolyásol, azonban hetek/hónapok alatt folyamatosan súlyosbodik és gyakran társul myalgiaival [14]. Továbbá myositisben a szérum kreatin kináz (CK) általában emelkedett, míg MG-ban jellemzően normális. Ennek ellenére fontos MG-ban a CK szint meghatározása abban az esetben, ha a beteg izomgyengesége nem mutat javulást acetilkolin-észteráz inhibitor adására, illetve myalgia is jelen van [11,14]. DM-ben az izomgyengeséget gyakran kísérik jellegzetes bőrtünetek, például heliotrope rash, Gottron-papulák, szerelőkéz, sál- és V-jel, valamint periunguális elváltozások, amelyek diagnosztikai szempontból kiemelt jelentőségűek [86].

A két kórkép diagnosztikájában jelentős különbségek mutatkoznak. A myasthenia gravis diagnózisában az ACh-R és MUSK elleni antitestek kimutatása, valamint az elektrofiziológiai vizsgálatok játszanak kulcsszerepet. A myositis diagnosztikájában a MAA és MSA kimutatása mellett fontos szerepet játszik az elektromyográfia, az izom MRI (Magnetic resonance imaging) vizsgálata és az izombiopszia. Az EMG-n jellemzően kis amplitúdójú, rövid, polyfázisos motoros egység potenciálok és fibrillációs potenciálok kombinációja észlelhető [88]. A vázizom MRI vizsgálata során ödéma vagy gyulladás jeleit lehet látni STIR (short tau inversion recovery) szekvenciákon, míg MG-ban az izom MR képe jellemzően fiziológiás [11]. A gold standard vizsgálat az izombiopszia, melyben többnyire perimysialis és endomysialis mononukleáris sejtes infiltráció, illetve a myofibrillumok és szarkolemmák struktúrájának megbomlása látható. PM-ben az izombiopszia során elsősorban endomysialis CD8⁺ T-sejtes infiltráció és a nekrozis nem mutató izomrostok inváziója figyelhető meg, míg DM-ben perimysialis és perivascularis CD4⁺ T-sejtes és B-sejtes infiltráció, valamint komplement-mediált kapilláris károsodás és perifascicularis atrófia jellemző [12,86].

A két betegség együttes előfordulásának a felismerése kiemelten fontos, ugyanis a myasthenia gravis kezelése eltér a myositis kezelésétől. A myasthenia gravis esetén az elsőként választandó terápia a pyridostigmin, ami egy ACh-észteráz inhibitor és fokozza a transzmissziót a NMJ-ban, ezzel szemben myositisben az elsőként választandó terápia a kortikoszteroid. A páciensek mindkét kórképben igényelhetnek immunszuppresszív terápiát. A myositissal ellentétben, MG-ban a hirtelen alkalmazott nagy dózisú szteroid az izomgyengeség rosszabbodásához vezethet, a betegeket myasthenias-krízisbe sodorhatja. Ezért azon páciensek kezelését, akik mindkét betegségben szenvednek alacsony dózisú kortikoszteroiddal kell

megkezdeni és a dózist a remisszió elérésig fokozatosan kell emelni [9]. Nemrégiben számos esetet publikáltak, amelyekben myasthenia gravis és idiopáthiás myositis együttes előfordulását figyelték meg, rosszindulatú betegség immun-checkpoint gátló (ICI) kezelését követően [89].

2.7 A D-VITAMIN SZEREPE

A D-vitamin részt vesz a veleszületett és szerzett immunválasz befolyásolásában, ugyanis a D-vitamin receptorok megtalálhatóak az immunsejteken (B-sejtek, T-sejtek, antigén prezentáló sejtek). Ezek az immunsejtek maguk is képesek a D-vitamin aktív metabolitjának az előállítására. A D-vitamin gátolja a B-sejtek proliferációját, differenciációját és az immunglobulinok szekrécióját, továbbá gátolja a T-sejtek proliferációját is, illetve a T-segítő 2 (Th2) fenotípus irányába tolja az egyensúlyt és serkenti a regulatórikus T-sejtek kialakulását, amelynek következtében csökken az inflammatorikus citokinek (például IL-17, IL-21) felszabadulása és fokozódik az anti-inflammatorikus citokinek (például IL-10) termelődése. Ezek mellett a monocytákban is gátolja a gyulladáshoz vezető citokinek (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) termelődését, továbbá gátolja a dendritikus sejtek differenciációját, illetve érését. Utóbbi jelenség fontos az autoimmun betegségek szempontjából, mivel az érett dendritikus sejtek végzik az antigén prezentációt a T-sejtek számára és serkentik az immunválasz kialakulását az antigénnel szemben, míg az éretlen dendritikus sejtek által történő antigén prezentáció tolerancia kialakulását eredményezi. A helyi immunválasz működését a D-vitamin autokrin és parakrin módon képes befolyásolni [90]. Az alacsony D-vitamin-szint hozzájárulhat számos krónikus autoimmun betegség, például a szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) és sclerosis multiplex (SM) aktivitásához.

MG esetében a D-vitaminnak kettős szerepe lehet: egyrészt az autoimmun válasz szabályozásában, másrészt az izomfunkció fenntartásában. Az izomsejtek D-vitamin-receptorainak köszönhetően a D-vitamin hiánya izomgyengeséghez és izomfájdalomhoz vezethet, továbbá fontos szerepet játszik az izom regenerációjában is [16]. Irodalmi adatok alapján a betegek szérumban D-vitamin szintje myositisben szenvedő betegeknél is alacsonyabb a normálisnál. Azali és társai az IIM betegek D-vitamin szintjét szignifikánsan alacsonyabbnak találták az egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva [17].

3. CÉLKÍTŰZÉSEK

1. Első vizsgálatunk célja újszülöttek, csecsemők és kisgyermeknek neuromuszkuláris junkciójának jellemzése volt repetitív idegingerlés segítségével. Mivel a neuromuszkuláris junkció betegségei főként a proximalis izmoknál okoznak tüneteket, a vizsgálatot a n. axillaris ingerlésével végeztük. A kiváltott motoros válasz amplitúdójának és területének decrementjét az 1. és 4. potenciál között határoztuk meg. A posttetániás facilitációt és a “twitch-to-tetanus” arányt is kiszámoltuk. Céljaink között szerepelt továbbá a supraclavicularis árokban végzett ingerlés potenciális bradycardizáló hatásának felmérése is, mely miatt a pulzusszámot is folyamatosan monitoroztuk.
2. Másik vizsgálatunk célja a DE KK Neurológiai Klinika terciér regionális Neuromuszkuláris szakrendelésén gondozott myastheniás betegek körében a szérumban CK szint emelkedésének, a myositis-specifikus és myositis-asszociált antitestek jelenlétének, továbbá a társuló myositis gyakoriságának és az alacsony szérumban D-vitamin szint gyakoriságának felmérése volt.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN

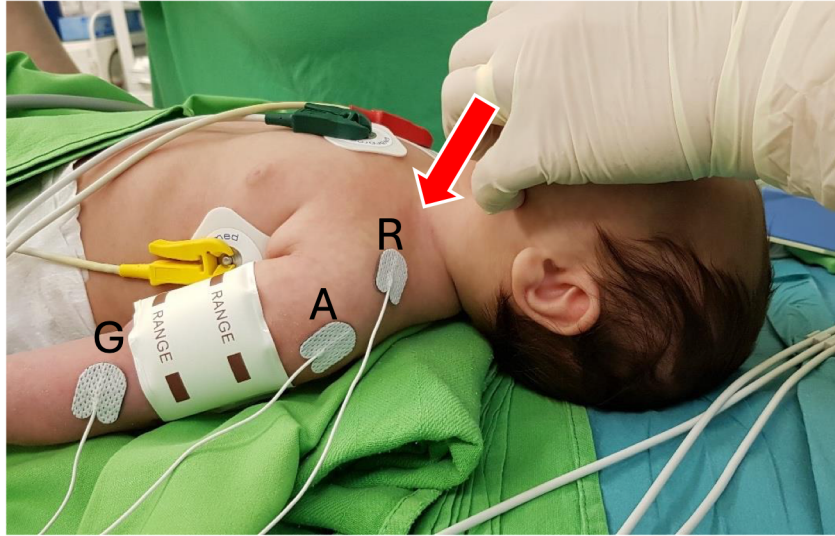
4.1.1 RÉSZTVEVŐK

A vizsgálatba 54 gyermeket válogattunk be, valamennyi vizsgálatot a szülők írásos hozzájárulásával és teljes körű tájékoztatása mellett végeztük el. A gyermekek elektív sebészeti eljárásokon estek át (pl. húgycsőplasztika, vesemedence-plasztika, szájpadplasztika, lágycső-plasztika, orchidopexia, húgyvezeték-reimplantáció vagy ureterokele-műtét). Időkorlát miatt (a műtétek elsőbbséget élveztek az elektrofiziológiai mérésekkel szemben) 20 esetben az RNS tesztet nem sikerült teljeskörűen elvégezni. A tanulmányban így összesen 34 gyermek (23 fiú és 11 lány, életkoruk 0–48 hónap között) adatait használtuk fel az elemzéshez. Minden alany korának megfelelően érett volt, és nem volt ismert neuromuszkuláris betegségük. A kutatást a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésetudományi Intézet is jóváhagyta (OGYÉI/38595/2017). A vizsgálat megfelel a Világ Orvosi Szövetség Etikai Kódexe (Helsinki Nyilatkozat) előírásainak.

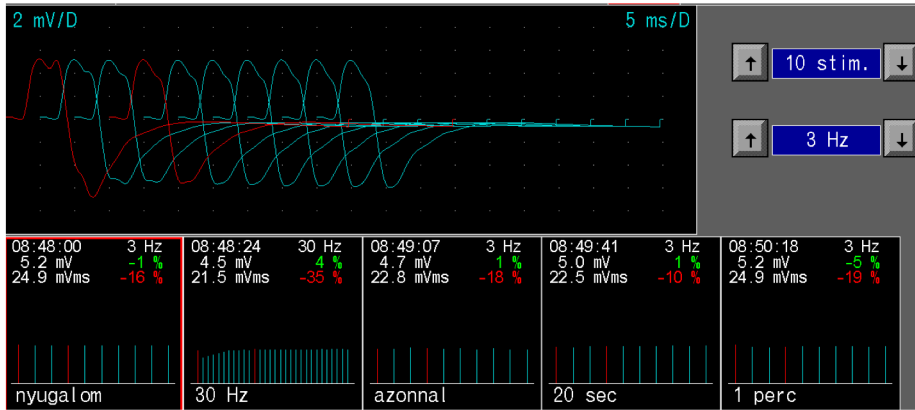
4.1.2 RNS VIZSGÁLAT KIVITELEZÉSE

A vizsgálat a sebészeti beavatkozás előtt történt. Az RNS teszt előtt a gyermekeket intravénásan adott 3 mg/kg propofol, 0,1 mg/kg midazolám és 1,9 µg/kg fentanil kombinációjával szedálták egy gyermekaneszteziológiában jártas szakember irányításával. A vizsgálatot követően az anesztézia szintjét a műtési beavatkozás igényei szerint mélyítették. A vizsgálat során a vérnyomást, az EKG-t és az SpO₂-t folyamatosan monitoroztuk. Az összetett izom akciós potenciálokat felszíni elektróda segítségével rögzítettük, miközben a kulcscsont felett (7 esetben a jobb, 27 esetben a bal oldalon) az axilláris ideget ismételt 3 Hz-es szupramaximális stimulációknak vetettük alá. A stimuláló elektródák közötti távolság 1,5 cm volt. Az aktív elektródát a deltaizom hasára helyeztük. A referencia elektróda a vállcsúcsra, a föld elektróda pedig az epicondylus lateralisra került (7.A ábra)

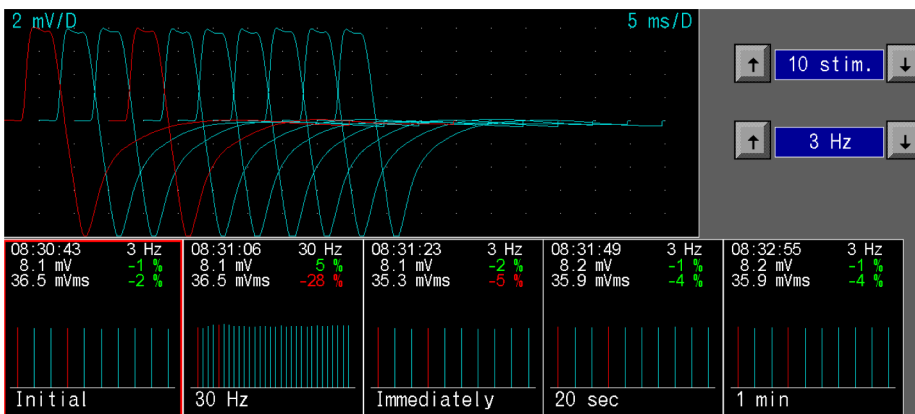
A



B



C



7. Ábra.

*A deltaizom motoros válaszáinak felszíni regisztrálása axilláris ideg stimulációja mellett (A)
Vizsgálati elrendezés. A: aktív elektróda, R: referencia elektróda, G: föld elektróda, (B, C)
reprezentatív görbék*

A stimuláció szabályozott áramimpulzusokból állt, amelyek időtartama 0,2 ms volt. A szupramaximális stimuláció eléréséhez addig növeltük az impulzus intenzitását, amíg a CMAP mérete elérte a maximumot, majd az intenzitást további 25%-kal emeltük (általában kb. 20 mA). A vizsgálat során a résztvevők hanyatt feküdtek, felső végtagjaikat rögzítettük és a bőr hőmérsékletét 32°C felett tartottuk. A tesztekét DANTEC Keypoint Portable EMG készülékkel (Middleton, WI, USA) végeztük. A 3 Hz-es, 10 impulzusból álló szupramaximális stimulációt elsőként nyugalmi állapotban alkalmaztuk, ezt követően egy 30 Hz-es, 1 másodpercig tartó tetánias ingerlés következett. Közvetlenül ezután (2 másodpercen belül), majd 20 másodperccel és 1 perccel a tetánias ingerlést követően ismét egy-egy újabb 3 Hz-es sorozat ingerlés következett. A CMAP negatív csúcsának amplitúdóját és területét mértük, az első és a negyedik potenciál közötti csökkenést (decrementet) határoztuk meg. Meghatároztuk az első post-tetánias CMAP amplitúdójának százalékos változását az első, pre-tetánias CMAP-hoz képest is. Ha a CMAP amplitúdója emelkedett a tetánias stimuláció után, azt poszt-tetánias facilitációnak, ellenkező esetben pedig poszt-tetánias kimerülésnek neveztük. A tetánias ingerlés alatti legmagasabb CMAP amplitúdójának és az első pre-tetánias CMAP amplitúdójának arányát ("twitch-to-tetanus" arány) szintén kiszámítottuk. A pulzusszámot folyamatosan rögzítettük nyugalomban, valamint a 3 Hz-es és 30 Hz-es stimulációk alatt is.

4.1.3 STATISZTIKAI ELEMZÉS

Az elemzéshez egy kényelmi mintát használtunk, amely nem alapult előzetesen kiszámított minta-elemszámon. A normál eloszlást Shapiro-Wilk normalitás teszttel vizsgáltuk. Az életkor és a CMAP amplitúdó- és terület decrement, a poszt-tetánias facilitáció, a "twitch-to-tetanus" arány, valamint az eljárás során bekövetkező pulzusváltozások közötti korrelációt Spearman-teszttel elemztük. Az értéktartományokat medián \pm IQR (interkvartilis tartomány) formájában határoztuk meg, mivel a csoportok többségénél nem mutatkozott normál eloszlás. A CMAP terület decrement értékeket Kruskal-Wallis teszttel, majd Dunn többszörös összehasonlító teszttel értékeltük. A periprocedurális pulzusértékeket, amelyeket 3 és 30 Hz-es stimuláció előtt és közben rögzítettünk, Friedman-teszttel, majd Dunn többszörös összehasonlító teszttel értékeltük. Az értékeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a $p < 0,05$

volt. A korreláció szintjét a meghatározott korrelációs együtthatók alapján határoztuk meg (mérsékelt korreláció, ha $\rho = 0,40-0,69$) [91].

4.2 MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN

4.2.1 RÉSZTVEVŐK

A vizsgálatba 101 olyan myasthenia gravisban szenvedő beteget vontunk be, akik 2019. december 3. és 2022. március 17. között jelentek meg a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikájának regionális terciér Neuromuszkuláris Szakrendelésén. A MG diagnózisát a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően klinikai, immunológiai, neurofiziológiai és farmakológiai kritériumok alapján állapítottuk meg korábban [11]. A kutatást a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága (DE RKEB/IKEB 5313-2019) és az illetékes kormányzati szerv jóváhagyásával végeztük. A vizsgálat megfelel az Orvosi Világszövetség Etikai Kódexének (Helsinki Nyilatkozat). Minden vizsgálatot a résztvevők részletes tájékoztatását követően, beleegyezésükkel és írásos hozzájárulásuk birtokában végeztünk el.

4.2.2 NEUROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

Elektromyográfiás vizsgálatot azokban az esetekben végeztünk, amikor az adott betegnél felmerült a myositis gyanúja. A vizsgálat során legalább három izmot értékeltünk: a deltaizmot, a musculus vastus lateralist és a musculus tibialis anteriort. A NMJ funkciózavarának elektrofiziológiai vizsgálata (repetitív idegingerlés és/vagy single-fiber EMG) a myasthenia gravis irányú átvizsgálás során történt meg.

4.2.3 SZEROLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A vizsgálatban részt vevő betegek vérmintáiban a szérum CK és D-vitamin szintjét a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében határozták meg. A CK-szintek meghatározása automatizált enzimikus eljárással történt, a referencia-tartomány 40–200 U/L között volt. A D-vitamin esetében az alsó határérték 75 nmol/L volt. A myositis-specifikus és myositis-asszociált autoantitestek jelenlétét line blot teszt segítségével, a gyártó ajánlásainak megfelelően vizsgáltuk (Euroimmun, Lübeck, Németország). Ezt a vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Klinikai Neurofiziológiai Tanszékének

laboratóriumában végeztük el. A tesztpanel 16 különböző autoantigént tartalmazott (Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ és Ro-52). Az autoantitestek jelenlétét a sávok színintenzitása alapján értékeltük, a gyártó által javasolt kategóriák szerint (negatív (-), kétes (+/-), egyszeresen pozitív (+), kétszeresen pozitív (++) , háromszorosan pozitív (+++)). Az elemzések során pozitívnak minősítettük azokat az eseteket, amelyeknél a reaktivitás legalább egyszeresen pozitív volt (+, ++ vagy +++), míg a negatív (-) és kétes (+/-) eredményeket negatívként értékeltük. A line blot vizsgálatokat a teljes vizsgálati időszak alatt egységes módszertannal, minden esetben független és objektív értékelés mellett végeztük, biztosítva ezzel az adatok megbízhatóságát és összehasonlíthatóságát.

A vizsgálatba bevont betegek jelentős részénél a korábbi, myasthenia irányú átvizsgálás részeként meghatározták az AChR, valamint a MuSK elleni antitestek szintjét is. Az antitestvizsgálatok ELISA módszerrel történtek. Az AChR-antitesteket az Euroimmun AG készletével, míg a MuSK-antitesteket a Tecan IBL International MuSK-Ab ELISA teszttel határozták meg. A vizsgálatokat a PTE KK Immunológiai és Biotechnológiai Intézetében, illetve a SYNLAB laboratóriumában végezték. Ezen vizsgálatok elvégzése azonban nem történt meg minden beteg esetében, mivel ezek a tesztek nem tartoznak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által finanszírozott vizsgálatok közé (a vizsgálat azon betegek esetén történt meg, akik annak költségét vállalták).

4.2.4 KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

A felső és alsó végtagok proximális izmainak vizsgálata 3 teslás (3T) MRI-készülékkel történt, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő standard protokoll szerint [92]. A felvételek értékelése során elsősorban a T1-súlyozott turbó spinecho (T1-TSE) és a zsír-szuppressziós STIR (Short-Tau Inversion Recovery) szekvenciákat elemezte radiológus.

A képek alapján az alábbi kóros elváltozások értékelése történt meg:

- Az izomzat kötőszövetes-zsíros átalakulása;
- Izomsorvadás (atrófia), amely a krónikus folyamatokra jellemző;
- Ödéma vagy gyulladáso jelek, amelyek STIR szekvencián fokozott jelintenzitásként jelentkeznek és aktív gyulladásra utalhatnak.

Ezen elváltozások felismerése segíti a myositis és más gyulladós vagy degeneratív izombetegségek differenciáldiagnózisát.

4.2.5 IZOMBIOPSZIA

Izombiopsziát kizárólag azokban az esetekben végeztünk, ahol a klinikai tünetek, laboratóriumi vagy elektrofiziológiai, illetve a képalkotó vizsgálatok (MRI) alapján myositis vagy egyéb neuromuskuláris betegség gyanúja merült fel. A biopszia helyét minden esetben egyénileg határoztuk meg, az aktuális panaszok, fizikális vizsgálati leletek és MRI-eredmények figyelembevételével. Leggyakrabban a deltaizom vagy a musculus vastus lateralis vizsgálata történt meg. A szövetminták feldolgozása standard hisztopatológiai eljárásokkal, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Pathológiai Intézetében történt, beleértve a rutinszerű festéseket és mikroszkópos vizsgálatokat, melyek célja az izomszövet szerkezeti eltéréseinek, gyulladás jeleinek vagy egyéb kóros folyamatainak azonosítása volt.

4.2.6 A BETEGEK KLASSZIFIKÁCIÓJA IDIOPÁTHIÁS GYULLADÓS MYOPATHIÁRA (IIM)

Azoknál a betegeknél, akiknél felmerült a myositis gyanúja, a diagnózis megerősítését és a pontos besorolást az Európai Reumatológiai Társaság (EULAR) és az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) által kidolgozott klasszifikációs kritériumrendszer alapján végeztük. Ehhez az idiopáthiás gyulladós myopathiák (felnőttkori és juvenilis formák) osztályozására szolgáló, online elérhető kalkulátort használtuk. A kalkulátor a Karolinska Intézet (Stockholm, Svédország) Biostatistikai Egységének hivatalos weboldalán érhető el (<http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim>) [93]. Ez az eszköz a klinikai, laboratóriumi, képalkotó és szövettani adatok alapján számított pontszám segítségével segíti a betegek pontos osztályozását és az idiopáthiás gyulladós myopathiák diagnózisának megalkotását.

4.2.7 A MYASTHENIA GRAVIS SÚLYOSSÁGÁT ÉRTÉKELŐ SKÁLÁK

A vizsgálatba történő belépéskor a myasthenia gravis súlyosságát a Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) által kidolgozott klinikai osztályozási rendszer segítségével állapítottuk meg. Ez az osztályozás a betegeket öt fő kategóriába (I–V) sorolja az izomgyengeség mértéke és testtáji eloszlása alapján [94]. A betegségterhet a Myasthenia Gravis Composite (MGC) skála alkalmazásával határoztuk meg. Ez egy validált mérőeszköz,

amely ötvözi az orvosi vizsgálaton alapuló objektív adatokat a beteg által észlelt tünetekkel. A skála több doménre terjed ki, így átfogó képet nyújt a betegség súlyosságáról: értékeli az okuláris, bulbáris, respiratorikus és végtagi izomérzékenységet is [95]. Az MGC pontszám különösen hasznos eszköz a klinikai állapot nyomon követésére, valamint a terápiás válasz objektív értékelésére.

4.2.8 STATISZTIKAI ELEMZÉS

Az MGC pontszámokat a szérum CK-szint (normál vs. emelkedett), az MSA/MAA antitest státusz (pozitív vs. negatív), valamint a D-vitamin szint (alacsony vs. normál) szerinti csoportokban értékeltük. Az adatok eloszlásának vizsgálatára Kolmogorov–Szmirnov próbát alkalmaztunk. Mivel az egyes páronkénti összehasonlítások során egyik csoport sem mutatott szignifikáns normalitást (az alfa szint egyik esetben sem volt $<0,05$), a csoportok közötti különbségek statisztikai értékelésére a nem paraméteres Mann–Whitney tesztet használtunk.

5. EREDMÉNYEK

5.1 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN

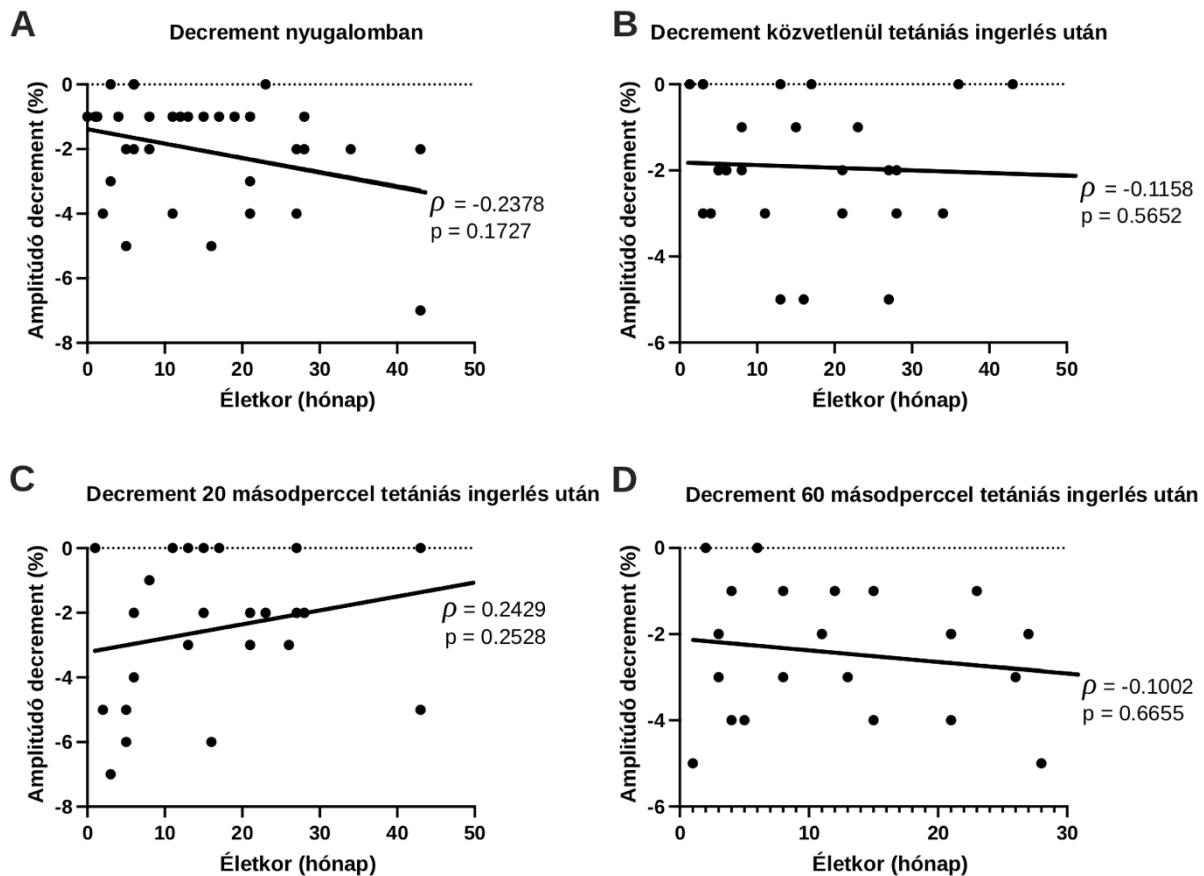
Vizsgálatunkban 34 alany vett részt, 7 esetben a jobb, 27 esetben a bal oldali n. axillariszt stimuláltuk. Az egyik vizsgálati alany 5 hetes volt, két másik csecsemő koraszülött volt. Egyikük a 24. gesztációs héten született, és a vizsgálat időpontjában 5 hónapos volt (normál születési dátumra történő korrekció alapján az életkora 28 naposnak felelt meg). A másik résztvevő a 33. gesztációs héten született és a vizsgálat időpontjában 1 hónapos és 12 napos volt (becsült gesztációs életkora 40 hét volt). Fogantatási koruk alapján mindhárom résztvevő a normál újszülöttek korosztályába tartozott. Az összes többi résztvevő 2 és 48 hónapos kor közötti volt (9 fő 2–6 hónapos, 6 fő 6–12 hónapos, 9 fő 12–24 hónapos és 7 fő 24–48 hónapos). Ezek alapján a vizsgálatba bevont összes alany érettnek számított. A vizsgálatban szereplő gyermekek adatait az 2. táblázat tartalmazza (n = 34; 23 fiú, 11 leány; életkor: 0–48 hónap).

Összesített adatok						
Jellemző	0-5 hónap		6-48 hónap		Összesen	
Esetszám (n)	9		25		34	
Fiú (%)	6 (17.6%)		17 (50%)		23 (67.6%)	
Lány (%)	3 (8.8%)		8 (23.5%)		11 (32.4%)	
Átlagéletkor (hónap)	2.8		19.1		14.8	
Átlagos testmagasság (cm)	57.6		80		73.1	
Átlagos testsúly (kg)	5.1		10.4		8.9	
RNS bal oldalon (%)	9		21		30 (88.2%)	
RNS jobb oldalon (%)	0		4		4 (11.8%)	
Egyéni adatok (0–5 hónapos korcsoport)						
Alany sorszáma	Kor (Hónap)	Nem	Testmagasság (cm)	Súly (kg)	Műtét típusa	RNS oldal
1	5	Fiú	56	5.2	Palatoplasztika	Bal
2	3	Fiú	63	6.5	Inguinalis hernioplastika	Bal
3	4	Fiú	53	4.38	Inguinalis hernioplastika	Bal
4	5	Lány	65	4.95	Palatoplasztika	Bal
5	3	Lány	58	5.0	Palatoplasztika	Bal
6	2	Fiú	65	7.15	Pyeloplastika	Bal
7	1	Fiú	55	4.42	Palatoplasztika	Bal
8	1	Fiú	55	5.2	Dongaláb-korrekción	Bal

9	1	Lány	48	2.9	Palatoplasztika	Bal
Egyéni adatok (6-48 hónapos korcsoport)						
Alany sorszáma	Kor (Hónap)	Nem	Testmagasság (cm)	Súly (kg)	Műtét típusa	RNS oldal
10	6	Fiú	69	6.49	Bőrbiopszia	Bal
11	6	Lány	62	6.0	Palatoplasztika	Bal
12	6	Lány	66	7.9	Nephrectomia	Bal
13	12	Lány	76	10.5	Nyaki cysta műtét	Bal
14	8	Fiú	72	8.5	Ureter reimplantáció	Bal
15	11	Fiú	75	8.0	Orchidopexia	Bal
16	8	Fiú	72	8.05	Rekesz sérv műtét	Bal
17	11	Lány	70	7.45	Nephrectomia	Bal
18	15	Fiú	74	8.0	Patent Foramen Ovale (PFO) Zárás	Jobb
19	13	Fiú	80	10.0	Hydrocele korrekció	Bal
20	17	Lány	80	12.0	Ureter reimplantáció	Bal
21	19	Fiú	77	8.1	Orchidopexia	Bal
22	16	Fiú	86	15.0	Polysyndactylia korrekció	Bal
23	21	Fiú	74	10.0	Urethroplasztika	Jobb
24	21	Fiú	86	14.0	Orchidopexia	Bal
25	21	Fiú	85	10.0	Orchidopexia	Bal
26	23	Lány	76	9.3	Ureter reimplantáció	Bal
27	28	Lány	90	12.0	Nyaki cysta műtét	Jobb
28	43	Fiú	105	16.0	Hydrocele korrekció	Jobb
29	34	Fiú	89	12.0	Hydrocele korrekció	Bal
30	27	Fiú	84	12.5	Urethroplasztika	Bal
31	28	Fiú	87	12.0	Inguinalis hernioplastika	Bal
32	43	Fiú	100	17.0	Izombiopszia	Bal
33	27	Fiú	90	12.5	Urethroplasztika	Bal
34	13	Lány	74	7.16	Lateralis nyaki fisztula műtét	Bal

2. Táblázat A vizsgálati alanyok összesített és egyéni demográfiai adatai

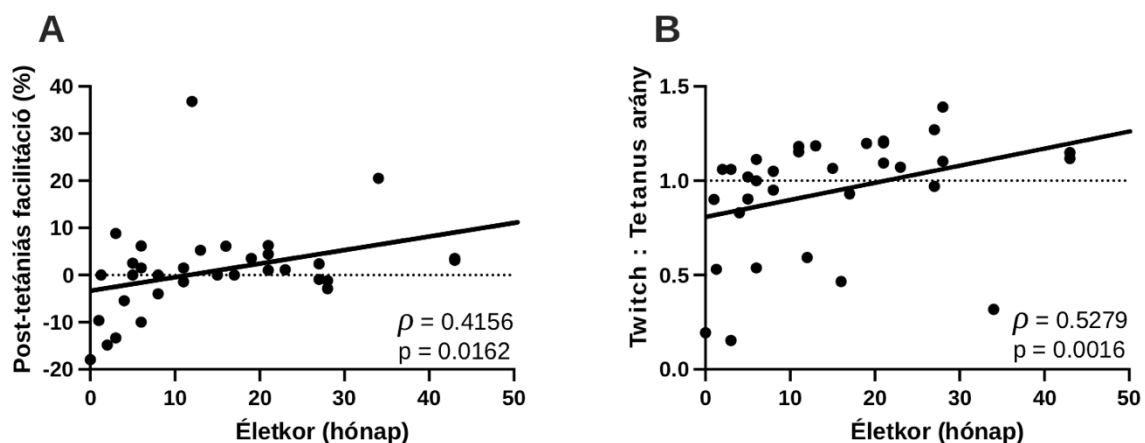
Először a CMAP amplitúdóértékek decrementjének összefüggését vizsgáltuk az életkorral (8. ábra). A statisztikai elemzés során nem találtunk szignifikáns korrelációt a vizsgálati alanyok életkora és a CMAP amplitúdó decrement értékei között nyugalmi állapotban, illetve azonnal, 20 másodperccel, illetve 1 perccel tetániás ingerlést követően (8.A-D ábra, $p > 0,05$ minden esetben). Ez alapján úgy döntöttünk, hogy a további számításokhoz nem hozunk létre külön életkori alcsoportokat. Az RNS során mért CMAP amplitúdó decrement medián értéke 1% volt (interkvartilis tartomány: 1–3%, teljes tartomány: 0–7%).



8. ábra

A CMAP amplitúdó decrement korrelációja az életkorral

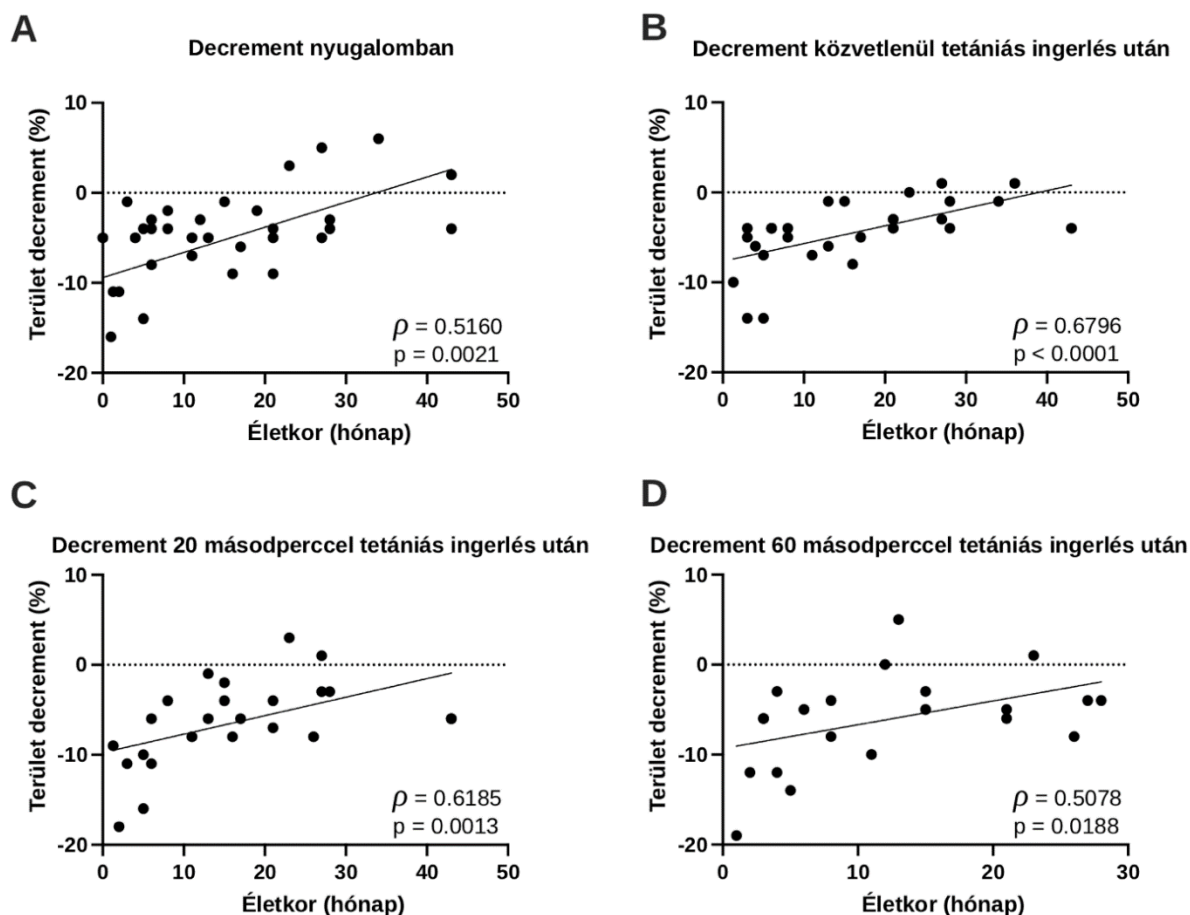
A vizsgálati alanyok életkora és a poszt-tetániás facilitáció között mérsékelt pozitív korreláció volt megfigyelhető (9.A ábra). Négy hónapos kor alatt facilitáció nem volt megfigyelhető, ehelyett a legtöbb esetben exhaustió volt észlelhető ebben a korosztályban. Későbbi életkorokban facilitáció volt megfigyelhető. A “twitch-to-tetanus” arány és a vizsgálati alany életkora között szintén mérsékelt pozitív korreláció volt (9.B ábra), a fiatalabbaknál alacsonyabb értékekkel.



9. ábra.

(A) Poszt-tetániai facilitáció és (B) „twitch-to-tetanus” arány változása életkor szerint

Korábbi tanulmányokban kimutatták, hogy alacsony frekvenciájú RNS során a CMAP amplitúdó- és terület decrement értékei hasonlóak felnőttekben [96,97]. Ennek fiatal gyermekek esetében történő vizsgálatához a CMAP területcsökkenési értékeinek életkorral való összefüggését is megvizsgáltuk.

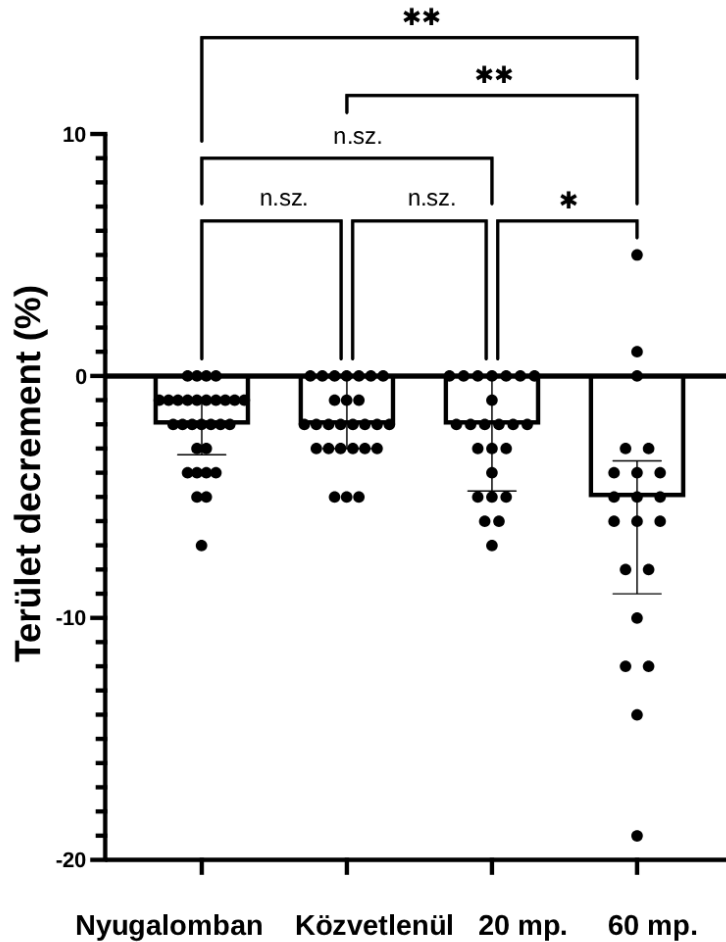


10. Ábra

A CMAP terület decrement korrelációja az életkorral

A statisztikai elemzés mérsékelt pozitív korrelációt mutatott ki a CMAP terület decrement értékei és az életkor között (10.A ábra). Az RNS során mért CMAP területcsökkenés medián értéke a 0–5 hónapos korcsoportban 11% volt (interkvartilis tartomány: 5–15%). Ebben a csoportban kilenc csecsemő közül ötnél a CMAP terület decrement meghaladta a 10%-ot. Ezzel szemben a 6–48 hónapos korcsoportban egyetlen esetben sem fordult elő 10%-nál nagyobb CMAP terület decrement; itt a medián érték 4% volt (interkvartilis tartomány: 2–5%). A mérsékelt pozitív korreláció közvetlenül a tetániás ingerlést követően, valamint 20 másodperccel és 1 perccel azután is fennállt (10.B–D ábra).

A statisztikai elemzés szignifikáns különbségeket mutatott a különböző időpontokban rögzített CMAP terület decrement értékek között (11. ábra, $p < 0,0005$). A Dunn többszörös összehasonlító teszt szignifikánsan nagyobb CMAP terület decrement értékeket mutatott 1 perccel tetániás ingerlést követően a nyugalmi, tetániás ingerlést követő azonnali és 20 másodperces értékhez képest (11. ábra, $p = 0,0015$, $0,0011$ és $0,0174$).



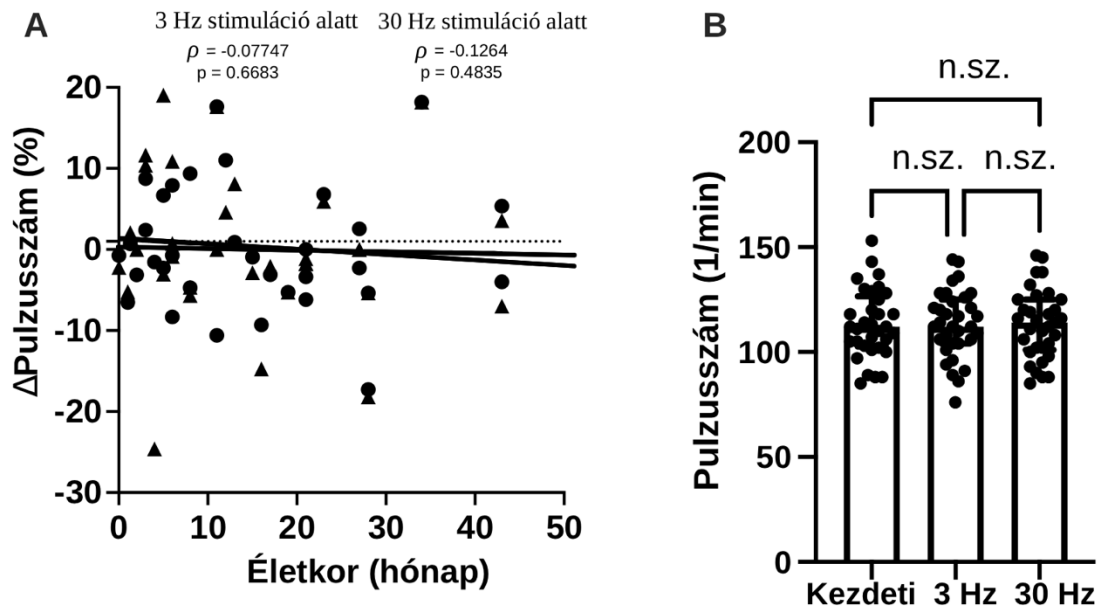
11. ábra.

A CMAP terület decrement értékek tetániás ingerlést követően 1 perccel a legmagasabbak (n.sz: nem szignifikáns, mp: másodperc)

A szívfrekvencia változása nem mutatott összefüggést a gyermekek életkorával sem a 3 Hz-es, sem a 30 Hz-es stimulációk során (12.A ábra). Emellett nem volt szignifikáns különbség a 3 Hz-es vagy a 30 Hz-es stimulációk alatti pulzusszámban a mérések előtti értékkel összehasonlítva (12.B ábra). Klinikai szempontból jelentős bradycardia egyik gyermeknél sem volt megfigyelhető [98].

Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat során, illetve azt követően nem merültek fel biztonsági aggályok (pl. végtagmozgás korlátozottsága, véraláfutás, vagy érzékenység az

ingerlés helyén), illetve a görbék a legtöbb esetben jól reprodukálhatók voltak. Ugyanakkor bizonyos esetekben nehézséget jelentett a stabil alapvonal beállítása és fenntartása, különösen akkor, ha a szedáció nem bizonyult kellően hatékonynak. Lényeges tanulság, hogy a jó minőségű regisztrátumok eléréséhez megfelelő időráfordítás szükséges, ami ebben a klinikai környezetben néha nehezen volt kivitelezhető.



12. Ábra

A pulzusszám változásai (n.sz: nem szignifikáns)

(A) A pulzusszám változás és az életkor összefüggése

A szórásdiagramok nem mutattak szignifikáns korrelációt a gyermekek életkora és a pulzusszám változása között az axilláris ideg 3 Hz-es, illetve 30 Hz-es nagyfrekvenciás stimulációja során. A Spearman-féle korrelációs együttható $\rho = -0,077$ ($p = 0,6683$) volt 3 Hz-nél, és $\rho = -0,126$ ($p = 0,4835$) 30 Hz-es stimulációnál.

(B) Pulzusszám RNS előtt és alatt

A boxplot-ábrák azt mutatják, hogy a pulzusszám értékei nem különböztek szignifikánsan a stimuláció előtt, a 3 Hz-es, illetve a 30 Hz-es ideg stimuláció során (ns = nem szignifikáns).

5.2 MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN

A vizsgálatba 101 myasthenia gravisban szenvedő beteget vontunk be, akiket 2019. december 3. és 2022. március 17. között jelentek meg a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neuromuszkuláris Ambulanciáján. A vizsgált betegcsoport 27 férfiből (26,7%) és 74 nőből (73,2%) állt. A páciensek életkorának medián értéke 57 év volt [interkvartilis tartomány: 45–

70 év], míg a myasthenia gravis kialakulásakor mért életkor mediánja 43 év volt [IQR: 30–57 év]. A betegség fennállásának medián időtartama 7 évnek bizonyult [IQR: 2,0–17 év]. A klinikai altípusokat tekintve a legtöbb betegnél generalizált myasthenia gravist diagnosztizáltunk (68 fő, 67,33%), míg 18 betegnél (17,82%) bulbáris, 15 esetben (14,85%) pedig okuláris forma volt jelen. A szerológiai vizsgálatok 67 páciensnél igazoltak AChR-elleni antitest pozitivitást, további 4 betegnél MuSK-ellenes antitestek voltak kimutathatók. Szeronegativnak (AChR és MuSK antitest negatív) összesen 14 beteget minősítettünk. 16 páciens esetében a MG diagnózisa elektrofiziológiai vizsgálatokon alapult, ezekben az esetekben antitest vizsgálatra nem került sor. Az átvizsgálásuk során rutinszerűen alkalmazott mellkas CT vizsgálat hat betegnél thymomat, míg 39 főnél thymus hyperplasiát igazolt (3. táblázat).

<u>Jellemzők</u>	<u>Érték (N = 101)</u>
Életkor évben megadva (medián, IQR)	57 (45–70)
Az MG kezdetekor mért életkor évben megadva (medián, IQR)	43 (30–57)
Nem	
– Férfi	27 (26,7%)
– Nő	74 (73,2%)
MG altípus	
– Generalizált	68 (67,33%)
– Bulbáris	18 (17,82%)
– Okuláris	15 (14,85%)
AChR antitest pozitivitás	67 (66,3%)
MUSK antitest pozitivitás	4 (4,0%)
Szeronegativ MG	14 (13,9%)
Antitestvizsgálat nélküli betegek	16 (15,8%)
Thymoma	6 (5,9%)
Thymus hyperplasia	39 (38,6%)
A betegség fennállási ideje (év, medián, IQR)	7 (2–17)

3. Táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek jellemzői

5.2.1. EMELKEDETT CK-SZINT

A vizsgálatba bevont 101 beteg közül 10 főnél (9,9%) észleltünk emelkedett szérumszintű CK-szintet a vizsgálatba lépés időpontjában (4. táblázat). Közülük hét beteg AChR-ellenes antitest pozitív volt, kettő szeronegativ, és egyikük sem mutatott MuSK-ellenes antitest

pozitivitást. Egy betegnél sem AChR, sem MUSK antitest meghatározás nem történt. Hat betegnél a CK-érték nem haladta meg a normál tartomány felső határának kétszeresét, közülük három betegnél a kontroll vérvétel során a CK szint normalizálódott (3., 6. és 7. beteg). A 8. és 10. betegnél enyhén emelkedett értéket észleltünk, míg a 9. betegnél a CK-szint későbbi kontroll alkalmával meghaladta a normál tartomány felső határának kétszeresét. Az EMG vizsgálat a 3. betegnél enyhe myopathiás eltérést mutatott, míg a többi beteg esetében nem találtunk kóros eltérést. A 9. beteg MRI-vizsgálata negatív volt, és az idiopáthiás gyulladós myopathiák osztályozására szolgáló online kalkulátor alapján sem merült fel myositis gyanúja, így nála izombiopsziát nem végeztünk. A többi betegnél sem történt MRI- vagy biopsziás vizsgálat. Ezen betegek egyikénél sem mutattunk ki MSA vagy MAA típusú autoantitesteket. További négy beteg esetében (1., 2., 4. és 5. beteg) ismételten kimutatható volt a szérum CK-szint olyan mértékű emelkedése, amely meghaladta a normálérték felső határának kétszeresét. Az 1. és az 5. betegnél az elektromyográfia myositisre utaló jeleket mutatott, míg a 2. és 4. betegnél a vizsgálat enyhe myopathiás eltéréseket igazolt. Az MRI-vizsgálatok során az 1. és a 4. esetben gyulladós izomérzékenység gyanúja merült fel, míg a 2. betegnél kötőszövetes-zsíros átalakulásra utaló eltérést írtak le. Az 5. betegnél az MRI nem mutatott kóros eltérést. Izombiopsziára az összes említett esetben sor került: az 1. betegnél a myositis diagnózisát szövettanilag is megerősítették, a 2. betegnél izomdisztrófiára utaló elváltozások voltak, a 4. betegnél myopathiás, míg az 5. betegnél enyhe, myastheniához társuló nem specifikus eltérések voltak jelen. A szerológiai vizsgálatok alapján az 1. betegnél Jo-1, PM/Scl-75 és Ro52 autoantitestek jelenléte igazolódott. A többi esetben MSA vagy MAA antitestek nem voltak kimutathatók, ugyanakkor a 4. betegnél GAD65 elleni antitest pozitivitást észleltünk. Az IIM EULAR/ACR online klasszifikációs eszköze alapján az 1. beteg esetében egyértelmű IIM diagnózis állapítható meg, míg a 4. és 5. betegnél a kalkuláció alapján valószínű myositis volt feltételezhető. A normál, illetve emelkedett CK-szinttel rendelkező betegek MGC-pontszámainak összehasonlítása statisztikailag nem bizonyult szignifikánsan eltérőnek (medián [IQR]: 4,0 [1,0–7,0] vs. 3,5 [2,25–7,0]; $p = 0,9841$).

4. táblázat. Az emelkedett szérum CK-szinttel rendelkező betegek jellemzői

Sorszám	Nem	Életkor az MG/HM kezdetén	MG típusa	Antitest	RNS	SF-EMG	Thymus	MGFA score	MGC pontszám	CK (U/l)	MSA/MAA/ Egyéb At.	Vitamin D (nmol/l)	EMG	MRI	Biopszia
1	Nő	28/28	G	AChR	Norm	nt	Hyperplasia	IIA	7	916..512	Jo, Ro52, PM/ScI-75	138	Myositis	Myositis	Myositis (vastus lateralis)
2	Nő	65/	G	AChR	Norm	nt	Norm	IIA	9	591..604	Neg	70,2	Myopathia	Fibro-zsíros átalakulás	Disztrófia (vastus lateralis)
3	Nő	24/	G	nt	Decr	nt	Hyperplasia	IIA	7	266..norm	Neg	68,8	Myopathia	nt	nt
4	Férfi	51/56	G	Neg	Decr	nt	Hyperplasia	IIA	8	393..544	GAD	104	Myopathia	Myositis	Myopathia (vastus lateralis)
5	Férfi	50/50	G	AChR	Decr	nt	Norm	0	0	649..964	Neg	50,2	Myositis	Norm	Norm (deltoid)
6	Nő	66/	G	Neg	Decr	Poz	Norm	0	0	210..norm	Neg	82	Norm	Norm	nt
7	Nő	74/	G	AChR	Decr	Poz	Norm	I	3	359..norm	Neg	104	Norm	nt	nt
8	Nő	21/	G	AChR	Decr	Poz	Hyperplasia	IIA	3	268..306	Neg	69	Norm	nt	nt
9	Férfi	62/	B	AChR	Decr	Poz	Norm	IIB	2	253..433	Neg	100	Norm	Norm	nt
10	Férfi	39/	G	AChR	nt	nt	Norm	IIA	4	263..257	Neg	15,7	Norm	Norm	nt

Rövidítések: AChR – Acetilkin-receptor, B – Bulbáris, CK – Kreatin-kináz, Decr – Decrement, EMG – Elektromiográfia, G – Generalizált, GAD – Glutaminsav-dekarboxiláz, MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America stádium, MGC – Myasthenia Gravis Composite pontszám, MRI – Mágneses rezonancia vizsgálat, MSA – Myositis-specifikus antitest, MAA – Myositis-asszociált antitest, Neg – Negatív, Norm – Normális, nt – Nem történt, Poz – Pozitív, Ro52 – Myositishoz társuló autoantitest, PM/ScI-75 – Polymyositis/Scleroderma-asszociált antitest, Jo – Anti-Jo-1 autoantitest, SF-EMG – Single-fiber elektromiográfia

Az alábbiakban a tartósan szignifikáns CK emelkedéssel bíró betegek klinikai adatait összegezzük:

1. beteg

Egy 32 éves nőbetegnél 2017 óta fennálló polyarthritissel, Raynaud-jelenséggel, myalgia és emelkedett CK-értékek (maximum 10 000 U/l) szerepeltek az anamnézisben. Az EMG, a végtagi MRI és a musculus vastus lateralisból végzett izombiopszia myositist igazolt. A szerológiai vizsgálatok pozitív anti-Jo-1, anti-PM/Scl-75 és anti-Ro52 antitesteket mutattak ki. Antiszintetáz szindróma diagnózisa került megállapításra. Nagydózisú szteroid- és metotrexát kezelést kapott, melyre klinikai javulás következett be. A nagy felbontású számítógépes tomográfia vizsgálaton (HRCT) thymus perzisztens volt igazolható, alveolitis és fibrosist nem volt látható. A szérumban AChR-antitest volt kimutatható (0,56 nmol/l; a határérték: 0,4 nmol/l). A 2017-ben történt neurológiai vizsgálat során eltérést nem találtak, az RNS teszt eredménye szintén negatívnak bizonyult. Ekkor a beteg már 4,5 hónapja részesült szteroid- és metotrexát terápiában. A myositis 2018-as fellángolása miatt metotrexát helyett ciklosporinra váltottak. 2019-ben nyaki flexor gyengeség és proximális végtaggyengeség alakult ki, ami napi kétszer 60 mg pyridostigmin adására jól reagált. Mellkas CT-n thymus persistens jelei voltak láthatóak. A gyakori myositis-exacerbációk miatt 2019-ben intravénás immunglobulin (IVIg) kezelést indítottak. 2020 januárjában megtörtént a thymectomia, a szövettani vizsgálat perzisztáló thymust és egy kis paragangliomát igazolt. A műtétet követő hónapokban ptosis, mimikai izomgyengeség és végtagi fáradékonyság jelentkezett, normális CK-értékek mellett. A pyridostigmin dózisának emelése tüneti javulást eredményezett. Azóta myastheniás tünetei stabilak. A ciklosporin mellékhatásai miatt 2021-ben azathioprinre, majd 2022-ben hatástalanság miatt mikofenolát-mofetilre váltottak. 2024-ben, aktív myositis és HRCT-vel igazolt tüdőfibrozis miatt rituximab-kezelést kezdtek. Jelenleg remisszióban van, terápiája: pyridostigmin 3 × 60 mg, metilprednizolon 8 mg, mikofenolát-mofetil 2 × 1000 mg, havi 60 g IVIg és rituximab.

2. beteg

A 70 éves nőbeteg esetében négy éve fennálló proximális alsó végtagi izomgyengeség állt fenn, amelyhez az elmúlt három évben kétoldali, fluktuáló ptosis, valamint enyhe nyelési nehezítettség társult. A szerológiai vizsgálat AChR-elleni antitestet igazolt a szérumban (4,08 nmol/l). A tünetek részleges javulást mutattak pyridostigmin-kezelés hatására. A laboratóriumi eredmények tartósan emelkedett CK szintet mutattak (~600 U/l). Az EMG vizsgálat

myopathiára utaló eltéréseket tárt fel. Az alfa-glükozidáz aktivitás normál tartományban volt, és a szérumban végzett laktát-terheléses teszt negatív eredményt adott. A végtagi MRI gluteális és adductor izmokban kötőszövetes-zsíros átalakulást igazolt. A musculus vastus lateralisból vett izombiopszia izomdisztrófia jeleit mutatta. A limb-girdle típusú izomdisztrófiák (LGMD) háttérében leggyakrabban előforduló hotspot mutációk genetikai szűrése negatív eredménnyel zárult (SGCG gén: c.848G>A (p.Cys283Tyr), FKRP gén: c.826C>A (p.Leu276Ile), CAPN3 gén: c.550delA). Ezt követően elvégzett LGMD irányú klinikai genetikai panel vizsgálata az ORAI1 génben c.551C>T heterozigóta mutációt igazolt.

4. beteg

Az 59 éves férfibeteg anamnézisében diabetes mellitus és diabéteszes polyneuropathia szerepelt. Generalizált myasthenia gravist (LOMG) diagnosztizáltunk, amelyet RNS vizsgálat igazolt. AChR antitest negatívnak bizonyult. Emellett anti-GAD65 antitest pozitív stiff-person szindróma is fennállt, amely elsősorban a distalis felső végtagi és a musculus tibialis anterior izmokat érintette. A beteg szérum CK-értékei emelkedettek voltak (393–544 U/l). A mellkas CT thymus hyperplasiát igazolt. Az MSA és MAA antitestekre irányuló szerológiai vizsgálat negatív eredményt adott. Az EMG myogén károsodást mutatott, míg a musculus vastus lateralisból vett izombiopszia myopathiára utaló elváltozásokat mutatott – mindkét vizsgálat közepes dózisú szteroidkezelés mellett történt. 2018-ban a proximális felső végtagi izomgyengeség progressziója miatt elvégzett végtagi MRI myositis fennállását valószínűsítette.

5. beteg

A 60 éves férfibeteg esetében AChR-antitest pozitív (119,3 nmol/l) generalizált myasthenia gravist (LOMG) diagnosztizáltunk, amelyhez kifejezetten emelkedett szérum CK-szint társult (649–1008 U/l). A szteroid dózisos emelésére a CK-érték többször is jelentősen csökkent. Egyéb autoimmun betegség vagy MSA/MAA antitest nem került kimutatásra. Az EMG 2011-ben krónikus myositisre utaló jeleket mutatott. A végtagi MRI (2018) és a m. deltoideusból végzett biopszia (2012) nem mutatott kóros eltérést, azonban mindkét vizsgálat alacsonyabb dózisú szteroidkezelés alatt történt. 2023-ban a metilprednizolon dózisának 4 mg/napra való csökkentését követően a beteg izomfájdalomról és izomgyengeségről számolt be. Az ekkor elvégzett EMG-vizsgálat acut myositis jeleit mutatta a musculus tibialis anteriorban.

9. beteg

Egy 64 éves férfibetegnél AChR-antitest pozitív (>8 nmol/l) bulbáris típusú myasthenia gravist diagnosztizáltunk, amely átmeneti dysarthriával és dysphagiával jelentkezett. Az RNS vizsgálat és az SF-EMG a neuromuszkuláris junkció működészavarát igazolták. Mellkas CT vizsgálat nem mutatott thymus-pathológiát. A CK-érték mérsékelten emelkedett volt (253–433 U/l). Az EMG vizsgálat, a végtagi MRI, valamint az MSA és MAA antitestekre irányuló szerológiai tesztek egyaránt negatív eredményt adtak. A CK-szintek átmeneti szteroidkezelés során is emelkedettek maradtak. Az IIM online klasszifikációs kalkulátor nem valószínűsítette IIM fennállását, ezért izombiopsziára nem történt. Egyéb autoimmun betegség nem volt kimutatható.

5.2.2. MSA/MAA ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Vizsgálatunk során a betegek 18,8%-ánál (n = 19) mutattunk ki MSA vagy MAA antitesteket (5. táblázat). 7 betegnél azonosítottunk MSA pozitivitást: anti-PL-7 antitest 2 főnél, anti-Mi-2 α 1 főnél, anti-Mi-2 β 4 főnél, míg anti-Jo-1 antitest 1 esetben volt detektálható. 13 betegnél észleltünk MAA pozitivitást: 5 esetben anti-Ro52, 6 esetben anti-PM-Scl-100, 1 esetben anti-PM-Scl-75, és 4 betegnél anti-Ku antitestek voltak jelen. Többféle autoantitest egyidejű jelenlétét összesen 4 betegnél dokumentáltuk. Klinikailag releváns CK-szint emelkedés kizárólag az 1. betegnél volt észlelhető, míg a többi MSA/MAA pozitív beteg CK-szintje a normál tartományban volt. Elektrofiziológiai vizsgálatot 15 betegnél végeztünk, melyek közül 1 esetben (1. beteg) myositisre utaló, míg további 4 esetben (13., 16., 23. és 26. beteg) myopathiás elváltozásokra jellemző jeleket találtunk. MRI vizsgálat 5 betegnél történt, amely az esetek többségében (n=4) negatív eredménnyel zárult, az 1. betegnél azonban a képalkotás myositist igazolt. Izombiopsziára 4 beteg esetében került sor. Az 1. betegnél a myositis szövettanilag is megerősítést nyert, míg a 13. betegnél egy korábban (1980-ban) végzett biopszia myopathiára utaló jeleket tárt fel. A 17. és 25. betegnél a szövettani lelet nem mutatott kóros eltérést. A 19 MSA/MAA antitest-pozitív beteg közül 7 esetben társult szisztémás autoimmun kórkép is jelen volt (pl. Sjögren szindróma, Raynaud-jelenség, rheumatoid arthritis, autoimmun thyreoiditis vagy nem differenciált kötőszöveti betegség). Az idiopáthiás gyulladáshoz myopathiákra vonatkozó online klasszifikációs kalkulátor kizárólag az 1. beteg esetében jelezte IIM fennállásának nagy valószínűségét. Az MSA/MAA antitesttel rendelkező és nem rendelkező betegek MGC-pontszámainak összehasonlítása nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a két csoport között (medián [IQR]: 4,0 [2,0–6,5] vs. 4,0 [1,0–7,0]; p = 0,8296).

5. táblázat. A szérumban MSA/MAA antitest pozitívítást mutató betegek jellemzői

Sorszám	Nem	Életkor az MG/II M kezdetén	MG típusa	Antitest	RNS	SF-EMG	Thymus	MGFA score	MGC pontszám	CK (U/l)	MSA/MAA/ Egyéb At.	Vitamin D (nmol/l)	EMG	MRI	Biopszia	Társuló immunbetegség
1	Nő	28	G	AChR	Norm	nt	Hyperplasia	IIA	7	916..512	Jo, PM-Slc 75, Ro52	138	Myositis	Myositis	Myositis (vastus lat.)	Antiszintetáz sy.
11	Nő	37	G	AChR	Norm	nt	Norm	IIA	6	Norm	Ro-52, PM-Scl-100	94,5	Norm	nt	nt	Sjögren sy, Raynaud sy.
12	Nő	52	G	nt	Decr	Poz	Hyperplasia	IIA	12	Norm	PM-Scl-100, Ku	63,8	Norm	Norm	nt	Polyarthrit
13	Nő	31	G	nt	Decr	Poz	Hyperplasia	IIA	5	Norm	PL-7	72	Myopathia	nt	Disztrófia (vastus lat.)	Nem ismert
14	Nő	31	O	AChR	Decr	Poz	Norm	I	3	Norm	Mi-2β	77,8	Norm	Norm	nt	Nem ismert
15	Nő	37	G	Neg	Decr	nt	Norm	0	0	Norm	Ku	67,5	Norm	Norm	nt	Raynaud
16	Nő	54	G	AChR	nt	Poz	Thymoma	IIA	2	Norm	Ku	91,2	Enyhe Myopathia	norm	nt	Nem ismert
17	Nő	15	G	AChR	nt	nt	Hyperplasia	IIA	8	Norm	PM-Scl-100	33,2	Norm	nt	Norm(deltoid)	Nem ismert
18	Nő	51	B	AChR	Decr	nt	Norm	IIA	6	Norm	Ro-52	106	Norm	nt	nt	Nem ismert
19	Nő	40	G	nt	Norm	nt	Hyperplasia	IIA	8	Norm	Mi-2β	11,8	nt	nt	nt	Nem ismert
20	Férfi	78	O	AChR	Norm	nt	Norm	IIA	2	Norm	PM-Scl-100	25	nt	nt	nt	Thyreoiditis
21	Nő	20	G	nt	Decr	nt	Hyperplasia	IIA	1	Norm	Ro-52	59,5	Norm	nt	nt	Sjögren sy, Raynaud sy, RA
22	Nő	21	G	AChR	nt	Poz	Hyperplasia	0	0	Norm	Mi-2β	66,8	Norm	nt	nt	Nem ismert
23	Nő	30	G	AChR	Decr	nt	Norm	IIA	2	Norm	Ku	26,2	Enyhe Myopathia	nt	nt	Nem ismert
24	Nő	36	G	AChR	nt	nt	Hyperplasia	IIA	4	Norm	Pl-7	51,5	Norm	nt	nt	Nem ismert
25	Nő	25	B	MUSK	Decr	Neg	Norm	IIA	5	Norm	PM-Scl-100	42,2	Norm	Norm	Norm(deltoid)	Nem ismert
26	Nő	27	G	AChR	nt	nt	Hyperplasia	IIA	9	Norm	PM-Scl-100	115,5	Myopathia (szteroid?)	nt	nt	NDC, Raynaud sy, Polyarthrit
27	Férfi	19	O	AChR	Norm	Poz	Norm	0	0	Norm	Mi-2α, Mi-2β	79,2	nt	nt	nt	Nem ismert
28	Férfi	82	O	AChR	nt	Poz	Norm	I	7	Norm	Ro-52	81	nt	nt	nt	Nem ismert

Rövidítések: AChR – Acetilkinolin-receptor, B – Bulbáris, CK – Kreatin-kináz, Decr – Decrement, EMG – Elektromiográfia, G – Generalizált, GAD – Glutaminsav-dekarboxiláz, MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America stádium, MGC – Myasthenia Gravis Composite pontszám, MRI – Mágneses rezonancia vizsgálat, MSA – Myositis-specifikus antitest, MAA – Myositis-asszociált antitest, MUSK – Muscle-specific kinase, Neg – Negatív, Norm – Normális, nt – Nem történt, Poz – Pozitív, O – Ocularis, RA – Rheumatoid arthritis, SF-EMG – Single-fiber elektromiográfia, sy. – Szindróma, NDC – Nem differenciált kötőszöveti betegség.

5.2.3. SZÉRUM D-VITAMIN KONCENTRÁCIÓK ALAKULÁSA

A vizsgálatban részt vevő valamennyi betegnél megtörtént a szérum D-vitamin szint meghatározása. Az eredmények alapján myastheniás populációnk 32,7%-ában (n=33) normál D-vitamin értékeket, míg a betegek 67,3%-ánál (n=68) alacsony szintet (<75 nmol/l) detektáltunk. Az emelkedett CK-aktivitással rendelkező 10 beteg közül 5 esetben, az MSA-antitest pozitív 7 beteg közül 5-nél, valamint a 13 MAA-antitest pozitív beteg közül 7 főnél mutatkozott D-vitamin hiány (4. táblázat). A normál és a csökkent D-vitamin szinttel rendelkező csoportok közötti összehasonlítás a myasthenia gravis súlyosságát jelző MGC-pontszámok tekintetében nem hozott statisztikailag szignifikáns különbséget (medián [IQR]: 4,0 [2,0–6,5] vs. 3,5 [1,5–5,8]; $p = 0,514$).

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy kisgyermekes esetekben a repetitív ingerlés során rögzített CMAP amplitúdó decrement nyugalomban mért medián értéke 1% volt, a teljes tartomány pedig 0–7% között alakult. Bár a CMAP amplitúdó decrement és az életkor között nem mutatkozott összefüggés, mérsékelt pozitív korrelációt találtunk a CMAP terület decrement, a posztetániás facilitáció, valamint a „twitch-to-tetanus” arány és az életkor között.

A szakirodalomban csak korlátozott számú vizsgálat érhető el az egészséges gyermekek neuromuszkuláris junkciójának repetitív idegingerléssel történő tanulmányozásáról. Churchill-Davidson és Wise öt gyermeket vizsgáltak, melynek során 11%-os amplitúdó decrementet írtak le koraszülötteknél 2,5 Hz-es, túvel végzett n. ulnaris ingerlés mellett. 0-26 hónapos kor között nem észleltek szignifikáns csökkenést, ezzel szemben magas frekvenciájú stimuláció (50 Hz, 20 másodpercig) esetén kifejezett decrementet tapasztaltak [99]. Wise és McQuillen három egészséges újszülött (1–3 napos életkor) n. ulnarisának 3, 10 vagy 50 Hz-cel történő ingerlésével nem mutattak ki szignifikáns CMAP-amplitúdó decrementet [8]. Koenigsberger és mtsai 17 újszülött n. mediánusát vizsgálták és nem találtak decrementet alacsony frekvenciájú ingerléssel (1–2 Hz), a magasabb frekvenciájú (20–50 Hz) ingerlés azonban szignifikáns amplitúdó csökkenést okozott [100]. Crumrine és Yodlowski 25, 1 napos és 5 éves kor közötti gyermek esetén intramuscularis motoros ideg ingerlést végeztek és a m. tibialis anterior izomból regisztrálták a motoros válaszokat. Alacsony frekvenciájú ingerlések során nem észleltek amplitúdó decrementet, ugyanakkor a 12 hetesnél fiatalabb csecsemőknél, magas frekvenciák (50–100 Hz) alkalmazása esetén a neuromuszkuláris transmissio zavarát rögzítettek [101]. Maselli és mtsai három egészséges, nem megnevezett korú kontroll gyermek esetén nem találtak amplitúdó decrementet a n. ulnaris 2 Hz-cel történő vizsgálat során [75].

Több irodalmi adat igazolja, hogy a kongenitális myastheniás szindrómák tünetei már a születéskor vagy közvetlenül azt követően megjelenhetnek. Ennek ellenére a betegség felismerése és diagnosztizálása gyakran éveket késik, ami az érintett gyermekek számára fokozott kockázatot jelent súlyos, esetenként életet veszélyeztető szövődmények kialakulására [102]. Amennyiben myastheniás kórkép gyanúja merül fel, elsőként az RNS vizsgálat elvégzése javasolt, mivel ez a teszt az elektrofiziológiai laboratóriumokban széles körben elérhető,

emellett érzékeny, specifikus funkcionális vizsgálatnak tekinthető a NMJ működésének megítélésére. Bizonyos esetekben kiegészítésként SFEMG is alkalmazható [103]. Myastheniás kórképek esetén az RNS vizsgálat jellemzően nagyobb diagnosztikus érzékenységgel bír a proximális izmokban jelentkező eltérések kimutatásában, mint a distalis régiókban. Ez különösen fontos a generalizált myasthenia gravis esetében, ahol az izomgyengeség gyakran a törzsközeli izmokat érinti. Ezzel szemben a CMS egyes, végtagövi formáiban az izombetegség elsődlegesen a distalis izomcsoportokat érintheti. Ezekben az esetekben, a repetitív ingerlést célszerű inkább a végtagi izmokon alkalmazni [4,103].

A mindennapi gyakorlatban, felnőttek esetében, proximális ideg/izom vizsgálata során technikailag egyszerűbben kivitelezhető és kevesebb kellemetlenséggel jár a n. accessorius repetitív ingerlése a n. axillaris helyett. Kisgyermeknél azonban a n. accessorius nyaki elhelyezkedése a nervus vagus potenciális ingerlésének kockázatával jár, illetve a regisztrálás is nehézkes a trapezius izomról, az ingerlési és regisztrálási pontok nagyon közel vannak egymáshoz. Ezzel szemben a supraclavicularis régió jól hozzáférhető, és a m. deltoideus mérete lehetővé teszi a motoros válaszok megbízható regisztrálását. Mindezek miatt az axillaris ideg vizsgálata mellett döntöttünk.

A tankönyvek és a neurofiziológiai szakirodalom alapján az első és a negyedik válasz között mért, 10%-ot meghaladó decrement a NMJ funkció zavarát jelzi [4,67,104], illetve a CMAP amplitúdó- és terület decrement értékek felnőttek esetében klinikailag egyenértékűen alkalmazható paramétereknek tekinthetők [105]. Egyes laboratóriumok szerint a mimikai izmok esetében 7% feletti, illetve akár 5% feletti decrement érték is kórosnak tekinthető, amennyiben kizárható, hogy a vizsgálat során technikai műtermékről lenne szó [81]. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezeknek a küszöbértékeknek a meghatározása kizárólag felnőtt populáción végzett vizsgálatokon alapulnak. Saját vizsgálatunkban 7%-ot meghaladó CMAP amplitúdó decrementet egyetlen esetben sem tapasztaltunk, ami arra utal, hogy ez az érték kisgyermek esetében a felnőttkori értékekkel azonos tartományban van. Ezzel összhangban nem találtunk szignifikáns korrelációt az amplitúdó decrement és az életkor között.

Érdekes módon azonban mérsékelt pozitív korrelációt figyeltünk meg a CMAP terület decrement és az életkor között. Noha a 0–5 hónapos korcsoportban alacsony esetszámmal rendelkezünk (n = 9), a vizsgálati alanyok több mint felénél 10%-nál nagyobb mértékű terület decrement volt megfigyelhető, amely meghaladja a felnőtteknél érvényben lévő normál (10%-

os) határértékeket. Ezzel szemben a 6 hónaposnál idősebb gyermekek mindegyikénél a CMAP terület decrement 10% alatt maradt.

Eredményeink jelentőséggel bírhatnak a csecsemők műtéti altatása során végzett kvantitatív neuromuszkuláris monitorozás szempontjából. Noha felnőttek esetében a neuromuszkuláris blokk mélységének kvantitatív megítélése során az amplitúdó- és a terület decrement alapú értékelés klinikailag felcserélhetőnek tekinthető [105], előfordulhat, hogy ez a megközelítés újszülöttek, csecsemők és kisgyermekek esetében nem alkalmazható egyenértékűen.

A 6 hónaposnál fiatalabb gyermekekben megfigyelhető nagyobb mértékű CMAP terület decrement az idősebbekétől eltérő NMJ működésre és vázizomfiziológiára utal. A CMAP amplitúdója a szummált akciós potenciálok csúcserékét tükrözi, amely akkor is stabil maradhat, ha az izomrostok túlnyomó része aktiválódik. Ezzel szemben a CMAP területértéke érzékeny a rostok közötti szinkronizációra. Fokozott temporalis diszperzió fáziseltolódást idézhet elő, amely a görbe alatti terület csökkenéséhez vezethet. Kisgyermekeknél az idegrendszer és az izomrostok vezetési sebességének éretlensége hozzájárulhat a terület decrement fokozódásához, még akkor is, ha a csúcsponti amplitúdók stabilnak tűnnek. Ez a jelenség részben magyarázható a nyugalmi intracelluláris kalciumkoncentráció enyhe ingadozásaival, amelyek befolyásolhatják az izomrostok válaszában szinkronizáltságát.

Egészséges felnőttekben poszt-tetániás facilitáció nem figyelhető meg, és a CMAP amplitúdó bármely növekedése úgynevezett pszeudofacilitációnak tulajdonítható [67]. Vizsgálatunkban ezzel szemben négyhónaposnál fiatalabb csecsemőkben tetániás ingerlést követően azonnal poszt-tetániás exhaustiót észleltünk. Eredményeink összhangban állnak korábbi megfigyelésekkel [99–101], amelyek szerint mind koraszülöttek, mind érett újszülöttek esetében a nagyfrekvenciás ingerlés inkább decrementet, mintsem facilitációt eredményez, ami a fiatalabb gyermekek preszinaptikus neuromuszkuláris junkciójának eltérő működésére utal.

A felszínes szedáció alkalmazása neurofiziológiai vizsgálatok során országonként jelentős eltéréseket mutat [67,103]. Ellentétben a hagyományos EMG vizsgálattal, ahol jellemzően egyetlen CMAP válasz kerül rögzítésre, a repetitív idegingerlés pontos kivitelezéséhez a vizsgált személy, illetve végtag mozdulatlanságára van szükség az egymást követő válaszok összehasonlíthatósága érdekében. Több szakértő véleménye szerint az RNS vizsgálat éber, kooperáló kisgyermekeken is elvégezhető. Ilyen esetben azonban leginkább

csupán a nyugalmi ingerlés végezhető el, a fárasztást követő, illetve poszt-tetániás görbék felvétele többnyire nem kivitelezhető. A felszínes szedáció lehetőséget teremt a tetániás ingerlésre, valamint a poszt-tetániás vizsgálatok kivitelezésére is. Tapasztalataink szerint hatékony szedáció hiányában a 3 Hz-es ingerlés harmadik–ötödik stimulációja környékén a gyermekek gyakran rántják el a vizsgált végtagot, ami technikai problémát okoz és a vizsgálatot értékelhetetlenné teszi. Noha a járóbeteg ellátásban a szedáció alkalmazása általában nem kivitelezhető, a harmadik progresszív szinten álló gyermek neuromuszkuláris központokban az ilyen vizsgálatokhoz szükséges szedáció és fájdalomcsillapítás feltételei többnyire biztosítottak [106].

Vizsgálataink során aneszteziológus által felügyelt célzott szedatív protokollt alkalmaztunk, amely során vizsgálati alanyaink 3 mg/ttkg propofolt, 0,1 mg/ttkg midazolámot és 1,9 µg/ttkg fentanylt kaptak. Ezek a szerek nem befolyásolták szignifikánsan a neuromuszkuláris junkció működését. Ezzel szemben a dinitrogén-oxid (N₂O) alkalmazása nem javasolt, mivel 12 hetesnél fiatalabb gyermekeknél gátolhatja a NMJ működését [101].

Összegzésként megállapítható, hogy tanulmányunk új megközelítést kínál a neuromuszkuláris junkció működésének megértéséhez gyermek populációkban, különös tekintettel a fiatal csecsemőkre. Eredményeink azt mutatják, hogy míg a CMAP amplitúdó decrement értékei összhangban vannak a felnőtt normákkal, addig a 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében a CMAP terület decrement értékek gyakran meghaladják a felnőttekre érvényes határértékeket. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a korai fejlődési szakaszban a NMJ sajátos fiziológiai jellemzőket mutathat. A CMAP terület decrement és az életkor között megfigyelt mérsékelt pozitív korreláció hangsúlyozza az érési folyamatok hatását a NMJ működésére, és rámutat az életkorspecifikus referenciaértékek szükségességének fontosságára az RNS vizsgálatok során. Általánosságban eredményeink azt sugallják, hogy újszülöttek, csecsemők és kisgyermekek esetében a CMAP amplitúdó decrement vizsgálata előnyben részesítendő a terület decrementtel szemben a neuromuszkuláris junkció funkciójának értékelésében.

Vizsgálatunknak több korlátja is van. Egyrészt egy egycentrumos vizsgálatról van szó, amely viszonylag kis elemszámú, közép-európai, kaukázusi gyermekpopuláción alapul, ami korlátozhatja az eredmények általánosíthatóságát más populációkra. Emellett a vizsgálatban részt vevő valamennyi gyermek szedációban részesült, ami befolyásolhatta az ideglettani válaszaikat. Vizsgálatunk kizárólag az axilláris idegre fókuszált, amely ritkábban alkalmazott

célideg az RNS-vizsgálatok során, így az eredmények nehezen általánosíthatók más idegekre vagy éber állapotban végzett vizsgálatokra. Tisztában vagyunk a Spearman-féle rangkorrelációs próba esetében előforduló II. típusú statisztikai hiba lehetőségével, amikor a mintaméret elégtelensége miatt a nullhipotézist (azaz a korreláció hiányát) nem sikerül elutasítani. Esetünkben azonban ez kevésbé valószínű, mivel a kapott p-értékek jelentősen meghaladták a 0,05-ös szignifikanciaszintet, és a korrelációs együtthatók (ρ) alacsonyak voltak, ami gyenge pozitív és negatív irányú korrelációkat egyaránt jelez – például a CMAP amplitúdó decrement meghatározása során. Ez a minta inkább a korreláció hiányára utal.

Tanulmányunk eredményeinek megerősítése és kiegészítése céljából további kutatások végzése javasolt más perifériás idegek bevonásával, valamint eltérő életkorú és háttérű gyermekpopulációkban, lehetőség szerint szedáció nélküli körülmények között.

6.2. MYOSITIS ÉS IZOMELLENEK ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN

Noha több esettanulmány és kisebb betegcsoportokat bemutató közlemény is beszámolt korábban a myasthenia gravis és az idiopáthiás gyulladásos myopathiák társulásáról [107], a CK-szint emelkedésének és a gyulladásos myopathiák előfordulásának gyakoriságáról egy tercier centrumban kezelt MG-s betegek körében továbbra is kevés adat áll rendelkezésre. Egy japán vizsgálatban, ahol 924 MG-s beteget vizsgáltak, az IIM előfordulási aránya 0,9% volt [108], míg egy portugál tanulmányban 2,3% [12], egy olasz, 441 fős betegmintán végzett vizsgálatban pedig 2,9% [11].

Saját vizsgálatunkban a páciensek 9,9%-ánál észleltünk emelkedett CK-szintet a vizsgálatba történő bevonás időpontjában. A myositis diagnózisát mindössze egy betegnél tudtuk megerősíteni, illetve további két esetben a vizsgálatok eredményei valószínű myositis mellett szóltak (összesítve a saját betegpopulációnkban ez 2,9%-os myositis gyakoriságot jelent). Mindhárom érintett beteg anti-AChR antitest pozitív volt. Egy negyedik páciens esetében, akinél tartós CK-emelkedést észleltünk az izombiopszia és a genetikai vizsgálat társuló végtagöv-típusú izomdisztrófiát igazolt.

A MG és IIM együttes előfordulását vizsgáló szisztematikus irodalmi áttekintések alapján azon betegeknél, akiknél a két betegség együttesen állt fenn, több, mint 60%-ban thymoma jelenléte volt kimutatható, ami a thymus patológiás szerepére utalhat az autoimmun folyamatok kialakulásában [107]. Ezzel szemben saját betegcsoportunkban ilyen magas arány

nem volt megfigyelhető: két betegnél thymus hyperplasiát diagnosztizáltunk, míg a harmadik páciens esetében a képkötő vizsgálat nem igazolt eltérést a thymusban.

A MG és IIM kialakulásának időbeli viszonyát illetően is változatos mintázatot figyeltünk meg. Egy esetben a myasthenia gravis diagnózisa négy évvel megelőzte a gyulladásos myopathia tüneteinek megjelenését, ebben az esetben késői kezdetű volt szó. A fennmaradó két beteg esetében a két kórkép egyidejűleg manifesztálódott – egyikük korai, másikuk késői kezdetű myastheniában szenvedett. Ez a megfigyelés összhangban áll a korábbi tanulmányok eredményeivel, melyek szerint a MG és az IIM gyakran szimultán jelenik meg [11].

Az izomspecifikus autoantitestek előfordulási gyakoriságát MG-ban és IIM-ban egyidejűleg szenvedő egyéneknél több tanulmány is alacsonynak találta [9,12,14,107–109].

Definitív polymyositises betegnél anti-Jo-1, PM/Scl-75 és Ro52 autoantitesteket mutattunk ki. Nála klinikailag az antiszintetáz szindróma tüneteinek domináltak, mely miatt szoros immunológiai kontroll alatt áll. A szakirodalomban mindössze két olyan esetet találtunk, ahol anti-Jo-1 pozitív mellett MG és IIM együttesen állt fenn. Diaco és munkatársai egy 47 éves nőbeteg esetét ismertették, akinél anti-AChR pozitív myasthenia gravis és thymus hyperplasiát diagnosztizáltak. Később anti-Jo-1 antitest pozitív antiszintetáz szindrómával járó idiopáthiás gyulladásos myopathia is kialakult. Tüneteinek jól reagáltak szteroid (prednison) és immunszuppresszív (cyclosporin) kezelésre, ami kedvező prognózis mellett szólt [110]. Egy másik, Huang és szerzőtársai által leírt esetben egy 74 éves nőbetegnél anti-AChR pozitív MG mellett IIM és thymus carcinoma együttes jelenlétét észlelték. A beteg szerológiai vizsgálatai anti-Jo-1, anti-Ro52, anti-titin és anti-ryanodin receptor elleni antitesteket is kimutattak, ami széleskörű autoimmun aktivációra utalt. Plazmaferézis és tacrolimus adása mellett klinikai javulást figyeltek meg [111].

Saját betegcsoportunkban a két valószínű myositises eset, valamint az emelkedett CK-szintet mutató többi páciens esetében sem MSA, sem MAA jelenléte nem volt kimutatható. Az egyik valószínű myositises betegnél viszont anti-GAD65 pozitív volt detektálható, az ő klinikai tüneteinek összhangban álltak egy társuló stiff-person szindrómával, amely szintén autoimmun eredetű neurológiai kórkép. Fontos megjegyezni, hogy MG-IIM átfedést mutató betegeink közül egyiknél sem igazolódott rosszindulatú daganatos megbetegedés.

Az elmúlt években jelentősen megnőtt az MSA, valamint – kisebb mértékben – az MAA kimutatásának klinikai jelentősége. 2017-ben az EULAR és az ACR új klasszifikációs kritériumokat dolgozott ki felnőtt- és gyermekkori IIM-betegek számára [93]. Az új osztályozási rendszer a klinikai jellemzők mellett javasolja az anti-Jo-1 autoantitestek rutinszerű szűrését is. Az általuk fejlesztett online kalkulátor figyelembe veszi az anti-Jo-1 pozitivitást a diagnosztikai döntéshozatal során.

2018-ban és 2020-ban az Európai Neuromuszkuláris Központ (ENMC) szakértői felülvizsgálták a korábban elsősorban klinikopatológiai szemléletű, szakértői konszenzuson alapuló IIM-osztályozási rendszert. Az új ajánlásokban immár klinikoszeropatológiai megközelítést alkalmaztak, külön frissítve az immunmediált nekrotizáló myopathia (IMNM) és a dermatomyositis klasszifikációját [112,113]. Az ajánlások szerint, amennyiben a klinikai kép jellegzetes, az IMNM esetében az anti-SRP vagy anti-HMGCR autoantitestek, míg DM esetében az anti-Mi2, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-SAE vagy anti-TIF1 γ jelenléte mellett az izombiopszia elvégzése opcionális, azaz nem feltétlenül szükséges.

Bár több korábbi tanulmány vizsgálta az MSA és MAA jelenlétét olyan esetekben, ahol a MG és IIM együttesen állt fenn, ezen autoantitestek előfordulási gyakorisága a myastheniás populációban továbbra sem ismert. Meglepő módon, jelen vizsgálatunkban a myasthenia gravisban szenvedő betegek 18,8%-ánál detektáltunk MSA/MAA pozitivitást. Az egyetlen definitív polymyositises eset kivételével minden MSA/MAA-pozitív beteg normál CK-értékekkel rendelkezett, és egyiküknél sem volt igazolható myositis. A pozitív esetek 37%-ában – elsősorban az erősen pozitív MSA/MAA antitesttel rendelkezőknél – társuló szisztémás autoimmun betegség is jelen volt, például Sjögren szindróma, Raynaud szindróma, rheumatoid arthritis, autoimmun thyreoiditis vagy nem differenciált kollagenózis.

Érdekesség, hogy egy, erős anti-PL-7 pozitivitást mutató betegnél nem volt kimutatható társuló autoimmun kórkép a vizsgálat idején, azonban két évvel később diffúz nagy B-sejtes lymphomát (DLBCL) diagnosztizáltak nála. Egy másik beteg esetében, bár magas volt az anti-Ro52 antitest szintje, nem jelentkeztek szisztémás autoimmun betegségekre utaló panaszok vagy tünetek.

MSA/MAA-pozitív eseteink 63%-ában alacsony titerű autoantitesteket (anti-Ku, anti-Mi2 β , anti-PM-Scl-100 vagy anti-Pl-7) észleltünk. Az anti-Ku pozitív betegek közül az egyik Raynaud-szindrómában szenvedett, míg egy másik betegnél, akinél anti-PM-Scl-100 antitestek

voltak jelen, autoimmun pajzsmirigygyulladást diagnosztizáltunk. A fennmaradó esetekben sem szisztémás autoimmun betegség, sem idiopáthiás gyulladással myopathia nem volt igazolható. Többszörös antitest-pozitivitást egyik esetben sem észleltünk. Az alacsony titerű MSA/MAA antitestek klinikai jelentősége kérdéses. Egy 727 különböző neurológiai kórképet vizsgáló tanulmány szerint ezen betegeknél akár az esetek 6,7–30,0%-ában is előfordulhatnak MAA és MSA antitestek [114]. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a klinikai gyakorlatban számolni kell a fals pozitív eredmények viszonylag magas arányával. Emellett több vizsgálat rámutatott arra, hogy a line/dot blot tesztek specificitása korlátozott [115], mivel egészséges kontroll személyek 9–16%-ában is pozitív eredményt adhatnak [116–118]. Ezekben az esetekben a fals pozitív eredmények általában alacsony titerűek voltak, és a minták gyakran többféle autoantitest-pozitivitást is mutattak. A MSA/MAA tesztek klinikai hasznosíthatóságának javítása érdekében több tanulmány a vizsgálatok validálását, standardizálását és harmonizálását javasolja [115].

A D-vitamin immunmoduláns szerepét széles körben vizsgálták. Számos autoimmun betegségben kimutatták, hogy az autoantigénnel szembeni tolerancia elvesztése alacsonyabb D-vitamin-szintekkel társul [16,90]. Jól ismert továbbá, hogy a D-vitamin-receptorok az izomsejtekben is jelen vannak, és szerepet játszanak az izomregenerációban; hiányuk izomgyengeséghez és myalgiahoz vezethet [16]. Ennek megfelelően feltételezhető, hogy a D-vitaminnak kettős hatása van myastheniában: egyrészt az autoimmun folyamatok szabályozása, másrészt az izomműködés fenntartása révén. Egy 151 myastheniás beteget vizsgáló tanulmány összefüggést mutatott ki a betegség kockázata, valamint jellemzői és a D-vitamin-receptor gén polimorfizmusa között [119]. Több közlemény is alacsonyabb szérumban D-vitamin szintekről számolt be myastheniás betegek esetén [16,17,84,120–122]. Egy öt tanulmány adatait összegző metaanalízis, amely összesen 219 myastheniás beteget és 231 egészséges kontrollszemélyt foglalt magában, megerősítette ezt a megfigyelést, és a D-vitamin szintek rutinszerű ellenőrzését, valamint szükség szerinti korrekcióját javasolta MG-s betegek esetén [123]. Ezzel szemben egy két mintás Mendeli randomizáción alapuló vizsgálat nem talált bizonyítékot arra, hogy a keringő D-vitamin szint befolyásolná a myasthenia kialakulásának kockázatát [124]. A kezelés szempontjából fontos kiemelni, hogy cholecalciferol (800 NE/nap) pótlása alacsony D-vitamin-szinttel rendelkező MG-s betegekben javította az izomgyengeséget [16].

Vizsgálatunkban kelet-közép-európai myastheniás betegek nagy esetszámú populációjában határoztuk meg a cholecalciferol-szinteket. Az irodalmi adatokkal

összhangban, betegeink 67,3%-ánál alacsony D-vitamin szintet mértünk. Az MGC-pontszámok nem mutattak szignifikáns különbséget a normál és az alacsony D-vitamin szinttel rendelkező betegek között. A későbbiekben D-vitamin-szint rendezését követő utánkövetéses vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy a D-vitamin milyen mértékben befolyásolja a myastheniás betegek életminőségét, illetve a betegség aktivitását.

Vizsgálatunknak néhány korlátja is van. Elsőként megemlítendő a viszonylag kis elemszám, amely korlátozhatja az eredmények általánosíthatóságát. Másodsor, a vizsgálat egy kelet-közép-európai, kaukázusi populációban történt, ami korlátozhatja a kapott eredmények alkalmazhatóságát más, etnikai csoportok vonatkozásában. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a myasthenia gravis klinikai fenotípusát valószínűleg inkább genetikai variabilitás, mintsem önmagában az etnikai hovatartozás befolyásolja, ugyanakkor genetikai elemzés jelen vizsgálatban nem történt. Harmadszor, a tanulmány felépítése átmenetet képez a keresztmetszeti vizsgálat és az esettanulmány között, amely típusú kutatási dizájn önmagában hordozza a szelekciós és megfigyelési torzítás kockázatát. A vizsgálat retrospektív komponense további torzító hatással lehetett az adatok gyűjtésére. Bizonyos klinikai paraméterek, valamint az MG-specifikus autoantitestek teljes körű szerológiai vizsgálata nem állt rendelkezésre minden beteg esetében. Az egyetlen, tercier neuromuszkuláris centrumból származó, nem randomizált vizsgálat, szekvenciális betegbevonással mintavételi torzítást is eredményezhetett, ami korlátozza eredményeink külső validitását. Negyedszer, a D-vitamin-szinteket csak a vizsgálatba történő bevonáskor, egyetlen időpontban határoztuk meg. Ez a keresztmetszeti megközelítés csak pillanatképet nyújt a D-vitamin státuszról, és nem veszi figyelembe az időbeli ingadozásokat, szezonális változásokat, illetve a betegség lefolyására gyakorolt esetleges hatásokat. Emellett a D-vitamin pótlásának mértékét és rendszerességét nem vizsgáltuk szisztematikusan a résztvevőknél. A D-vitamin-szintek és a pótlás hatásának megítéléséhez hosszabb távú, prospektív vizsgálatok szükségesek, amelyek a betegség súlyosságára és lefolyására gyakorolt hatásokat is értékelik.

Összefoglalásként elmondható, hogy a myasthenia gravis és az idiopáthiás gyulladással myopathia együttes előfordulása ritka, ám klinikailag jelentős jelenség, amely az irodalmi adatok alapján a myastheniás betegek körülbelül 1–3%-át érintheti [11,12,108]. Myastheniás betegek esetén izomfájdalom, nem fárasztható izomgyengeség vagy öröklődő myopathiára, izomdisztrófiára gyanús fenotípus esetén javasolt a szérum CK szint meghatározása. Magas CK-szintet észlelése esetén (normál tartomány felső határának kétszerese) vagy ha a beteg

tartós szteroidkezelést igényel, indokolt a további kivizsgálás az esetleges társuló izombetegségek – így különösen a myositis – irányába. Alacsonyabb CK-emelkedés (kevesebb, mint a normál tartomány felső határának kétszerese) véletlenszerű észlelésekor javasolt a hajlamosító tényezők azonosítása (pl. pajzsmirigybetege, statin használat), valamint a laborérték rendszeres követése (pl. havi egy-két alkalommal). Az MSA/MAA autoantitestek meghatározása nem tűnik alkalmasnak elsődleges szűrővizsgálatként IIM gyanúja esetén, mivel ezen antitestekhez viszonylag magas arányú, alacsony titerű hamis pozitív eredmények társulnak. Eredményeink alátámasztják a D-vitamin-szint rendszeres ellenőrzésének és szükség szerinti pótlásának jelentőségét a myasthenia kezelésében. Végül fontos kiemelni, hogy a myastheniás betegpopuláció nem tekinthető homogén csoportnak, mivel e betegek körében – még ha ritkán is – más neuromuszkuláris betegségek, például öröklődő izomdisztrófiák is előfordulhatnak.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A neuromuszkuláris junkció működésének életkori sajátosságait vizsgálatunkban repetitív ideg ingerlés segítségével tanulmányoztuk egészséges újszülöttekben, csecsemőkben és kisgyermekekben. Az axillaris ideg ingerlésével, felszíni elektródák alkalmazásával 34 (23 fiú, 11 lány, életkor: 0–48 hónap) esetben történt teljes körű értékelés. A CMAP amplitúdó-decrement medián értéke 1% volt, amely nem mutatott szignifikáns összefüggést az életkorral. Ezzel szemben a poszt-tetániás facilitáció és a „twitch-to-tetanus” arány mérsékelt pozitív korrelációt mutatott az életkorral: 4 hónapos kor alatt inkább kimerülés, idősebb korban facilitáció volt megfigyelhető. A CMAP terület-decrement szintén életkorfüggőnek bizonyult: a 0–5 hónapos korcsoportban medián értéke 11%, míg a 6–48 hónapos gyermekeknél csupán 4% volt. A különböző időpontokban mért értékek között szignifikáns különbséget találtunk, a legnagyobb decrementet a stimuláció utáni 1. percben észleltük. A vizsgálatok során klinikailag jelentős mellékhatás nem fordult elő, és a legtöbb esetben jó minőségű, értékelhető görbék készültek. Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy gyermekkorban az RNS sajátos életkori mintázatokat mutat, ami indokolttá teszi a korosztály-specifikus referenciaértékek meghatározását.

A második vizsgálat sorozatban myasthenia gravis és idiopáthiás myositis átfedő eseteinek klinikai és szerológiai jellemzőit elemeztük, különös tekintettel az autoantitest-profilra (MSA, MAA), a kreatin-kináz (CK) szintekre és a D-vitamin státuszra. Összesen 101 MG-ban szenvedő beteg (74 nő, 27 férfi, medián életkor: 57 év) adatait prospektív módon dolgoztuk fel. A betegek 67%-ánál generalizált, 18%-ánál bulbáris, 15%-ánál okuláris forma fordult elő. A szerológiai vizsgálatok 66%-ban AChR-, 4%-ban MuSK-pozitivitást mutattak, 14% szeronegatív volt. CK-emelkedés 10 betegnél fordult elő, közülük négyenél $>2 \times \text{ULN}$ érték mellett; egy esetben anti-Jo-1 pozitív polymyositis, kettőnél valószínű myositis, egy betegnél izomdisztrófia igazolódott. Összesen 19 betegnél (18,8%) mutattunk ki MSA vagy MAA pozitívitást, amelyek 37%-ában magas titer és szisztémás autoimmun társbetegségek is jelen voltak. A D-vitamin szint 67,3%-ban volt csökkent, de az MGC-score-ral nem mutatott szignifikáns összefüggést. Eredményeink rámutatnak, hogy az MG és IM átfedése ritka, de fontos differenciáldiagnosztikai és terápiás kihívást jelent, valamint a D-vitamin-hiány gyakori előfordulása további klinikai és immunológiai vizsgálatokat tesz szükségessé.

8. SUMMARY

In our first study, we investigated the age-specific characteristics of neuromuscular junction function in healthy neonates, infants, and young children using repetitive nerve stimulation. Stimulation of the axillary nerve with surface electrodes was performed in 34 subjects (23 boys, 11 girls; age range: 0–48 months). The median compound muscle action potential amplitude decrement was 1%, showing no significant correlation with age. In contrast, post-tetanic facilitation and the twitch-to-tetanus ratio demonstrated a moderate positive correlation with age: exhaustion was more common under 4 months, while facilitation was observed in older children. CMAP area decrement also proved to be age-dependent, with a median of 11% in the 0–5 month group compared to 4% in the 6–48 month group. Significant differences were found between time points, with the greatest decrement occurring at 1 minute post-stimulation. No clinically significant adverse events occurred, and high-quality, analyzable recordings were obtained in most cases. These results highlight specific age-related patterns of RNS in early childhood, underlining the need for age-adjusted reference values.

In the second series of investigations, we analyzed the clinical and serological characteristics of myasthenia gravis and idiopathic myositis overlap, with a particular focus on autoantibody profiles (MSA, MAA), creatine kinase (CK) levels, and vitamin D status. Data from 101 MG patients (74 female, 27 male; median age: 57 years) were prospectively evaluated. Generalized MG was present in 67%, bulbar in 18%, and ocular in 15%. Antibody testing revealed AChR-positivity in 66%, MuSK-positivity in 4%, and seronegativity in 14%. CK elevation occurred in 10 patients, with four exceeding 2× ULN; one had anti-Jo-1 positive polymyositis, two were considered probable myositis, and one had muscular dystrophy. Overall, 19 patients (18.8%) showed MSA or MAA positivity, of which 37% had high titers with concomitant systemic autoimmune disease, while 63% had low titers without such associations. Vitamin D deficiency was detected in 67.3% of patients, but no significant correlation with the MGC score was observed. Our findings emphasize that MG–IIM overlap, although rare, represents an important diagnostic and therapeutic challenge, and that the frequent occurrence of vitamin D deficiency warrants further clinical and immunological investigations.

9. ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy míg az egészséges, 0–48 hónapos gyermekek esetében a repetitív ideg ingerléses (RNS) vizsgálat során rögzített CMAP amplitúdó-decrement mértéke a felnőttkori normál tartományon belül marad (medián: 1%, IQR: 1–3%, teljes tartomány: 0–7%), addig a CMAP terület-decrement értékei fiatalabb gyermekeknél (különösen 6 hónapos kor alatt) meghaladhatják a felnőttkori referenciatartományt, ami életkorspecifikus élettani eltérésekre utal. Míg felnőttek esetén a CMAP amplitúdó és terület-decrementeket a szakirodalom egyenértékűnek tartja és normál határértéknek mindkettő esetében 10%-ot használnak, addig ez az egyenlőség valószínűleg nem áll fenn a korai életszakaszban.
2. Mérsékelt pozitív korrelációt mutattunk ki a gyermekek életkora és a CMAP terület decrement, poszt-tetániás facilitáció, valamint “twitch-to-tetanus” arány között, míg a CMAP amplitúdó-decrement nem mutatott összefüggést az életkorral. Ez a megfigyelés a neuromuszkuláris junction (NMJ) funkcionális érésének kvantitatív jellemzőire világít rá.
3. A 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél poszt-tetániás kimerülést figyeltünk meg, ami eltér a felnőtteknél tapasztalt pseudofacilitációtól.
4. Megállapítottuk, hogy a n. axillaris repetitív ideg ingerlése kisgyermekkorban is biztonságos és megfelelő eredményeket szolgáltat a neuromuszkuláris junction működészavarainak vizsgálatára.
5. Az általunk alkalmazott szedációs protokoll (propofol, midazolám, fentanyl) nem befolyásolta szignifikánsan a NMJ működését, és lehetővé tette a kvantitatív RNS-vizsgálatok megbízható kivitelezését kisgyermekek esetében is.
6. A vizsgálat a szakirodalomban az elsők között nyújt életkorspecifikus, kvantitatív RNS-adatokat egészséges gyermekpopulációban, hangsúlyozva az életkori referenciaértékek kialakításának szükségességét, és alapot teremtve jövőbeli klinikai és diagnosztikus alkalmazásokhoz.
7. Vizsgálatunkban elsőként határoztuk meg a myasthenia gravisban (MG) szenvedő betegek körében az idiopáthiás inflammatorikus myopathiával (IIM) való átfedés előfordulási arányát egy kelet-közép-európai betegcsoportban. A 101 vizsgált beteg közül három esetben (2,9%) igazolódott definitív vagy valószínű myositis, amely összhangban van a nemzetközi irodalomban közölt 0,9–2,9%-os gyakorisági adatokkal.

8. A vizsgált MG-s betegek 9,9%-ánál emelkedett szérums CK-szintet találtunk, azonban ezeknek csak töredékében igazolódott klinikailag releváns myositis. Ez a megfigyelés rávilágít a CK-emelkedés nem-specifikus természetére, és megerősíti a további diagnosztikai kivizsgálás szükségességét.
9. A myasthenia gravisban szenvedő betegek 18,8%-ánál mutattunk ki MSA vagy MAA antitest pozitívítást, azonban ezen esetek többsége nem társult klinikailag manifeszt myositis-sal. Megfigyelésünk alátámasztja, hogy az MSA/MAA antitestek önmagukban nem alkalmasak IIM szűrővizsgálatára MG-ben, különösen alacsony titer esetén.
10. A vizsgálatba bevont MG-s betegek 67,3%-ánál alacsony szérums D-vitamin szintet észleltünk, ugyanakkor nem találtunk szignifikáns összefüggést a D-vitamin státusz és a klinikai állapot súlyossága (MGC-pontszám) között. Ez megerősíti az irodalmi adatok által sugallt gyakori D-vitamin hiányt, ugyanakkor annak klinikai jelentősége további prospektív vizsgálatokat igényel.

Megfigyeléseink hozzájárulhatnak a neuromuszkuláris junkció neurofiziológiai vizsgálatának standardizálásához gyermekkorban, valamint hozzásegíthetnek a myastheniás betegek átfogóbb immunológiai jellemzéséhez.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Boczán Juditnak az évek során nyújtott áldozatos munkáját, segítőkészségét, és belém fektetett bizalmát, mellyel végig kísért kutatói munkám kezdetétől fogva.

Köszönettel tartozom a Neurológiai Tanszék jelenlegi, valamint korábbi vezetőjének, Prof. Dr. Oláh Lászlónak és Prof. Dr. Csiba Lászlónak a szakmai támogatásért, és hogy biztosította munkám elvégzését a Neurológiai Klinikán.

Köszönet illeti a Neurológiai Klinika Neuromuszkuláris rendelésén dolgozó valamennyi orvos kollégát és szakdolgozót a vizsgálatokban részt vett betegek kezeléséért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Fülesdi Bélának és az Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Tanszék munkatársainak a vizsgálatokban nyújtott közreműködésükért.

Köszönet illeti, Prof. Dr. Tóth Attilát és Prof. Dr. Nagy Attilát az adatok statisztikai feldolgozása során nyújtott rengeteg segítségéért.

Köszönöm szépen TDK-k hallgatóinknak (Hogea-László Patrícianak, Major Gréta Szilviának) az adatok gyűjtésében és feldolgozásában végzett munkáját.

Köszönet valamennyi betegnek, hogy részt vettek a tanulmányokban, elősegítve ezzel a tudomány előrehaladását.

Végül, de nem utolsó sorban hálás köszönettel tartozom szüleimnek, illetve barátaimnak a folyamatos támogatásért, melyet tanúsítottak az évek alatt.

11.TÁRGYSZAVAK

repetitív ideg ingerlés, decrement, gyermekgyógyászat, neuromuszkuláris junkció, myasthenia gravis, myositis, idiopáthiás gyulladós myopathia (IIM), emelkedett CK-szint, MSA, MAA, D-vitamin

repetitive nerve stimulation, decrement, pediatric, neuromuscular junction, myasthenia gravis, myositis, idiopathic inflammatory myopathy (IIM), elevated CK levels, MSA, MAA, vitamin-D

12. IRODALOMJEGYZÉK

12.1. HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Liu, W.; Chakkalakal, J.V. The Composition, Development, and Regeneration of Neuromuscular Junctions. In *Current Topics in Developmental Biology*; Elsevier, 2018; Vol. 126, pp. 99–124 ISBN 978-0-12-809215-6.
2. Schara, U.; Della Marina, A.; Abicht, A. Congenital Myasthenic Syndromes: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Neuropediatrics* **2012**, *43*, 184–193, doi:10.1055/s-0032-1323850.
3. Kosac, A.; Gavillet, E.; Whittaker, R.G. Neurophysiological Testing in Congenital Myasthenic Syndromes: A Systematic Review of Published Normal Data: Issues & Opinions: Testing in CMS. *Muscle Nerve* **2013**, *48*, 711–715, doi:10.1002/mus.23929.
4. Pitt, M. *Paediatric Electromyography*; Oxford University Press USA - OSO: Oxford, 2018; ISBN 978-0-19-875459-6.
5. Arizono, N.; Koreto, O.; Iwai, Y.; Hidaka, T.; Takeoka, O. MORPHOMETRIC ANALYSIS OF HUMAN NEUROMUSCULAR JUNCTION IN DIFFERENT AGES. *Acta Pathol. Jpn.* **1984**, *34*, 1243–1249, doi:10.1111/j.1440-1827.1984.tb00551.x.
6. Goudsouzian, N.G. MATURATION OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION IN THE INFANT. *Br. J. Anaesth.* **1980**, *52*, 205–214, doi:10.1093/bja/52.2.205.
7. Stead, A.L. THE RESPONSE OF THE NEWBORN INFANT TO MUSCLE RELAXANTS. *Br. J. Anaesth.* **1955**, *27*, 124–130, doi:10.1093/bja/27.3.124.
8. Wise, G.A. Transient Neonatal Myasthenia: Clinical and Electromyographic Studies. *Arch. Neurol.* **1970**, *22*, 556, doi:10.1001/archneur.1970.00480240076011.
9. Paik, J.J.; Corse, A.M.; Mammen, A.L. The Co-Existence of Myasthenia Gravis in Patients with Myositis: A Case Series. *Semin. Arthritis Rheum.* **2014**, *43*, 792–796, doi:10.1016/j.semarthrit.2013.12.005.
10. De Baets, M.; Stassen, M.H.W. The Role of Antibodies in Myasthenia Gravis. *J. Neurol. Sci.* **2002**, *202*, 5–11, doi:10.1016/S0022-510X(02)00200-9.
11. Garibaldi, M.; Fionda, L.; Vanoli, F.; Leonardi, L.; Loreti, S.; Bucci, E.; Di Pasquale, A.; Morino, S.; Vizzaccaro, E.; Merlonghi, G.; et al. Muscle Involvement in Myasthenia Gravis: Expanding the Clinical Spectrum of Myasthenia-Myositis Association from a Large Cohort of Patients. *Autoimmun. Rev.* **2020**, *19*, 102498, doi:10.1016/j.autrev.2020.102498.
12. Santos, E.; Coutinho, E.; Martins Da Silva, A.; Marinho, A.; Vasconcelos, C.; Taipa, R.; Pires, M.M.; Gonçalves, G.; Lopes, C.; Leite, M.I. Inflammatory Myopathy Associated with Myasthenia Gravis with and without Thymic Pathology: Report of Four Cases and Literature Review. *Autoimmun. Rev.* **2017**, *16*, 644–649, doi:10.1016/j.autrev.2017.04.009.
13. Yu, Z.; Cheng, H.; Liang, Y.; Ding, T.; Yan, C.; Gao, C.; Wen, H. Decreased Serum 25-(OH)-D Level Associated With Muscle Enzyme and Myositis Specific Autoantibodies in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 642070, doi:10.3389/fimmu.2021.642070.
14. Huang, K.; Shojania, K.; Chapman, K.; Amiri, N.; Dehghan, N.; Mezei, M. Concurrent Inflammatory Myopathy and Myasthenia Gravis with or without Thymic Pathology: A Case Series and Literature Review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2019**, *48*, 745–751, doi:10.1016/j.semarthrit.2018.05.004.
15. Hengstman, G.J.D.; Van Engelen, B.G.M.; Vree Egberts, W.T.M.; Van Venrooij, W.J. Myositis-Specific Autoantibodies: Overview and Recent Developments: *Curr. Opin. Rheumatol.* **2001**, *13*, 476–482, doi:10.1097/00002281-200111000-00004.

16. Askmark, H.; Haggård, L.; Nygren, I.; Punga, A.R. Vitamin D Deficiency in Patients with Myasthenia Gravis and Improvement of Fatigue after Supplementation of Vitamin D 3: A Pilot Study. *Eur. J. Neurol.* **2012**, *19*, 1554–1560, doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03773.x.
17. Azali, P.; Barbasso Helmers, S.; Kockum, I.; Olsson, T.; Alfredsson, L.; Charles, P.J.; Piehl Aulin, K.; Lundberg, I.E. Low Serum Levels of Vitamin D in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Ann. Rheum. Dis.* **2013**, *72*, 512–516, doi:10.1136/annrheumdis-2012-201849.
18. Sanes, J.R.; Lichtman, J.W. Development of the Vertebrate Neuromuscular Junction. *Annu. Rev. Neurosci.* **1999**, *22*, 389–442, doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.389.
19. Wu, H.; Xiong, W.C.; Mei, L. To Build a Synapse: Signaling Pathways in Neuromuscular Junction Assembly. *Development* **2010**, *137*, 1017–1033, doi:10.1242/dev.038711.
20. Brull, S. J. (2017). Neuromuscular Blocking Agents. In P. G. Barash (Ed.), *Clinical Anesthesia* (8th Ed., Pp. 527–564). Wolters Kluwer. In.
21. Court, F.A.; Gillingwater, T.H.; Melrose, S.; Sherman, D.L.; Greenshields, K.N.; Morton, A.J.; Harris, J.B.; Willison, H.J.; Ribchester, R.R. Identity, Developmental Restriction and Reactivity of Extralaminar Cells Capping Mammalian Neuromuscular Junctions. *J. Cell Sci.* **2008**, *121*, 3901–3911, doi:10.1242/jcs.031047.
22. Griffin, J.W.; Thompson, W.J. Biology and Pathology of Nonmyelinating Schwann Cells. *Glia* **2008**, *56*, 1518–1531, doi:10.1002/glia.20778.
23. Larsson, L.; Ansved, T. Effects of Ageing on the Motor Unit. *Prog. Neurobiol.* **1995**, *45*, 397–458, doi:10.1016/0301-0082(95)98601-Z.
24. Reddy, L.V.; Koirala, S.; Sugiura, Y.; Herrera, A.A.; Ko, C.-P. Glial Cells Maintain Synaptic Structure and Function and Promote Development of the Neuromuscular Junction In Vivo. *Neuron* **2003**, *40*, 563–580, doi:10.1016/S0896-6273(03)00682-2.
25. Kang, H.; Tian, L.; Mikesch, M.; Lichtman, J.W.; Thompson, W.J. Terminal Schwann Cells Participate in Neuromuscular Synapse Remodeling during Reinnervation Following Nerve Injury. *J. Neurosci.* **2014**, *34*, 6323–6333, doi:10.1523/JNEUROSCI.4673-13.2014.
26. Naguib, M.; Brull, S.J.; Johnson, K.B. Conceptual and Technical Insights into the Basis of Neuromuscular Monitoring. *Anaesthesia* **2017**, *72*, 16–37, doi:10.1111/anae.13738.
27. Dale, H.H. THE ACTION OF CERTAIN ESTERS AND ETHERS OF CHOLINE, AND THEIR RELATION TO MUSCARINE. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1914**, *6*, 147–190, doi:10.1016/S0022-3565(25)08268-0.
28. Dale, H.H.; Dudley, H.W. The Presence of Histamine and Acetylcholine in the Spleen of the Ox and the Horse. *J. Physiol.* **1929**, *68*, 97–123, doi:10.1113/jphysiol.1929.sp002598.
29. Lenrow, D.A.; Slipman, C.W. Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects, William F. Brown, Charles F. Bolton and Michael J. Aminoff, Editors, WB Saunders, 2002. *Spine J.* **2004**, *4*, 123, doi:10.1016/S1529-9430(03)00123-2.
30. . Deutch, A.Y. (2013).Chapter 6—NeurotransmittersA2. InL.R. Squire,D. Berg, F.E.Bloom, S.D. Lac, A. Ghosh,&N.C. Spitzer (Eds.), *Fundamental Neuroscience* (4th Ed., Pp. 117–138). San Diego: Academic Press. In.
31. Fatt, P.; Katz, B. An Analysis of the End-plate Potential Recorded with an Intra-cellular Electrode. *J. Physiol.* **1951**, *115*, 320–370, doi:10.1113/jphysiol.1951.sp004675.
32. Baker, P.F. Calcium and the Control of Neuro-Secretion. *Sci. Prog.* **1977**, *64*, 95–115.
33. Wood, S.J.; Slater, C.R. Safety Factor at the Neuromuscular Junction. *Prog. Neurobiol.* **2001**, *64*, 393–429, doi:10.1016/s0301-0082(00)00055-1.
34. Hughes, B.W.; Kusner, L.L.; Kaminski, H.J. Molecular Architecture of the Neuromuscular Junction. *Muscle Nerve* **2006**, *33*, 445–461, doi:10.1002/mus.20440.
35. Albuquerque, E.X.; Barnard, E.A.; Porter, C.W.; Warnick, J.E. The Density of Acetylcholine Receptors and Their Sensitivity in the Postsynaptic Membrane of Muscle Endplates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1974**, *71*, 2818–2822, doi:10.1073/pnas.71.7.2818.

36. Unwin, N.; Fujiyoshi, Y. Gating Movement of Acetylcholine Receptor Caught by Plunge-Freezing. *J. Mol. Biol.* **2012**, *422*, 617–634, doi:10.1016/j.jmb.2012.07.010.
37. Kuo, I.Y.; Ehrlich, B.E. Signaling in Muscle Contraction. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2015**, *7*, a006023, doi:10.1101/cshperspect.a006023.
38. Paton, W.D.M.; Waud, D.R. The Margin of Safety of Neuromuscular Transmission. *J. Physiol.* **1967**, *191*, 59–90, doi:10.1113/jphysiol.1967.sp008237.
39. Waud, B.E.; Waud, D.R. The Relation between Tetanic Fade and Receptor Occlusion in the Presence of Competitive Neuromuscular Block. *Anesthesiology* **1971**, *35*, 456–464, doi:10.1097/00000542-197111000-00003.
40. Waud, B.E.; Waud, D.R. The Margin of Safety of Neuromuscular Transmission in the Muscle of the Diaphragm. *Anesthesiology* **1972**, *37*, 417–422, doi:10.1097/00000542-197210000-00012.
41. Jonsson, M.; Dabrowski, M.; Gurley, D.A.; Larsson, O.; Johnson, E.C.; Fredholm, B.B.; Eriksson, L.I. Activation and Inhibition of Human Muscular and Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors by Succinylcholine. *Anesthesiology* **2006**, *104*, 724–733, doi:10.1097/00000542-200604000-00017.
42. Ribeiro, J.A.; Cunha, R.A.; Correia-de-Sá, P.; Sebastião, A.M. Chapter 23 Purinergic Regulation of Acetylcholine Release. In *Progress in Brain Research*; Elsevier, 1996; Vol. 109, pp. 231–241 ISBN 978-0-444-82166-9.
43. Jessell, T.M. Neuronal Specification in the Spinal Cord: Inductive Signals and Transcriptional Codes. *Nat. Rev. Genet.* **2000**, *1*, 20–29, doi:10.1038/35049541.
44. Buckingham, M.; Rigby, P.W.J. Gene Regulatory Networks and Transcriptional Mechanisms That Control Myogenesis. *Dev. Cell* **2014**, *28*, 225–238, doi:10.1016/j.devcel.2013.12.020.
45. Witzemann, V. Development of the Neuromuscular Junction. *Cell Tissue Res.* **2006**, *326*, 263–271, doi:10.1007/s00441-006-0237-x.
46. Bonanomi, D.; Pfaff, S.L. Motor Axon Pathfinding. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2010**, *2*, a001735–a001735, doi:10.1101/cshperspect.a001735.
47. Young, S.; Poo, M. Rapid Lateral Diffusion of Extrajunctional Acetylcholine Receptors in the Developing Muscle Membrane of *Xenopus* Tadpole. *J. Neurosci.* **1983**, *3*, 225–231, doi:10.1523/JNEUROSCI.03-01-00225.1983.
48. Kummer, T.T.; Misgeld, T.; Sanes, J.R. Assembly of the Postsynaptic Membrane at the Neuromuscular Junction: Paradigm Lost. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2006**, *16*, 74–82, doi:10.1016/j.conb.2005.12.003.
49. Salpeter, M. Nicotinic Acetylcholine Receptors in Vertebrate Muscle: Properties, Distribution and Neural Control. *Prog. Neurobiol.* **1985**, *25*, 297–325, doi:10.1016/0301-0082(85)90018-8.
50. Vincent, A. ACETYLCHOLINE RECEPTOR AND MUSCLE SPECIFIC KINASE AUTOANTIBODIES. In *Autoantibodies*; Elsevier, 2007; pp. 569–576 ISBN 978-0-444-52763-9.
51. Merlie, J.P.; Sanes, J.R. Concentration of Acetylcholine Receptor mRNA in Synaptic Regions of Adult Muscle Fibres. *Nature* **1985**, *317*, 66–68, doi:10.1038/317066a0.
52. Simon, A.M.; Hoppe, P.; Burden, S.J. Spatial Restriction of AChR Gene Expression to Subsynaptic Nuclei. *Development* **1992**, *114*, 545–553, doi:10.1242/dev.114.3.545.
53. Schaeffer, L.; De Kerchove d'Exaerde, A.; Changeux, J.-P. Targeting Transcription to the Neuromuscular Synapse. *Neuron* **2001**, *31*, 15–22, doi:10.1016/S0896-6273(01)00353-1.
54. Campanelli, J.T.; Hoch, W.; Rupp, F.; Kreiner, T.; Scheller, R.H. Agrin Mediates Cell Contact-Induced Acetylcholine Receptor Clustering. *Cell* **1991**, *67*, 909–916, doi:10.1016/0092-8674(91)90364-5.

55. Kim, N.; Stiegler, A.L.; Cameron, T.O.; Hallock, P.T.; Gomez, A.M.; Huang, J.H.; Hubbard, S.R.; Dustin, M.L.; Burden, S.J. Lrp4 Is a Receptor for Agrin and Forms a Complex with MuSK. *Cell* **2008**, *135*, 334–342, doi:10.1016/j.cell.2008.10.002.
56. Apel, E.D.; Glass, D.J.; Moscoso, L.M.; Yancopoulos, G.D.; Sanes, J.R. Rapsyn Is Required for MuSK Signaling and Recruits Synaptic Components to a MuSK-Containing Scaffold. *Neuron* **1997**, *18*, 623–635, doi:10.1016/S0896-6273(00)80303-7.
57. Walsh, M.K.; Lichtman, J.W. In Vivo Time-Lapse Imaging of Synaptic Takeover Associated with Naturally Occurring Synapse Elimination. *Neuron* **2003**, *37*, 67–73, doi:10.1016/S0896-6273(02)01142-X.
58. Kállai János; Bende István. *Bevezetés a neuropszichológiába*; Medicina: Budapest, 2008; ISBN 978-963-226-134-8.
59. Ferraro, E.; Molinari, F.; Berghella, L. Molecular Control of Neuromuscular Junction Development. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2012**, *3*, 13–23, doi:10.1007/s13539-011-0041-7.
60. Campanari, M.-L.; García-Ayllón, M.-S.; Ciura, S.; Sáez-Valero, J.; Kabashi, E. Neuromuscular Junction Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Reassessing the Role of Acetylcholinesterase. *Front. Mol. Neurosci.* **2016**, *9*, doi:10.3389/fnmol.2016.00160.
61. Balice-Gordon, R.; Lichtman, J. In Vivo Observations of Pre- and Postsynaptic Changes during the Transition from Multiple to Single Innervation at Developing Neuromuscular Junctions. *J. Neurosci.* **1993**, *13*, 834–855, doi:10.1523/JNEUROSCI.13-02-00834.1993.
62. Walsh, M.K.; Lichtman, J.W. In Vivo Time-Lapse Imaging of Synaptic Takeover Associated with Naturally Occurring Synapse Elimination. *Neuron* **2003**, *37*, 67–73, doi:10.1016/S0896-6273(02)01142-X.
63. Fox, M.A.; Sanes, J.R.; Borza, D.-B.; Eswarakumar, V.P.; Fässler, R.; Hudson, B.G.; John, S.W.M.; Ninomiya, Y.; Pedchenko, V.; Pfaff, S.L.; et al. Distinct Target-Derived Signals Organize Formation, Maturation, and Maintenance of Motor Nerve Terminals. *Cell* **2007**, *129*, 179–193, doi:10.1016/j.cell.2007.02.035.
64. Nishimune, H.; Valdez, G.; Jarad, G.; Moulson, C.L.; Müller, U.; Miner, J.H.; Sanes, J.R. Laminins Promote Postsynaptic Maturation by an Autocrine Mechanism at the Neuromuscular Junction. *J. Cell Biol.* **2008**, *182*, 1201–1215, doi:10.1083/jcb.200805095.
65. Je, H.S.; Yang, F.; Ji, Y.; Potluri, S.; Fu, X.-Q.; Luo, Z.-G.; Nagappan, G.; Chan, J.P.; Hempstead, B.; Son, Y.-J.; et al. ProBDNF and Mature BDNF as Punishment and Reward Signals for Synapse Elimination at Mouse Neuromuscular Junctions. *J. Neurosci.* **2013**, *33*, 9957–9962, doi:10.1523/JNEUROSCI.0163-13.2013.
66. Fuentes-Medel, Y.; Ashley, J.; Barria, R.; Maloney, R.; Freeman, M.; Budnik, V. Integration of a Retrograde Signal during Synapse Formation by Glia-Secreted TGF- β Ligand. *Curr. Biol. CB* **2012**, *22*, 1831–1838, doi:10.1016/j.cub.2012.07.063.
67. Stålberg, E.; van Dijk, H.; Falck, B.; Kimura, J.; Neuwirth, C.; Pitt, M.; Podnar, S.; Rubin, D.I.; Rutkove, S.; Sanders, D.B.; et al. Standards for Quantification of EMG and Neurography. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **2019**, *130*, 1688–1729, doi:10.1016/j.clinph.2019.05.008.
68. Patel, P.; Pobre, T. Electrodiagnostic Evaluation of Neuromuscular Junction Disorder. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2025.
69. Preston, D. C. MD, Shapiro, B. E. MD, PhD; 6 - Repetitive Nerve Stimulation; Electromyography and Neuromuscular Disorders (Third Edition) 2013; 52-61. In.
70. Sieb, J.P. Myasthenia Gravis: An Update for the Clinician. *Clin. Exp. Immunol.* **2014**, *175*, 408–418, doi:10.1111/cei.12217.
71. Aarli, J.A. Late-Onset Myasthenia Gravis: A Changing Scene. *Arch. Neurol.* **1999**, *56*, 25, doi:10.1001/archneur.56.1.25.

72. Gilhus, N.E.; Verschuuren, J.J. Myasthenia Gravis: Subgroup Classification and Therapeutic Strategies. *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 1023–1036, doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
73. Peragallo, J.H. Pediatric Myasthenia Gravis. *Semin. Pediatr. Neurol.* **2017**, *24*, 116–121, doi:10.1016/j.spen.2017.04.003.
74. Santiago Gonçalves, C.; Nunes Marques, M.I.; Antunes, S.; Serrano, A. Transient Neonatal Myasthenia Gravis: A Case Report. *Cureus* **2021**, doi:10.7759/cureus.20592.
75. Maselli, R.A.; Chen, D.; Mo, D.; Bowe, C.; Fenton, G.; Wollmann, R.L. Choline Acetyltransferase Mutations in Myasthenic Syndrome Due to Deficient Acetylcholine Resynthesis. *Muscle Nerve* **2003**, *27*, 180–187, doi:10.1002/mus.10300.
76. Engel, A.G.; Shen, X.-M.; Selcen, D.; Sine, S.M. Congenital Myasthenic Syndromes: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 420–434, doi:10.1016/S1474-4422(14)70201-7.
77. Tintignac, L.A.; Brenner, H.-R.; Rüegg, M.A. Mechanisms Regulating Neuromuscular Junction Development and Function and Causes of Muscle Wasting. *Physiol. Rev.* **2015**, *95*, 809–852, doi:10.1152/physrev.00033.2014.
78. O’Connell, K.; Ramdas, S.; Palace, J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. *Front. Neurol.* **2020**, *11*, 743, doi:10.3389/fneur.2020.00743.
79. Hülsbrink, R.; Hashemolhosseini, S. Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome – Diagnosis, Pathogenesis and Therapy. *Clin. Neurophysiol.* **2014**, *125*, 2328–2336, doi:10.1016/j.clinph.2014.06.031.
80. Newsom-Davis, J. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Rev. Neurol. (Paris)* **2004**, *160*, 177–180, doi:10.1016/s0035-3787(04)70888-7.
81. Abraham, A.; Alabdali, M.; Alsulaiman, A.; Breiner, A.; Barnett, C.; Katzberg, H.D.; Lovblom, L.E.; Bril, V. Repetitive Nerve Stimulation Cutoff Values for the Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve* **2017**, *55*, 166–170, doi:10.1002/mus.25214.
82. Phillips, W.D.; Vincent, A. Pathogenesis of Myasthenia Gravis: Update on Disease Types, Models, and Mechanisms. *F1000Research* **2016**, *5*, 1513, doi:10.12688/f1000research.8206.1.
83. Klein, C.J.; Beecher, G.; Lamb, C.; Naddaf, E.; Milone, M.; Liewluck, T.; Dubey, D.; Zekeridou, A.; Shelly, S.; Mills, J.R. LRP4-IgG Service Line Testing in Seronegative Myasthenia Gravis and Controls. *J. Neuroimmunol.* **2022**, *368*, 577895, doi:10.1016/j.jneuroim.2022.577895.
84. Kang, S.-Y.; Kang, J.-H.; Choi, J.C.; Song, S.K.; Oh, J.-H. Low Serum Vitamin D Levels in Patients with Myasthenia Gravis. *J. Clin. Neurosci.* **2018**, *50*, 294–297, doi:10.1016/j.jocn.2018.01.047.
85. Vincent, A.; Palace, J.; Hilton-Jones, D. Myasthenia Gravis. *The Lancet* **2001**, *357*, 2122–2128, doi:10.1016/S0140-6736(00)05186-2.
86. Dalakas, M.C.; Hohlfeld, R. Polymyositis and Dermatomyositis. *The Lancet* **2003**, *362*, 971–982, doi:10.1016/S0140-6736(03)14368-1.
87. Lepreux, S.; Hainfellner, J.A.; Vital, A. Idiopathic Inflammatory Myopathies Overlapping with Systemic Diseases. *Clin. Neuropathol.* **2018**, *37*, 6–15, doi:10.5414/NP301077.
88. Blijham, P.J.; Hengstman, G.J.D.; Hama-Amin, A.D.; Van Engelen, B.G.M.; Zwarts, M.J. Needle Electromyographic Findings in 98 Patients with Myositis. *Eur. Neurol.* **2006**, *55*, 183–188, doi:10.1159/000093866.
89. Lipe, D.N.; Qdaisat, A.; Krishnamani, P.P.; Nguyen, T.D.; Chaftari, P.; El Messiri, N.; Srinivasan, A.; Galvis-Carvajal, E.; Reyes-Gibby, C.C.; Wattana, M.K. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Diagnostics* **2024**, *14*, 1794, doi:10.3390/diagnostics14161794.

90. Aranow, C. Vitamin D and the Immune System. *J. Investig. Med.* **2011**, *59*, 881–886, doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
91. Schober, P.; Boer, C.; Schwarte, L.A. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth. Analg.* **2018**, *126*, 1763–1768, doi:10.1213/ANE.0000000000002864.
92. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America; Jaretzki, A.; Barohn, R.J.; Ernstoff, R.M.; Kaminski, H.J.; Keesey, J.C.; Penn, A.S.; Sanders, D.B. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards. *Neurology* **2000**, *55*, 16–23, doi:10.1212/WNL.55.1.16.
93. Bottai, M.; Tjärnlund, A.; Santoni, G.; Werth, V.P.; Pilkington, C.; De Visser, M.; Alfredsson, L.; Amato, A.A.; Barohn, R.J.; Liang, M.H.; et al. EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups: A Methodology Report. *RMD Open* **2017**, *3*, e000507, doi:10.1136/rmdopen-2017-000507.
94. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America; Jaretzki, A.; Barohn, R.J.; Ernstoff, R.M.; Kaminski, H.J.; Keesey, J.C.; Penn, A.S.; Sanders, D.B. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards. *Neurology* **2000**, *55*, 16–23, doi:10.1212/WNL.55.1.16.
95. Burns, T.M. The MG Composite: An Outcome Measure for Myasthenia Gravis for Use in Clinical Trials and Everyday Practice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2012**, *1274*, 99–106, doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06812.x.
96. Aiello, I.; Sau, G.F.; Bissakou, M.; Patraskakis, S.; Traccis, S. Standardization of Changes in M-Wave Area to Repetitive Nerve Stimulation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* **1986**, *26*, 529–532.
97. Cengiz, B.; Kuruoğlu, H.R. Interpretation of the Repetitive Nerve Stimulation Test Results Using Principal Component Analysis. *Clin. Neurophysiol.* **2006**, *117*, 2073–2078, doi:10.1016/j.clinph.2006.05.023.
98. Salameh, A.; Gebauer, R.A.; Grollmuss, O.; Vít, P.; Reich, O.; Janoušek, J. Normal Limits for Heart Rate as Established Using 24-Hour Ambulatory Electrocardiography in Children and Adolescents. *Cardiol. Young* **2008**, *18*, doi:10.1017/S1047951108002539.
99. Churchill-Davidson, H.C.; Wise, R.P. Neuromuscular Transmission in the Newborn Infant. *Anesthesiology* **1963**, *24*, 271–278, doi:10.1097/00000542-196305000-00004.
100. Koenigsberger, M.; Patten, B.; Lovelace, R. Studies of Neuromuscular Function in the Newborn: 1. A Comparison of Myoneural Function in the Full Term and the Premature Infant. *Neuropediatrics* **1973**, *4*, 350–361, doi:10.1055/s-0028-1091752.
101. Crumrine, R.S.; Yodlowski, E.H. Assessment of Neuromuscular Function in Infants. *Anesthesiology* **1981**, *54*, 29–32, doi:10.1097/00000542-198101000-00006.
102. Kinali, M.; Beeson, D.; Pitt, M.C.; Jungbluth, H.; Simonds, A.K.; Aloysius, A.; Cockerill, H.; Davis, T.; Palace, J.; Manzur, A.Y.; et al. Congenital Myasthenic Syndromes in Childhood: Diagnostic and Management Challenges. *J. Neuroimmunol.* **2008**, *201–202*, 6–12, doi:10.1016/j.jneuroim.2008.06.026.
103. Pitt, M. Neurophysiological Strategies for the Diagnosis of Disorders of the Neuromuscular Junction in Children. *Dev. Med. Child Neurol.* **2008**, *50*, 328–333, doi:10.1111/j.1469-8749.2008.02038.x.
104. Oh, S.J.; Kurokawa, K.; Claussen, G.C.; Ryan, H.F. Electrophysiological Diagnostic Criteria of Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome. *Muscle Nerve* **2005**, *32*, 515–520, doi:10.1002/mus.20389.
105. Epstein, R.H.; Nemes, R.; Renew, J.R.; Brull, S.J. Area under the Curve and Amplitude of the Compound Motor Action Potential Are Clinically Interchangeable Quantitative Measures of Neuromuscular Block: A Method Comparison Study. *BJA Open* **2024**, *11*, 100293, doi:10.1016/j.bjao.2024.100293.

106. Kang, P.B.; McMillan, H.J.; Kuntz, N.L.; Lehky, T.J.; Alter, K.E.; Fitzpatrick, K.F.; El Kosseifi, C.; Quijano-Roy, S.; The Professional Practice Committee of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine Utility and Practice of Electrodiagnostic Testing in the Pediatric Population: An AANEM Consensus Statement. *Muscle Nerve* **2020**, *61*, 143–155, doi:10.1002/mus.26752.
107. Zhu, Y.; Wang, B.; Hao, Y.; Zhu, R. Clinical Features of Myasthenia Gravis with Neurological and Systemic Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* **2023**, *14*, 1223322, doi:10.3389/fimmu.2023.1223322.
108. Suzuki, S. Autoimmune Targets of Heart and Skeletal Muscles in Myasthenia Gravis. *Arch. Neurol.* **2009**, *66*, 1334, doi:10.1001/archneurol.2009.229.
109. Garibaldi, M.; Tasca, G.; Diaz-Manera, J.; Ottaviani, P.; Laschena, F.; Pantoli, D.; Gerevini, S.; Fiorillo, C.; Maggi, L.; Tasca, E.; et al. Muscle MRI in Neutral Lipid Storage Disease (NLS). *J. Neurol.* **2017**, *264*, 1334–1342, doi:10.1007/s00415-017-8498-8.
110. Diaco, M.; Ancarani, F.; Montalto, M.; Verrecchia, E.; Evoli, A.; Servidei, S.; Gasbarrini, G.; Manna, R. Association of Myasthenia Gravis and Antisynthetase Syndrome: A Case Report. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2004**, *17*, 395–399, doi:10.1177/039463200401700320.
111. Huang, C.; Dai, X.; Liu, J.; Zhang, Y.; Yin, B.; Liu, C.; Ren, X.; Duan, Z.; Yang, H. Case Report: Multi-Antibody-Positive Myasthenia Gravis Concomitant Myositis Associated with Thymoma. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1423547, doi:10.3389/fimmu.2024.1423547.
112. Allenbach, Y.; Mammen, A.L.; Benveniste, O.; Stenzel, W.; Allenbach, Y.; Amato, A.; Aussey, A.; Benveniste, O.; De Bleecker, J.; De Groot, I.; et al. 224th ENMC International Workshop: *Neuromuscul. Disord.* **2018**, *28*, 87–99, doi:10.1016/j.nmd.2017.09.016.
113. Mammen, A.L.; Allenbach, Y.; Stenzel, W.; Benveniste, O.; Allenbach, Y.; Benveniste, O.; Bleecker, J.D.; Boyer, O.; Casciola-Rosen, L.; Christopher-Stine, L.; et al. 239th ENMC International Workshop: Classification of Dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14–16 December 2018. *Neuromuscul. Disord.* **2020**, *30*, 70–92, doi:10.1016/j.nmd.2019.10.005.
114. Kleiser, B.; Hoffmann, D.; Kowarik, M.C.; Dubois, E.; Armbruster, M.; Grimm, A.; Marquetand, J. Myositis -Specific and -Associated Antibodies in Neurological Disorders - A Retrospective Study of 727 Patients. *J. Neurol. Sci.* **2024**, *466*, 123213, doi:10.1016/j.jns.2024.123213.
115. Bonroy, C.; Piette, Y.; Allenbach, Y.; Bossuyt, X.; Damoiseaux, J. Positioning of Myositis-Specific and Associated Autoantibody (MSA/MAA) Testing in Disease Criteria and Routine Diagnostic Work-Up. *J. Transl. Autoimmun.* **2022**, *5*, 100148, doi:10.1016/j.jtauto.2022.100148.
116. Tansley, S.L.; Li, D.; Betteridge, Z.E.; McHugh, N.J. The Reliability of Immunoassays to Detect Autoantibodies in Patients with Myositis Is Dependent on Autoantibody Specificity. *Rheumatology* **2020**, *59*, 2109–2114, doi:10.1093/rheumatology/keaa021.
117. Vulsteke, J.-B.; De Langhe, E.; Claeys, K.G.; Dillaerts, D.; Poesen, K.; Lenaerts, J.; Westhovens, R.; Van Damme, P.; Blockmans, D.; De Haes, P.; et al. Detection of Myositis-Specific Antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, e7–e10, doi:10.1136/annrheumdis-2017-212915.
118. Bundell, C.; Rojana-udomsart, A.; Mastaglia, F.; Hollingsworth, P.; McLean-Tooke, A. Diagnostic Performance of a Commercial Immunoblot Assay for Myositis Antibody Testing. *Pathology (Phila.)* **2016**, *48*, 363–366, doi:10.1016/j.pathol.2016.03.012.
119. Dai, Y.; Wu, F.; Ni, S.; Guo, S.; Lu, L.; Zhao, X. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with the Risk and Features of Myasthenia Gravis in the Han Chinese Population. *Immunol. Res.* **2023**, *71*, 404–412, doi:10.1007/s12026-022-09349-x.

120. Justo, M.E.; Aldecoa, M.; Cela, E.; Leoni, J.; González Maglio, D.H.; Villa, A.M.; Aguirre, F.; Paz, M.L. Low Vitamin D Serum Levels in a Cohort of Myasthenia Gravis Patients in Argentina. *Photochem. Photobiol.* **2021**, *97*, 1145–1149, doi:10.1111/php.13432.
121. Guan, Y.; Lv, F.; Meng, Y.; Ma, D.; Xu, X.; Song, Y.; Wang, O.; Jiang, Y.; Xia, W.; Xing, X.; et al. Association between Bone Mineral Density, Muscle Strength, and Vitamin D Status in Patients with Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study. *Osteoporos. Int.* **2017**, *28*, 2383–2390, doi:10.1007/s00198-017-4041-0.
122. Chroni, E.; Dimisianos, N.; Punga, A.R. Low Vitamin D Levels in Healthy Controls and Patients with Autoimmune Neuromuscular Disorders in Greece. *Acta Neurol. Belg.* **2016**, *116*, 57–63, doi:10.1007/s13760-015-0512-2.
123. Bonaccorso, G. Myasthenia Gravis and Vitamin D Serum Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* **2023**, *22*, 752–760, doi:10.2174/1871527321666220707111344.
124. Fan, Y.; Huang, H.; Chen, X.; Chen, Y.; Zeng, X.; Lin, F.; Chen, X. Causal Effect of Vitamin D on Myasthenia Gravis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front. Nutr.* **2023**, *10*, 1171830, doi:10.3389/fnut.2023.1171830.

12.2. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ ÉS EGYÉB IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK HITELESÍTETT LISTÁJA



**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/533/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kozák Márk
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kozák, M.**, Szatmári, K., Németh, E., Fülesdi, B., Nagy, A. C., Tóth, A., Boczán, J.: Function of the Normal Neuromuscular Junction in Young Children.
Muscle Nerve. 72 (2), 306-312, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.28445>
IF: 3.1 (2024)
2. **Kozák, M.**, Kovács, E., Nagy-Vincze, M., Tóth, A., Boczán, J.: Prevalence of Elevated CK Levels, Myositis-Specific and Myositis-Associated Antibodies, Myositis, and Other Neuromuscular Diseases in Myasthenia Gravis Patients - Experience from an Eastern European Tertiary Center.
J Clin Med. 14 (7), 1-13, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14072449>
IF: 2.9 (2024)

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 6

A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6

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

Debrecen, 2025.09.29.



13. FÜGGELÉK

13.1. MYASTHENIA GRAVIS COMPOSIT SKÁLA

MG composite scale

Ptosis, upward ease (physician examination)	>45 seconds = 0	11-45 seconds = 1	1-10 seconds = 2	Immediate = 3
Double vision on lateral Gaze, left or right (physician examination)	>45 seconds = 0	11-45 seconds = 1	1-10 seconds = 3	Immediate = 4
Eye closure (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness (can be forced open with effort) = 0	Moderate weakness (can be forced open easily) = 1	Severe weakness (unable to keep eye closed) = 2
Talking (patient history)	Normal = 0	Intermittent slurring or nasal speech = 2	Constant slurring or nasal but can be understood = 4	Difficult to understand speech = 6
Chewing (patient history)	Normal = 0	Fatigue with solid food = 2	Fatigue with soft food = 4	Gastric tube = 6
Swallowing (patient history)	Normal = 0	Rare episode of choking or trouble swallowing = 2	Frequent trouble swallowing, for example necessitating change in diet = 5	Gastric tube = 6
Breathing (thought to be caused by MG)	Normal = 0	Shortness of breath with exertion = 2	Shortness of breath at rest = 4	Ventilator dependence = 9
Neck flexion or extension (weakest) (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 1	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 3	Severe weakness = 4
Shoulder abduction (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5
Hip flexion (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5
<i>TOTAL</i>				_____

Note: Please note that “moderate weakness” for neck and limb items should be construed as weakness that equals roughly 50% ± 15% of expected normal strength. Any weakness milder than that would be “mild,” and any weakness more severe than that would be classified as “severe.”

13.2. MGFA KLASSZIFIKÁCIÓ

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification of MG	
Class (I-V)	Clinical features
Class I	Any ocular muscle weakness. May have weak eye closure. All other muscle strength is normal.
Class II	<i>Mild</i> weakness affecting non-ocular muscles May also have any ocular weakness
IIa	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have oropharyngeal muscle weakness (less than limb/axial)
	vs
IIb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have limb or axial or both muscle involvement (less or equal to oropharyngeal/respiratory)
Class III	<i>Moderate</i> weakness affecting non-ocular muscles May also have any ocular weakness
IIIa	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have oropharyngeal muscle weakness (less than limb/axial)
	vs
IIIb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have limb or axial or both muscle involvement (less or equal to oropharyngeal/respiratory)
Class IV	<i>Severe</i> weakness affecting non-ocular muscles May also have any ocular weakness
IVa	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have oropharyngeal muscle weakness (less than limb/axial)
	vs
IVb*	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have limb or axial or both muscle involvement (less or equal to oropharyngeal/respiratory)
Class V	Defined by intubation with or without mechanical ventilation (except when this is employed during routine post-op management)

Note: use of a feeding tube without intubation places a patient in class IVb

Table 3. MGFA Clinical Classification, which divides MG presentations into different classes by clinical features with increasing severity of diseases. The classes may correlate with prognosis or therapy response (adapted from Jaretzski).